

Informe de caso

Fibrosis retroperitoneal asociada a una hiperostosis cortical generalizada. Presentación de un caso

Uriel Panqueva Martínez^a, Carlos Arteaga Ungarro^{b,*}, Daniel Jaramillo Arroyave^b, Federico Rondón Herrera^b, Gerardo Quintana López^b y Antonio Iglesias Gamarra^b

^aIPS especializada, Bogotá, Colombia

^bDivisión de Reumatología, Escuela de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de septiembre de 2013

Aceptado el 14 de mayo de 2014

Palabras clave:

Fibrosis retroperitoneal

Hiperostosis cortical generalizada

Keywords:

Retroperitoneal fibrosis

Generalized cortical hyperostosis

R E S U M E N

La fibrosis retroperitoneal es una entidad clínica, de presentación poco frecuente, caracterizada por un trastorno fibroso e inflamatorio crónico, que rodea estructuras abdominales, principalmente los aspectos peri vasculares de las mismas, y que es explicada por diferentes etiologías, siendo las más importantes la fibrosis retroperitoneal idiopática y la fibrosis secundaria a trastornos relacionados con la subclase de IgG4. Por su parte, la hiperostosis cortical generalizada pertenece a un grupo de enfermedades raras de patologías metabólicas óseas osteocondensantes. En este caso, se presenta una paciente de 45 años de edad con fibrosis retroperitoneal, de etiología no establecida, asociada a hiperostosis cortical generalizada. La asociación de estas dos patologías, no reportada anteriormente en la literatura, parece ser una relación espuria, sin embargo, existen algunos mecanismos patogénicos entrelazados.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Retroperitoneal fibrosis associated with a generalized cortical hyperostosis. Presentation of a case

A B S T R A C T

Retroperitoneal fibrosis is a rare clinical condition, characterized by a fibro-inflammatory disorder that surrounds abdominal structures, principally at perivascular level, and that is explained by different etiologies like idiopathic fibrosis and IgG4 related disorders. Generalized cortical hyperostosis belongs to a group of rare metabolic bone condensation diseases. The case is presented of a 45 year old female patient with a retroperitoneal fibrosis of unknown origin associated with generalized cortical hyperostosis. The association of these two conditions has not previously reported in the literature. This appears to be a spurious relationship, although some pathogenic mechanisms are intertwined.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cearteagau@unal.edu.co (C. Arteaga Ungarro).

Introducción

El objetivo de informar este caso es presentar una asociación no descrita en la literatura, dada por la presencia, en una paciente, de una fibrosis retroperitoneal (FRP) e hiperostosis cortical generalizada. Dos enfermedades raras que no tienen relación entre sí, a pesar que en las últimas dos décadas al dilucidarse sus mecanismos fisiopatológicos se han encontrado puntos en común entre ambas patologías. La FRP dentro de sus posibles etiologías se relaciona con las enfermedades asociadas a subclase IgG4, entidad que se considera un síndrome clínico linfoproliferativo, caracterizado por una elevada concentración de IgG4 sérica, infiltración y expansión de células plasmáticas IgG4+, condicionando un proceso inflamatorio, comprometiendo diversos órganos y tejido con cambios fibróticos o escleróticos¹⁻¹². La fibrosis retroperitoneal idiopática (FRI) es una entidad clínica de presentación poco frecuente que suele cursar con uropatía obstructiva. El tejido fibroso de la FRI está formado por un infiltrado inflamatorio, caracterizado por miofibroblastos, que se dispone de manera perivascular y contiene linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos. Los uréteres suelen quedar atrapados en ese tejido fibroso, siendo la causa de la uropatía obstructiva y complicaciones infecciosas subsecuentes^{13,14}. Por su parte, las enfermedades osteocondensantes son un grupo, poco frecuente, de patologías metabólicas óseas, que se caracterizan por hiperostosis endosteal y osteosclerosis a nivel del esqueleto con incremento importante de la masa ósea^{15,16}.

