

Periarteritis/periaortitis y fibrosis retroperitoneal en enfermedad relacionada por IgG4

Periarteritis/periaortitis and retroperitoneal fibrosis in IgG4-related disease

Sergio Paira <https://orcid.org/0000-0002-5530-3768>

Luisina Zunino* <https://orcid.org/0000-0002-1512-2516>

Hospital Provincial Dr. José María Cullen. Santa Fe, Argentina.

*Autor para la correspondencia: luly.04.zunino@gmail.com

Resumen

La enfermedad relacionada a IgG4 es una afección fibroinflamatoria sistémica que cobra cada vez más relevancia. Se caracteriza por una triada clásica en el análisis histopatológico: Infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. El compromiso cardiovascular no queda fuera de su espectro pudiendo afectar a las arterias coronarias, las válvulas cardíacas, el miocardio, el pericardio, la aorta y la vasculatura periférica, confundándose con otras entidades reumatológicas que cursan con este compromiso. Resulta entonces fundamental reconocer las características clínicas e imagenológicas que la diferencian de las demás etiologías inflamatorias para su sospecha clínica y un óptimo accionar evitando complicaciones potencialmente fatales.

La existencia de nuevos criterios órgano específicos pueden facilitar el diagnóstico de dicho compromiso. La afección vascular asociado con IgG4 puede causar complicaciones potencialmente mortales, como ruptura de aneurismática y estenosis arterial; sin embargo, los detalles de las características clínicas, el pronóstico y el tratamiento óptimo siguen sin ser claros debido a la rareza de esta afección.

Palabras clave: ER-IgG4; aortitis; periaortitis

Abstract

IgG4-related disease is a systemic fibroinflammatory disease that is becoming more relevant. It is characterized by a classic triad on histopathological analysis. Cardiovascular involvement does not go beyond its potential aspect to affect the coronary arteries, heart valves, myocardium, pericardium, aorta and peripheral vasculature, being confused with other rheumatological entities that suffer from this involvement. It is therefore essential to recognize the clinical and imaging characteristics that differentiate it from other inflammatory etiologies for clinical suspicion and better action to avoid potentially fatal complications.

The existence of new organ-specific criteria may facilitate the diagnosis of this compromise, especially in patients with a high degree of success in obtaining tissue patterns. IgG4-associated vascular compromise can cause life-threatening complications, such as aneurysmal rupture and arterial stenosis; however, details of the clinical features, prediction, and optimal treatment will remain unclear due to the rarity of this condition.

Keywords: IgG4-RD; aortitis; periaortitis.

Recibido: 18/09/2023

Aprobado: 22/11/2023

Introducción

Es cada vez más conocida la afección sistémica de la enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) cuyo sello distintivo lo encontramos en la triada clásica del análisis histopatológico: Infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante. El compromiso cardiovascular no queda fuera de su espectro pudiendo afectar a las arterias coronarias, las válvulas cardíacas, el miocardio, el pericardio, la aorta y la vasculatura periférica, junto a la fibrosis retroperitoneal, confundiendo con otras entidades reumatológicas que cursan con este compromiso. Consideramos por esto fundamental reconocer las características clínicas e imagenológicas que lo diferencian de las demás etiologías inflamatorias para su sospecha clínica y un óptimo accionar evitando complicaciones potencialmente fatales.

Desde el punto de vista epidemiológico, no hay datos suficientes sobre incidencia/prevalencia de ER-IgG4, sin embargo, se estima que oscila entre 0.2 -1/100000 habitantes según datos provenientes de Asia.⁽¹⁾

Las lesiones vasculares asociadas a esta patología se reportan cada vez con mayor frecuencia, pudiendo ocurrir en alrededor de un 10 %-30 % de los pacientes con ER-IgG4.

La prevalencia de periarteritis/periaortitis entre los pacientes con ER-IgG4 varía según los distintos países. En Japón, varias comunicaciones hallaron compromiso de periarteritis/periaortitis y fibrosis retroperitoneal entre un 6 % a un 36 %; en USA la frecuencia alcanzó entre un 11 % a 22.5 %; en China, el compromiso fue de un 26% en forma de periaortitis/fibrosis retroperitoneal y otro estudio identificó compromiso aórtico en un paciente (4 %) y fibrosis retroperitoneal en 3 (11 %) de 28 pacientes.

Hacer el diagnóstico de periarteritis/periaortitis por IgG4 tiene varias ventajas. Dado que esta enfermedad puede afectar varios órganos no solo simultáneamente sino también en forma metacrónica. La aparición de ER-IgG4 en órganos no vasculares puede detectarse precozmente en pacientes con periarteritis/periaortitis por IgG4. A su vez, los pacientes con compromiso multiorgánico no vascular, deberían tener un seguimiento para el compromiso de grandes vasos, sobre todo durante el tratamiento con glucocorticoides.

La existencia de nuevos criterios órgano específicos pueden facilitar el diagnóstico de periarteritis/periaortitis por IgG4, especialmente en pacientes con alto riesgo para obtener muestras de tejido.

La periarteritis/periaortitis relacionada con IgG4 puede causar complicaciones potencialmente mortales, como ruptura aneurismática y estenosis arterial; sin embargo, los detalles de las características clínicas, el pronóstico y el tratamiento óptimo siguen sin ser claros debido a la rareza de esta afección.⁽²⁾

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica médica en las bases de datos MEDLINE y EMBASE, recogiendo aquellos artículos en idioma español o inglés que incluyeran las palabras clave "IgG4-RD" "aortitis", "periaortitis", publicados desde el año 2010 en adelante, que incluyan

reportes, series de casos y revisiones sobre datos clínicos, anatomopatológicos e imagenológicos.