Caso clínico

Mujer de 45 años con cuadro clínico de 5 años de evolución, que inició con malestar general, dolor lumbar y náuseas. Al realizarse los estudios de laboratorio se documentó elevación de azoados, que se asoció al hallazgo de hidronefrosis bilate-



Figura 1 – Escanografía de abdomen simple: moderada hidronefrosis bilateral, con dilatación ureteral que se extiende hasta tercio medio de uréteres, masa periaórtica distal a los hilios renales.

ral secundaria a una masa periaórtica, la cual era distal a los hilios renales y que se documentó en los estudios de imagen (escanografía renal y de vías urinarias) (fig. 1), en la resonancia nuclear magnética de abdomen se evidenció una masa que comprometía tejidos blandos circundantes a la aorta, desde la emergencia de las arterias renales hasta el aspecto proximal de las arterias ilíacas comunes, con efecto compresivo de uréteres, considerándose un cuadro de fibrosis retroperitoneal. Con este diagnóstico se le practicó una nefrostomía bilateral, además de administrarle prednisolona 20 mg/día, con mejoría de azoados y permitiendo el posterior retiro de sondas de nefrostomía. En los estudios por imagen que se le realizaron inicialmente (escanografía y resonancia) se observa un incremento de la densidad mineral ósea en las estructuras óseas del eje vertebral, el anillo pélvico, fémures y arcos costales. Se evalúa por reumatología, en donde se plantea la posibilidad de una enfermedad osteocondensante y se llevan a cabo los estudios para aclarar este diagnóstico. Se solicitó densitometría ósea por DEXA, que mostró que en L1-L4 el T- score era de 7.2 y el Z- score de 7.4 (2.091 g/cm²); densitometría de cuello femoral con T- score de 4.0 y Z- score de 4.3 (1.460 g/cm²). En los estudios de metabolismo mineral óseo (tabla 1) y en la serie de huesos largos, radiografía de cráneo, columna, pelvis, manos y pie (figs. 2A-2D) se documentó una hiperostosis cor-

Tabla 1 – Resultados de laboratorio

Parámetro	Reporte	Valores de referencia
Albumina	4,46 mg/dl	3,4-5,4 mg/dl
CBC	Leucocitos 9260 Neutrófilos 6420 Linfocitos 2200 Hemoglobina 13.5 Hematocrito 42.9 Plaquetas 288.000	
Paratohormona	176 pg/ml	17,3-72,9 pg/ml
25 hidroxil Vitamina D3	12,65 UI	18-30 UI
Osteocalcina	62,7 ng/ml	11-43 ng/ml
Calcitonina	Menor a 1	0,0-5,5
Fosfata alcalina	278 U/L	40-150 U/L
Fosfata alcalina específica de hueso	92 µg/L	3,0-19 µg/L
Calcio	1,23 mmol/L	1,16-1,32 mmol/L
Calcio en orina 24 h	151 mg/24 h	60-200 mg/24 h
Fósforo	2,65 mg/dl	2,3-4,70 mg/dl
Fósforo orina 24 h	0,7g/24 h	0,4-1,30 g/24 h
ANAS	Negativos	
ENAS	Negativos	
ANCA's C y P	Negativos	
B2 glicoproteína I IgA	9 UI	< 21 UI
B2 glicoproteína I IgG	< 9 UI	< 21 UI
B2 glicoproteína I IgM	> 150UI	< 21 UI
Inmunoglobulina IgG	1710 g/L	552-1631 g/L
IgG1	7388 mg/L	3150-8550 mg/L
IgG2	6232 mg/L	640-4950 mg/L
IgG3	1266 mg/L	230-1960 mg/L
IgG4	131 mg/L	110-1570 mg/L
Inmunoglobulina IgM	323 mg/dl	33-293 mg/dl
Inmunoglobulina IgA	399 mg/dl	65-421 mg/dl

tical endosteal, considerándose, entonces, un cuadro clínico de asociación entre una fibrosis retroperitoneal (motivo de consulta de la paciente) y una enfermedad osteocondensante. Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento con 5 mg/día de prednisolona con una respuesta clínica satisfactoria con respecto a su problema fibrótico.

Discusión

La FRP es una entidad rara caracterizada por marcada inflamación y fibrosis, que generalmente rodea la aorta abdominal y las arterias ilíacas; se extiende al retroperitoneo para envolver estructuras como los uréteres, entre otros. Histopatológicamente se caracteriza por esclerosi e infiltración de células inflamatorias como linfocitos B, linfocitos T, macrófagos y células plasmáticas distribuidas en forma difusa, pseudonodular o en agregados perivasculares, la mayoría de las células plasmáticas son positivas para IgG4,

especialmente cuando la etiología está asociada a enfermedades relacionadas con esta inmunoglobulina^{12-14,17}. Gracias a los avances en imágenes diagnósticas y a la excelente respuesta con esteroides, el abordaje diagnóstico y de seguimiento es menos invasivo y más confiable.

La patogénesis de la FRP es multifactorial, incluyendo enfermedades autoinmunes, infecciones y reacciones a medicamentos. La primera descripción de FRP, la realizó el urólogo francés Albarrán en 1905, quien practicó la primera cirugía para liberar la obstrucción de los uréteres en un paciente con esta enfermedad¹. Posteriormente, Ormond en 1948² describe 2 casos en la literatura inglesa y por ello se conoce a la FRP como la enfermedad de Ormond; en 1971 se reporta la buena respuesta a esteroides por Mitchinson et al., siendo, a partir de esta experiencia, la piedra angular en el tratamiento. En los últimos años se ha asociado a la FRP con el grupo de enfermedades relacionadas a subclase IgG4, con detección en biopsia de tejido de FRP de células plasmáticas productoras de esta inmunoglobulina¹⁸⁻²⁶.

La FRP se ha asociado a 2 patologías óseas como son: DISH (Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis^{17,27} que se caracteriza por formación de nuevo hueso en las entesis y una osificación a nivel de los cuerpos vertebrales, especialmente en la columna dorsal; y a la enfermedad de Erdheim-Chester caracterizada por osteosclerosis simétrica de los huesos largos de los miembros inferiores y que puede, ocasionalmente, comprometer los huesos planos y el esqueleto axial, considerada como histiocitosis de células no Langerhans.

Por otra parte, las enfermedades osteocondensantes conforman un grupo interesante de patologías metabólicas óseas que crean confusión entre médicos, ya que algunos asumen las definen como osteosclerosis y otros como hiperostosis cortical, sin poderse clarificar este concepto por la mayoría de los investigadores del tema. La osteosclerosis se puede observar en la enfermedad ósea y no ósea, la primera descripción de una osteosclerosis la realizó Albers-Schönberg en 1904, al describir la osteosclerosis, posteriormente, Maroteaux y Lamy en 1962 describen la picnodisostosis. Estas entidades son displasias óseas osteocondensantes^{28,29}. Otras causas óseas de osteosclerosis son: la enfermedad de Paget ósea, las metástasis óseas en las que se denota una alteración osteoblástica y osteoclástica. En el grupo de las enfermedades no óseas con osteosclerosis se incluyen enfermedades metabólicas como la osteodistrofia renal, el hipoparatiroidismo, la fluorosis y la hipervitaminosis D. También pueden cursar con osteosclerosis ciertas alteraciones hematológicas, como la mielofibrosis, la leucemia de células peludas y el síndrome de POEMS, entre las más importantes.

La hiperostosis cortical endosteal es una serie de enfermedades conformadas por las displasias esqueléticas como la enfermedad de van Buchem descrita en 1955 y el Worth-Wollin, esclerosis descrita en 1976 por Beighton et al.^{30,31}, el otro grupo la conforman la hiperostosis cortical generalizada descrita por Whyte et al., en 1996³², en adictos a drogas intravenosas y que se asocia a hepatitis C, la mutación a nivel del gen LRP5, defectos en la señal inhibitoria Wnt y la hiperostosis cortical autosómica dominante con incremento de la fosfatasa alcalina descrita en Colombia por Hernández-Casis et al., en 2003^{13,14,33-37}.