Compromiso cardiovascular en ER-IgG4

Compromiso aórtico abdominal y torácico

La arteria aorta es el vaso sanguíneo más frecuentemente afectado, pero las arterias de mediano tamaño, como carótidas, iliacas, esplénicas, pulmonares, mesentéricas y coronarias pueden comprometerse. En esta enfermedad, la aortitis puede asociarse con otras lesiones inflamatorias arteriales, reforzando la idea de que ésta puede manifestarse como vasculitis de grandes vasos. De hecho, la ER-IgG4 es reconocida como una de las causas potenciales de vasculitis de grandes vasos en la nomenclatura revisada en el año 2012 de la conferencia de consenso de vasculitis de Chapel Hill (CHCC). Al igual que otros tipos de vasculitis de grandes vasos, la ER-IgG4 puede poner en peligro la vida del paciente.^{(3),(4),(5)}

En el año 1972 Walker y col. describen por primera vez que un 10 de 187 pacientes con aneurismas de aorta abdominal (AAA) mostró una variante con características inflamatorias, utilizando el término aneurisma de aorta abdominal inflamatorio (AAAI); el cual se caracterizaba por:

1. marcado engrosamiento de la pared aneurismática
2. fibrosis del retroperitoneo circundante y,
3. rigida adherencia a las estructuras circundantes a la pared del aneurisma.⁽⁶⁾

Se ha comunicado que este aneurisma inflamatorio representa entre un 2 % al 10 % de todos los AAA. En comparación con el AAA aterosclerótico (AAAa), el AAAI tiene características clínicas diferentes como menor edad de presentación, presencia de dolor de espalda, febrícula o pérdida de peso y mayor diámetro.⁶ Recién en el año 2008, el grupo de Kasashima y col. confirmaron que estos aneurismas de aorta abdominal inflamatorios (AAAI) podrían clasificarse en AAAI relacionados a IgG4 (debido al aumento sérico de IgG4 e infiltrado de células IgG4+ en la adventicia) y aquellos no relacionados con IgG4 (mayor reacción aterosclerótica). Este grupo estudio 10 pacientes con AAAI y 22 pacientes con AAAa, tratados quirúrgicamente. Ninguno de los pacientes tenía historia de ER-IgG4 extra-retroperitoneal como pancreatitis autoinmune o sialoadenitis esclerosante crónica. Durante la cirugía se observó que 7/10 pacientes con AAAI tenían engrosamiento difuso de la pared del aneurisma

sobre todo de la capa adventicia y adherencia fibrosa entre el aneurisma y el retroperitoneo. Los 3 restantes tenían mínima adherencia al retroperitoneo en comparación a los AAA ateroscleróticos. Se encontró además infiltración linfoplasmocitaria difusamente distribuida mezclada con fibrosis, folículos linfoides y centros germinales. Mayoritariamente, (70 %) se halló infiltración eosinofílica (mayor a 5 % por alto campo) y todos los pacientes tuvieron flebitis obliterativa (todos tenían tinción con elastina). En cuanto a la inmunohistoquímica (IHQ) los AAI presentaron mayor número de células plasmáticas IgG, IgG4 y rango IgG4/IgG en forma estadísticamente significativa vs los AAAa. Según esta característica se los dividió a los AAI en relacionados (cuatro pacientes) y no relacionados con IgG4 (seis pacientes). No hubo diferencias en cuanto a edad y sexo ni en el grado de inflamación y engrosamiento de la adventicia. Pero si, los AAI relacionados con IgG4 presentaron mayor grado de infiltrado eosinofílico, folículos linfoides, extensión del infiltrado inflamatorio perineural y menor infiltrado neutrofílico que los AAI no relacionados con IgG4. Flebitis obliterativa se observó más frecuentemente (todos los casos) en los aneurismas relacionados con IgG4 que en los no relacionados IgG4 (50 %), aunque la diferencia no fue significativa. El número de células IgG4 y el rango IgG4/IgG fueron significativamente más altos en los AAI relacionados a IgG4. Serológicamente se vio que los niveles de IgG4 sérica fueron significativamente más altos en los aneurismas relacionados a IgG4 que aquellos no relacionados y los AAAa. Los autores concluyen que existe un subgrupo de pacientes con AAI que presenta características clínico-patológicas tales como infiltración de células plasmáticas IgG4 y concentraciones séricas de IgG4. Por lo tanto, estos AAI podrían pertenecer a la entidad denominada periaortitis relacionada a IgG4.⁽⁷⁾

Al año siguiente los autores previamente citados estudiaron las características de 23 casos de AAI, de los cuales 9 % estaban relacionados con IgG4 (AAI-IgG4) y los restantes no relacionados con IgG4 (AAI no IgG4) y 40 casos de AAAa como controles. Los resultados pueden resumirse de la siguiente manera:

- La incidencia de AAI-IgG4 fue de 5 % del total de los casos AAA quirúrgicos
- Los AAI-IgG4 fueron el 57 % de los AAI.
- La ruptura de los aneurismas en el grupo IgG4 fue menor que en los no IgG4.
- La presencia de AAI-IgG4 se asoció con desordenes autoinmunes y alérgicos.

- IgG4 sérica, IgE y ANA en títulos > 1/320 fueron útiles discriminadores entre los AAI-IgG4 vs AAI no IgG4.
- Al igual que en 2008, los AAI-IgG4 se caracterizaron patológicamente por engrosamiento de la adventicia con numerosas células IgG4 + y flebitis obliterativa.⁽⁸⁾

A diferencia de los AAI, los aneurismas de la aorta torácica (AAT) tienden a ser menos ateroscleróticos, fusiformes, con ausencia de trombos, debido a que la degeneración medial es su etiología más común, pudiendo resultar en necrosis laminar producto de la inflamación. En un artículo de Kasahira y col se revisaron las lesiones de la aorta torácica desde el aspecto de la ER-IgG4 y se observaron las características clínico patológicas de este subgrupo. Se incluyeron 125 pacientes, 71 con aneurisma de aorta torácica (AAT), 44 con disección aórtica, siete con arteritis de Takayasu (A. Takayasu) y tres con aortitis infecciosa. ER-IgG4 se vio en cinco pacientes con AAT. Los AAT relacionado con IgG4 (AAT-IgG4) incluyeron un caso con aortitis linfoplasmocitaria, un aneurisma inflamatorio y tres casos de aneurismas ateroscleróticos. Los pacientes con compromiso aneurismático relacionado con IgG4 mostraron características clínico-patológicas similares a los pacientes con ER-IgG4 sin compromiso vascular: más frecuente en hombres, edad avanzada, historia de asma bronquial y alergia, aumento de glóbulos blancos, PCR y concentraciones de IgE e IgG4 junto con infiltración eosinofílica, flebitis obliterativa, formación de folículos linfoides e inflamación perineural. Se observó que en los AAT-IgG4 hubo mayor frecuencia de compromiso del arco aórtico, formación sacular y adhesión fibrosa al tejido circundante en forma estadísticamente significativa al compararlo con AAT no relacionado a IgG4. Además, se observó mayor grosor de la pared aórtica y adventicia en el compromiso por ER-IgG4. En conclusión, la ER-IgG4 puede ocurrir en aorta torácica en forma de aneurisma, los AAT-IgG4 representan el 7 % de todos los aneurismas de aorta torácica y el 4 % de todas las lesiones de aorta torácica, los AAT-IgG4 mostraron características similares a los AAI-IgG4.⁽⁹⁾

Stone y col. describieron un paciente con aortitis ascendente (disección) cuya histología se caracterizó por una aortitis linfoplasmocítica con células plasmáticas IgG4 en la inmunohistoquímica. Luego revisan la anatomía patológica de la aortitis torácica no infecciosa en los últimos cinco años. Treinta y tres de 638 muestras de aorta torácica (5.2%) tenían aortitis no infecciosa. De ellas 4 tenían características histológicas de aortitis linfoplasmocitaria y 3/4 (9 %) mostraron un número elevado de células IgG4.^{(10),(11)}

Posteriormente, Koo y col, describen la frecuencia, características clínicas y diagnóstico del compromiso aórtico en ER-IgG4, analizando 1418 casos de cirugías de aneurismas o disecciones aórticas, demostrando concordancia con las series previas (todos fueron hombres y mayores de 65 años). De los 41 casos de aortitis no infecciosa, (seis tenían A. Takayasu, seis enfermedad de Behcet y 29 sin causa alguna), 3/29 casos de aortitis idiopática, tenían aortitis relacionada con IgG4 (7 %). Dos tenían aneurismas de la aorta torácica y uno tenía un aneurisma de la aorta abdominal. Al igual que estudios previos, el sitio más comprometido de la pared aórtica fue la capa adventicia. Los recuentos de células plasmáticas positivas para IgG4 fueron 60/por campo de alto poder o más; infiltración linfoplasmocítica y/o fibrosis, pero no se observó flebitis obliterante.⁽¹²⁾

Inoue y col encontraron que la aorta es la arteria más frecuentemente afectada (88 %), pero también observaron el compromiso de otros vasos de mediano tamaño (arterias mesentéricas inferior/superior, cuatro casos; arteria iliaca común, 10 casos; arterias esplénicas y carótida, un caso). Los hallazgos tomográficos de la periaortitis/periarteritis en IgG4 muestran una pared aórtica/arterial severamente afectada circunferencialmente que realza homogéneamente en la fase tardía de la TC dinámica con contraste.⁽¹³⁾

Compromiso Periarterial

Ozawa y col investigaron las características clínicas de las periaortitis y periarteritis en 179 pacientes con enfermedad relacionada a IgG4, ésta se observó en 65 pacientes, de los cuales el 36% eran varones, de edad avanzada, con mayor actividad de la enfermedad. La afección predominó en la porción infrarrenal (80 %) de la aorta abdominal. La misma se subclasificó en cinco tipos: tipo 1: localizada en la porción infrarrenal de la aorta abdominal en 16 casos (24.6 %); tipo dos: compromiso adicional de arterias de mediano calibre, principalmente las arterias iliacas en 29 pacientes (44.6 %); tipo tres: involucro concomitante de la aorta ascendente en 8 casos (12.3 %); el tipo cuatro: afección limitada a arterias de mediano calibre, en 6 casos (9.2 %) y tipo cinco: otras localizaciones. La mayor prevalencia fue para el tipo dos. Todos los pacientes disminuyeron el engrosamiento de la pared arterial luego de la terapia con glucocorticoides, pero 9 pacientes (20.9 %) mostraron dilatación luminal progresiva.⁽¹⁴⁾