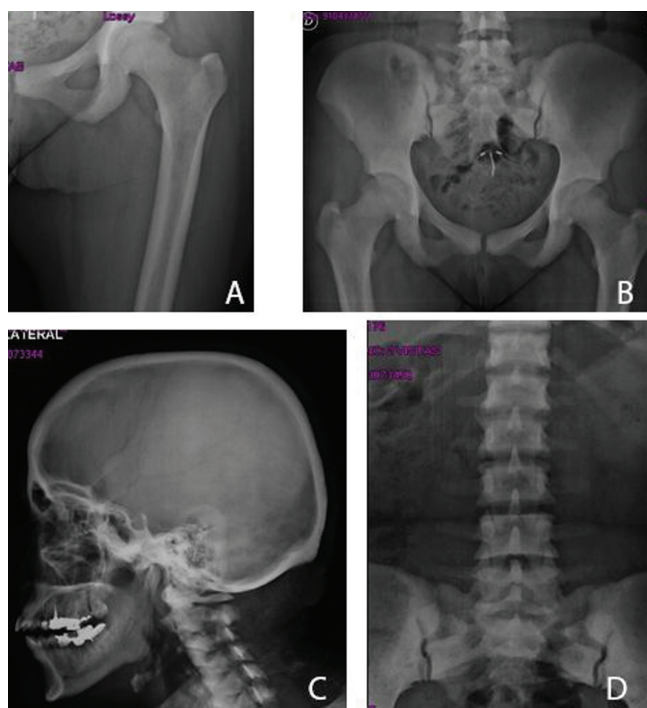


Figura 2 – A. Fémur: Incremento de la densidad mineral ósea a nivel de la diáfisis, sin trastorno del modelamiento óseo, disminución del canal medular. B. Radiografía de pelvis SP, notorio incremento de densidad ósea en sacro y del hueso iliaco especialmente alrededor de las articulaciones sacro-iliaco y periarticular. Además se observa aumento de densidad ósea a nivel del 1/3 superior de fémures. C. Radiografía cráneo-lateral: a nivel de calota, maxilar inferior, cuerpos vertebrales cervicales y las apofisis espongias, se observa aumento de densidad ósea. D. Radiografía columna lumbosacra lateral: incremento de la densidad ósea de cuerpos vertebrales, sacro y huesos iliacos.

Conclusión

El diagnóstico de FRP es un reto clínico, especialmente porque la mayoría de los pacientes consulta por dolor lumbar, del cual nunca se sospecha pudiese estar asociado a este diagnóstico.

En esta paciente, en particular, quién consultó por dolor lumbar no inflamatorio de 5 años de evolución, en quien se demuestra por imágenes que cursaba con un problema renal obstructivo secundario a una fibrosis retroperitoneal y que concomitantemente presentaba un incremento de la densidad ósea a nivel de los anillos pélvicos, la columna vertebral, los arcos costales, los fémures a nivel endosteal, un T-score en densitometría ósea muy por encima de la normalidad y unos laboratorios compatibles con incremento de la actividad osteoblástica, se llega a la conclusión de un estado dual de enfermedad osteocondensante con fibrosis retroperitoneal. No queda clara la etiología de la FRP en esta paciente, ya que la adecuada respuesta al glucocorticoide, que se inició de manera perentoria por su estado de obstrucción renal, dificultó la realización de biopsia del tejido fibrótico, para permitir establecer si era una FRP idiopática o asociada al espectro de enfermedades relacionadas con la subclase de inmunoglobulina IgG4, inclinándonos tal vez por esta última dada la satisfactoria respuesta al medicamento. El estudio metabólico, en este caso, de hiperostosis/osteosclerosis nos permite concluir que existe un defecto del acoplamiento entre formación y resorción ósea, generando un incremento en la formación ósea mediada por el osteoblasto; esta triple asociación de FRP, hiperostosis patogénica/osteosclerosis podría ser individual en la paciente. En resumen, estamos describiendo una asociación de dos patologías interesantes como la FRP y una hiperostosis/osteosclerosis con defecto en el metabolismo óseo, con un incremento importante en la formación ósea sin dismorfismo óseo.