Peng y colaboradores estudiaron prospectivamente 587 pacientes con ER-IgG4, con un seguimiento mayor de seis meses. 89 (15.2 %) pacientes tenían periarteritis y periaortitis. La

edad promedio al diagnóstico fue de 58 años, con predominio masculino (85 %) y afectación de múltiples órganos. La aorta abdominal fue el vaso más afectado (83 %), seguido por arteria iliaca (70.8 %), aorta torácica (13.5 %) y otros vasos (13.5 %). El tipo de distribución más prevalente de periarteritis/periaortitis relacionado con IgG4 fue el tipo 2b (83 %, aorta abdominal y arteria iliaca), seguido del tipo 2a (aorta abdominal), tipo 2c (arteria iliaca), tipo 3 (aorta torácica y abdominal) y tipo un (aorta torácica). Cincuenta y cinco pacientes con periarteritis y periaortitis (61.8 %) tuvieron hidronefrosis, 43 (48.3 %) insuficiencia renal y 31 (34.8 %) pacientes requirieron colocación de catéter de drenaje debido a una obstrucción ureteral grave. Después del tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores, el 82 % de los pacientes logró la remisión con una reducción de la masa perivascular de más del 30 %. Estos pacientes fueron comparados con 498 pacientes con ER-IgG4 sin periarteritis/periaortitis. Los pacientes con afectación vascular al inicio de la enfermedad fueron predominantemente hombres, de edad avanzada. Las mujeres tuvieron una mayor afectación de vasos supra-diafragmáticos mientras que los hombres tenían mayor compromiso de vasos abdominales. El antecedente de alergia fue más frecuente en pacientes con dacrioadenitis/ sialoadenitis relacionada con IgG4 que, en aquellos sin esta afectación, sin embargo, resultó menos frecuente entre los pacientes con periarteritis/periaortitis. Esto supone que el antecedente de alergia está relacionado con diferentes fenotipos clínicos.

Al comparar ambos grupos, el compromiso vascular se asoció a mayor edad, menor duración de la enfermedad, compromiso orgánico único, niveles más elevados de eritrosedimentación y proteínas C reactiva (PCR), y valores más bajos de IgG4 e IgE séricos. Además, el grupo con compromiso vascular presentó con más frecuencia dolor abdominal, dorsal y edema de miembros inferiores. Los pacientes fueron tratados con glucocorticoides en monoterapia o combinados con inmunosupresores (ciclofosfamida 58 %, micofenolato mofetil 20 % y leflunomida 1.1 %).⁽¹⁵⁾

Un grupo coreano observó entre 1245 pacientes con enfermedad aortica, que 10 tenían periaortitis crónica por IgG4, con una mayor prevalencia en hombres (60 %) y una edad media de 69 años. En esta comunicación, solamente un paciente fue asintomático, los otros presentaron disnea, dolor (tórax, abdominal, espalda), y claudicación de las extremidades. El antecedente de tabaquismo estuvo presente en solo 3/10 (30 %) de estos pacientes.⁽¹⁶⁾

Peruggino y col. describieron los hallazgos clínico-radiológicos y la respuesta al tratamiento en un grupo de 36 pacientes con ER-IgG4 con afectación de grandes vasos y definieron dos tipos de vasculitis. La afectación primaria, caracterizada por la presencia de engrosamiento de la pared del vaso y/o realce de la misma en el estudio de contraste con 18-F-Fluorodesoxiglucosa (FDG-PET).

Dicha forma primaria se caracteriza por un compromiso periaórtico concéntrico formado por un tejido blando perivascular con mínima invasión de la pared vascular.

La afectación vascular secundaria se definió como la enfermedad causada por los efectos de la inflamación adyacente en la pared del vaso, generalmente debida a fibrosis retroperitoneal (FRP). De los 160 pacientes incluidos, 36 (22.5 %) pacientes ER-IgG4 tuvieron compromiso de grandes vasos. La edad media de los mismos fue de 54.6 años, siendo el 78 % hombres. El 36 % de los pacientes presentaron vasculitis primaria y aortitis con formación de aneurismas como manifestación más frecuente, comprometiendo a 8 pacientes en aorta torácica, a 4 en aorta abdominal y a 3 en ambos sitios. Tres de estos aneurismas se complicaron con disección aórtica o perforación. La periaortitis secundaria a FRP afectó a 27/29 (93 %) pacientes con compromiso vascular secundario por ER-IgG4. Solamente 5 pacientes mostraron evidencia de compromiso vascular primario y secundario en simultáneo. Algunos de estos pacientes con periaortitis/periarteritis se presentaron con dolor (tórax, abdomen, ingle), disnea y edema, pero la mayoría de los síntomas fueron inespecíficos. La mayoría tuvo buena respuesta a Rituximab. Por lo que se concluye que la ER-IgG4 es una causa tratable de vasculitis de grandes vasos.⁽¹⁷⁾

Los hallazgos radiológicos en las arterias de tamaño mediano son esencialmente los mismos que en la aorta, es decir engrosamiento perivascular prominente, dilatación de la luz aneurismática y disección. Por otro lado, la estenosis luminal, puede causar isquemia de los órganos distales y se observa, aunque no con frecuencia, en arterias de tamaño mediano, tales como las arterias coronarias, las arterias carótidas internas, la mesentérica inferior. Dong y col informaron un caso de arteritis peripulmonar relacionada a IgG4 con estenosis luminal. La estenosis observada puede deberse a trombos intramurales o ser secundaria a daño severo de la pared del vaso inducida por IgG4. El engrosamiento de la capa íntima podría explicar el estrechamiento luminal en algunos casos, sin embargo, la información es limitada. Un estudio informo que la terapia con corticosteroides no solamente disminuye el tejido blando alrededor

de la arteria coronaria, sino que también mejora la estenosis luminal en pacientes con periarteritis coronaria por IgG4.^{(2),(16),(17),(18),(19)}

Mizushima y col 2019 comunicaron las características clínicas de 99 pacientes con diagnóstico periaortitis/periarteritis y fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4. La edad media de presentación fue de 67 años, con mayor prevalencia en hombres (85 %). El síntoma más común fue el dolor (23 %), seguido por fiebre (8 %). De los 99 pacientes, 33 (33 %) tuvieron diagnóstico de periaortitis/periarteritis y fibrosis retroperitoneal por análisis histopatológico (grupo diagnosticado histológicamente) y 50 (51 %) fueron diagnosticados sobre la base de hallazgos en las imágenes sospechosas de periaortitis/periarteritis y fibrosis retroperitoneal combinado con diagnóstico definido de ER-IgG4 en órganos no vasculares (grupo con diagnóstico radiológico).

En el grupo diagnosticado histológicamente, el mismo se realizó sobre muestras obtenidas de tejidos por cirugía (16 casos), autopsia (3 casos) o biopsia (14 casos), por lo tanto, el daño vascular podría haber sido más severo en comparación con los pacientes diagnosticados radiológicamente. Curiosamente, la edad media y la prevalencia en hombres no difirieron significativamente entre ambos grupos. Dos tercios en ambos grupos fueron fumadores. En el grupo diagnosticado histológicamente, el nivel medio sérico de IgG4 fue más bajo (424 mg/dl versus 877 mg/dl), mientras que la dilatación aneurismática de la aorta/arteria fue más prevalente (42 % versus 12 %) cuando lo comparamos con el grupo diagnosticado radiológicamente.

Estos autores propusieron nuevos criterios órgano-específicos para el compromiso periarterial/lesiones retroperitoneales en ER-IgG4, los cuales serían de gran ayuda para resolver el problema diagnóstico de esta localización, cuando se usan tempranamente los criterios diagnósticos integrales.⁽²⁰⁾ Un diagnóstico definitivo usando los criterios integrales más viejos requiere una muestra de tejido altamente invasiva, así como niveles elevados de IgG4 sérica, los cuales son difíciles de ver en pacientes que se presentan con una única lesión, como podría ser el caso del compromiso periarterial/retroperitoneal. El diagnóstico precoz es sumamente difícil. En estos 99 pacientes los investigadores evaluaron los criterios diagnósticos integrales más viejos, logrando un diagnóstico definitivo de periarteritis/fibrosis retroperitoneal por IgG4 en un 24.2 % de los casos. Además, todos los pacientes con diagnóstico definitivo de ER-IgG4 en otros órganos, que no tuvieron examen histológico de la

lesión periarterial/fibrosis retroperitoneal se diagnosticaron como enfermedad posible, y los pacientes que tenían muestras de tejido de las lesiones periarterial/fibrosis retroperitoneal, cumplieron con los criterios adecuadamente; pero aquellos sin elevación de la IgG4 sérica solo se diagnosticaron como probables. Por el contrario, usando estos nuevos criterios diagnósticos específicos, los pacientes tuvieron una mayor probabilidad de tener un diagnóstico definido, y un 73.7 % de ellos fueron específicamente diagnosticados con periarteritis/fibrosis retroperitoneal por IgG4. Quizás estos criterios puedan reducir al máximo la necesidad de una biopsia altamente invasiva en este grupo de pacientes, permitiendo un diagnóstico más temprano.^{(2),(22)}

Fenotipos descritos en la enfermedad por igg4

En 2010 se evaluaron 114 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 y hallaron que 7 (6 %) de ellos tenían lesiones en aorta o en otras arterias.⁽²²⁾

Posteriormente, en la revista médica de México Martín Nares y col. describen los distintos compromisos de aorta y FRP en las distintas series internacionales de ER-IgG4 descritas y la misma fue de un 8.8 % a 24 % y de un 4-32 % respectivamente.⁽²³⁾

Wallace y col. en 2014 por primera vez describieron los cuatro fenotipos de esta enfermedad:

1. Pancreatohepatobiliar
2. FRP y/o Aortitis
3. Enfermedad limitada a cabeza y cuello
4. Sme de mikulicz asociado a compromiso sistémico.

El fenotipo dos se observó en 114/493 (24 %) de los pacientes y se caracteriza por afectar mayormente a hombres, caucásicos, con concentraciones séricas de IgG4 e IgE más bajas que los otros grupos.⁽²⁴⁾

Lanzillota y col observaron que este fenotipo presentaba marcadores inflamatorios más elevados, sugiriendo que se asociaría a una respuesta inflamatoria más potente. Este fenotipo junto al de cabeza y cuello parecen ser más propensos a tener compromiso fibrótico y serían más difíciles de tratar. A la hora de evaluar las recaídas en los diferentes fenotipos el grupo de cabeza y cuello mostró una mayor proporción de recaídas al año comparada con los pacientes de los otros grupos, aunque esta diferencia desaparece a los 2 años.⁽²⁵⁾

El grupo PANLAR de ER-IgG4 mostró que 21/184 (11 %) de los pacientes pertenecían al fenotipo FRP y/o Aortitis, siendo el de menor prevalencia de las series descritas. Se vieron valores más altos de eritrosedimentación y PCR, menor tiempo de demora al diagnóstico y mayor concurrencia a las salas de emergencias, estos últimos aspectos se observaron también en el fenotipo pancreatohepatobiliar.^{(26),(27)}

Este trabajo confirma los hallazgos de Lanzillota y col en cuanto a la naturaleza “inflamatoria” de este último fenotipo que se presenta con niveles más altos de VSG y PCR. La elevación de esta última en pacientes con ER-IgG4 podría ser considerada un marcador de compromiso vascular y perivascular.