BIBLIOGRAFÍA

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2811-2.
- Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related disease: A novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematopathol*. 2011;51:13-20.
- Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16:335-40.
- Parums D, Chardwick D, Mitchinson M. The localisation of immunoglobulin in chronic periaortitis. *Atherosclerosis*. 1986;61:117-23.
- Stone J, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;2012;366:539-51.
- Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol*. 2010;37:1380-5.
- Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by a autoimmune abnormality. Proposals of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1561-8.
- Khoroshahi A, Stone J. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:57-66.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1812-9.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25:1181-92.
- Gilkeson G, Allen N. retroperitoneal fibrosis: a true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:23-38.
- Mitchinson MJ. The pathology of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Clin Pathol*. 1970;23:681-9.
- Hughes D, Buckley PJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis is a macrophage-rich process. Implications for its pathogenesis and treatment. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:482-90.
- Whyte M. Sclerosing bone disorders in primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Sex edition. American Society for Bone and Mineral research; 2006. p. 398-414.
- Whyte M, Teitelbaum S, Rainus W. Doubling skeletal mass during adult life: the syndrome of diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. *J Bone Miner Res*. 1996;11:554-8.
- Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006;367:241-51.
- Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thänen und Mundspeicheldrüsen. *Stattgart: Beitr z. Chir Festscher f. Theodor Billroth*; 1892. p. 610-30.
- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). *Acta Ophthalmol*. 1933;suppl H:1-151.
- Morgan W, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz disease". *Am J Pathol*. 1953;29:471-503.
- Morgan M. The possible systemic nature of Mikulicz disease and its relation to Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 1954;251:5-10.
- Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002;359:1403-4.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982-4.
- Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006;41:613-25.
- Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxf)*. 2005;44:227-34.
- Geyer JT, Ferry JA, Jarris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY, et al. chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor) is a IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:202-10.
- Albarran J. Retention renale par peri-ureterite: liberation extreme de puretere. *Assoc Fr Urol*. 1905;9:511-7.
- Ormond J. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory process. *J Urol*. 1948;59:1072-9.
- Sazay S, Bayromoglu M, Karatas M, Ozker R. diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in a patient with idiopathic

- retroperitoneal fibrosis: a case report. *Rheumatol Int.* 2002;22:249-52.
30. Salsano E, Savoiaro M, Nappini S, Maderna E, Pollo B, Chinaglia D, et al. Late-onset sporadic ataxia, pontine lesion, and retroperitoneal fibrosis: a case of Erdheim-Chester disease. *Neurol Sci.* 2008;29:263-7.
 31. Albert-Schönberg H. Röntgenbilder einer seltenen, knochenerkrankung. *Meunch Med Wochenschr.* 1904,51:365.
 32. Maroteaux P, Lamy M. Pyknodysostosis. *Presse Med.* 1962;70:999-1002.
 33. Van Buchem F, Hadders H, Ubbens R. An uncommon familial systemic disease of the skeleton. Hiperostosis cortical generalisata familiaris. *Acta Radiol (Stockh).* 1955;44:109-20.
 34. Worth H, Wollin D. hyperostosis corticalis generalisata congénita. *J Can Assoc Radiol.* 1966;17:67-74.
 35. Beighton P, Durr L, Hamersma H. The clinical features of sclero-stenosis: a review of the manifestations in twenty-five affected individual. *Ann Intern Med.* 1976;84:393-7.
 36. Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet.* 2002;70:11-9.
 37. Hernandez-Cassis C, Vogel CK, Hernandez TP, Econs MJ, Iglesias M, Iglesias A, et al. Autosomal dominant hyperostosis/ostesclerosis with high serum alkaline phosphatase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2650-5.