Diagnósticos diferenciales

Histopatológicamente, la enfermedad vascular por IgG4 se caracteriza por un infiltrado de células plasmáticas IgG4+ y linfocitos en la capa adventicia, la cual se manifiesta radiológicamente con un marcado engrosamiento del tejido perivascular. Distinto a otros tipos de vasculitis de grandes vasos, como arteritis de células gigantes (ACG) y A. Takayasu, la destrucción de la capa íntima y de la capa media de la pared de los vasos es mucho menor en la enfermedad relacionada por IgG4. Como tal, la afectación vascular de esta entidad se denomina periaortitis o periarteritis, dependiendo de los vasos afectados. Si la dilatación de la luz del aneurisma también se halla presente, la enfermedad puede denominarse aneurisma aórtico/arterial inflamatorio. En la práctica, a veces es difícil determinar el límite entre periaortitis abdominal por IgG4 y la fibrosis retroperitoneal idiopática, dado que ambas condiciones pueden causar hipertrofia nodular alrededor de la aorta abdominal.²

Es importante realizar un diagnóstico temprano, dado que una demora en el mismo lleva a la posibilidad de tener afectación en otros órganos y mayor riesgo de daño permanente en los mismos. Es importante además poseer conocimiento de diagnósticos diferenciales que pueden tener alteraciones vasculares como: Enfermedad de Castleman multicéntrica, Vasculitis de grandes vasos (A. Takayasu, ACG), artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, síndrome de Cogan, policondritis recidivante, enfermedad de Behçet, granulomatosis con poliangeitis, Sarcoidosis, enfermedad de Erdheim Chester, otras histiocitosis (Rosai-Dorfman), Sarcoma retroperitoneal, linfoma y aneurismas infecciosos (tuberculosis, sífilis, salmonellosis, histoplasmosis), FRP idiopática, radioterapia y drogas.⁽²⁸⁾

Recientemente se ha descrito que niveles séricos de IgG4 ≥ 2.8 gr/lit podrían ser de utilidad para diferenciar a la ER-IgG4 de otras patologías.⁽²⁹⁾

El compromiso cardiovascular en ER-IgG4 afecta más a los hombres, en cambio en la ACG, arteritis de Takayasu generalmente afecta más a mujeres y los AAAa son igual de frecuentes en ambos sexos. Tanto los AAI-IgG4 como los AAAa afectan a mayores de 60 años, mientras que la arteritis de Takayasu es más frecuente entre los 20 y 30 años con compromiso de aorta torácica y la ACG por encima de los 50 años con compromiso de arterias temporales y aorta torácica.

El compromiso en AAI-IgG4 se centra en la capa adventicia, en los AAAa ocurre en la íntima, en arteritis de Takayasu en media y adventicia y en ACG a nivel de media únicamente. El compromiso multiorgánico ocurre más frecuentemente en AAI-IgG4, los restantes diagnósticos diferenciales no suelen presentar compromiso de otros órganos, a excepción de la afectación de la arteria pulmonar en A. Takayasu.

Tanto la ER-IgG4, la arteritis de Takayasu y los AAAa pueden asociarse a aneurismas coronarios, mientras que no se ha reportado tal afectación en la ACG.⁽³⁰⁾ La estenosis grave de la aorta, observada algunas veces en arteritis de Takayasu, no se ha informado en pacientes con lesiones aórticas por IgG4 y esto puede proporcionar alguna pista diagnóstica entre las distintas condiciones.⁽³¹⁾

Los pacientes con FRP asociada a ER-IgG4 (FRP-IgG4) presentan una masa única, homogénea, no voluminosa, lateral y anterior a la aorta sin desplazamiento o elevación aórtica, ni infiltración muscular u ósea, que provoca la desviación medial de los uréteres con o sin obstrucción. Por lo general, se desarrolla por debajo del origen de las arterias renales, en lugar de por encima de este nivel (más común en malignidad). La FRP-IgG4 y la FRP idiopática no se pueden distinguir por estudios de imágenes. Al contrario, las neoplasias malignas pueden presentar infiltración de partes blandas peri aórticas con desplazamiento anterior de la aorta, así como infiltración ósea, muscular y adenopatías. Por otro lado, la presencia de tejido fibrótico perirrenal, engrosamiento de la fascia renal y el tejido adiposo perirrenal (signo del riñón peludo) y el tejido blando concéntrico que recubre la aorta (aorta recubierta) son hallazgos muy específicos de enfermedad de Erdheim-Chester.

Se ha informado que un PET/TC 18-FDG, podría ser útil, ya que se observa una menor captación retroperitoneal de FDG en linfomas y metástasis. Finalmente, AAI-IgG4 se caracteriza

radiológicamente por un engrosamiento severo de la pared, aunque no suele observarse estenosis como en la A. Takayasu. Incluso si un paciente con sospecha de arteritis de Takayasu es joven, si hay lesiones inflamatorias o tumefactas en diversos órganos se debe descartar ER-IgG4.⁽³²⁾

Zen y col habían comunicado previamente un caso de fibrosis retroperitoneal y mediastínica con una masa que rodeaba la aorta desde el arco aórtico hasta la bifurcación de la misma. El paciente no tenía aneurisma, pero ellos especularon que la inflamación relacionada con IgG4 que ocurre en el retroperitoneo o tejido periaórtico podría causar AAA, especialmente AAAI, en otros pacientes.⁽³³⁾

Posteriormente este grupo estudia a 17 pacientes con dicha manifestación, en quienes la inmunohistoquímica mostró células plasmáticas IgG4+ en 10 pacientes (ER-IgG4) pero muy pocas células plasmáticas positivas en siete casos (no ER-IgG4). Todos los pacientes relacionados con IgG4 fueron hombres, mientras que la mayoría no relacionados fueron mujeres. En los primeros, histológicamente se observó infiltración eosinofílica (>5 células por alto campo) y flebitis obliterativa. Serológicamente, se vieron mayores niveles de IgG4 e IgG en forma estadísticamente significativa. Trece pacientes fueron tratados con corticoides y el mismo fue efectivo en ambos grupos. Los únicos test que lograron distinguir estos dos grupos fueron los niveles séricos de IgG4 y el rango IgG4/IgG en células plasmáticas del tejido de la biopsia. Por lo tanto, también la fibrosis retroperitoneal puede clasificarse como relacionada a ER- IgG4 o sin ella.⁽³⁴⁾

Como conclusión se debe pensar en la afectación cardiovascular por ER-IgG4 cuando se presenta en varones, de edad avanzada, con un largo intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Se debe recordar que el compromiso fibrótico periaórtico relacionado a IgG4 suele asociarse a mayor incidencia de hidronefrosis, lesión renal aguda post-renal e hipertensión arterial. Por otro lado la aortitis torácica en pacientes jóvenes debe hacer pensar en otras patologías: arteritis de Takayasu, enfermedad de Behçet, sífilis o espondilitis anquilosante.⁽¹⁹⁾

Imágenes

Dado que los pacientes son habitualmente asintomáticos, la evaluación de imágenes no invasivas ha sido esencial en el diagnóstico para evaluar el compromiso cardiovascular en ER-IgG4 y el manejo de esta enfermedad. Por lo tanto, los especialistas en imágenes deben estar familiarizados con los hallazgos de imágenes en este especial compromiso, evitando así una demora en el diagnóstico e intervenciones quirúrgicas innecesarias.

La FRP se manifiesta como tejidos blandos retroperitoneales irregulares distribuidos sistemáticamente o asimétricamente alrededor de la aorta abdominal, arteria iliaca, vena cava inferior, riñones uréteres y/o músculos lumbares, lo que resulta en una compresión y daño de órganos importantes. El ecocardiograma, la TC y la RM, así como la tomografía por emisión de positrones/tomografía computada con 18-fluoro-2- desoxiglucosa (18-FDG-PET) podrían proporcionar una precisa evaluación de la extensión de la fibrosis, el estado de órganos adyacentes y el grado de actividad inflamatoria.

Sin embargo, estos métodos no pueden distinguir fácilmente entre formas malignas y formas benignas de fibrosis retroperitoneal (Figuras 1), (figura 2).

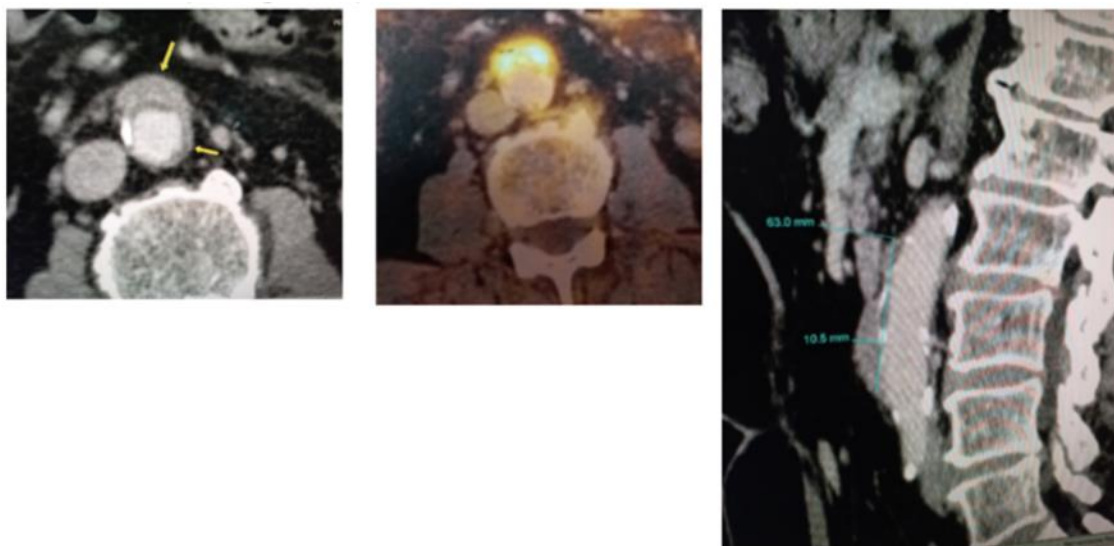


Fig. 1 PET-CT que evidencia tejido sólido rodeando a arteria aorta en su cara infrarrenal en forma de medialuna con actividad metabólica aumentada (SUV 6.9) compatible con Fibrosis Retroperitoneal (flechas).



Fig. 2 PET-TC 18FDG que muestra ausencia de captación metabólica luego del tratamiento con rituximab en paciente de la Figura 1. Respuesta terapéutica.

El hallazgo tomográfico característico es el engrosamiento de la pared arterial aortica, el cual se acentúa homogéneamente en la fase tardía de la tomografía contrastada. El aneurisma aórtico inflamatorio acompañado por dilatación de la luz del puede ocurrir algunas veces, mientras que la estenosis o isquemia son vistas raramente (Figura 3).

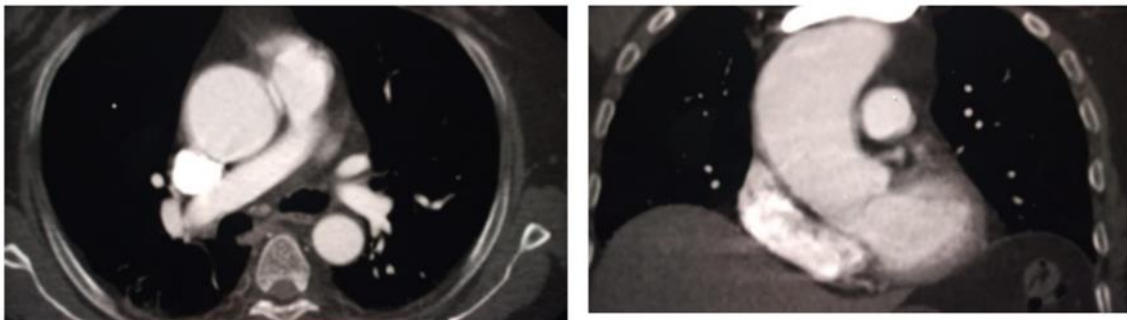


Fig. 3 Angio TC que muestra aneurisma de arteria aorta torácica ascendente de 48 mm de diámetro en paciente masculino de 57 años con diagnóstico de ER-IgG4 (Gentileza de Dra. Jéssica Gallo).

1. Para los médicos generales, algunas recomendaciones deberían tenerse en cuenta:
2. Para la evaluación de vasos de todo el cuerpo, usar TC con contraste, señalando que la fase tardía es mejor para evaluar la aortitis que la fase temprana.
3. Para el seguimiento, usar TC para comparar los cambios en el tamaño del vaso, como los diámetros exterior y luminal del mismo, y el grosor de su pared.
4. Para la evaluación de la actividad de la enfermedad, tener en cuenta el SUV del vaso o el TBR, como max en comparación con el SUV del depósito de sangre.
5. Para evaluación de arteria coronaria, la angiotomografía con gatillado por ECG es mejor que la TC sin gatillado por ECG.

6. En los exámenes de seguimiento, la adquisición en el mismo plano de imagen, es importante para la reproducibilidad de las comparaciones del tamaño del vaso.

Conclusiones

1. TC multidetector es una herramienta no invasiva útil en el diagnóstico inicial y de seguimiento de pacientes con enfermedad cardiovascular-IgG4.
2. la TC con contraste realizada con una técnica activada por ECG facilita la caracterización precisa y rápida y no invasiva de las condiciones patológicas coronarias.
3. La PET/TC proporciona información metabólica cualitativa y cuantitativa sobre las lesiones cardiovasculares inflamatorias.
4. La combinación de PET/TAC con FDG y TC con contraste podría ser un método eficaz para evaluar la enfermedad cardiovascular inflamatoria por IgG4 y la eficacia del tratamiento.^{(30),(32),(33),(34),(35)}

Diagnóstico

El diagnóstico de periarteritis /periaortitis por IgG4 se hace comúnmente de dos maneras. La primera, por sospechas de hallazgos radiológicos de esta entidad en un paciente con diagnóstico confirmado de ER-IgG4 en otros órganos; y segundo por evaluación histológica de muestras de tejido tomadas de los vasos correspondientes.

Se han descritos pacientes con diagnóstico histopatológico de aneurisma aórtico inflamatorio por IgG4 y ninguno de ellos tenía lesiones no vasculares concomitantes.⁽⁷⁾

Se comunicaron, además, 33 pacientes que habían sido diagnosticados histopatológicamente de periaortitis/periarteritis por IgG4 o fibrosis retroperitoneal, y solo 12 (36 %) tenían compromiso concomitante al menos en un órgano no vascular, siendo más comunes la afectación de las glándulas salivales (12 %), seguido por el páncreas (9 %).⁽³³⁾ Alrededor de dos tercios de los casos diagnosticados histopatológicamente de periaortitis/periarteritis por IgG4 no tenían ER-IgG4 con compromiso en otros órganos no vasculares; por lo tanto, estas lesiones, al menos en parte, formarían parte de las aortitis clínicamente aisladas.

Por lo tanto, se recomienda un examen sistémico y un seguimiento clínico cuidadoso antes de que estas lesiones puedan ser clasificadas como tales.⁽³⁾

Marcadores inflamatorios elevados como la PCR son comunes en este compromiso vascular, distinto a otros tipos de compromiso en ER-IgG4. Se ha comunicado que un mayor nivel sérico de este reactante, es un marcador distintivo de afectación perivascular en ER-IgG4.^{(36),(37)}

Akiyama y col realizaron una revisión sistemática de la literatura sobre periarteritis / periaortitis relacionada por IgG4. La mayoría de los informes mostraron elevación de la proteína C reactiva en suero en esta entidad vascular, en contraste con la enfermedad no vascular relacionada con IgG4 (29 % a 90 %).⁽²⁸⁾

Se observó una correlación positiva entre el diámetro del aneurisma aórtico y los niveles séricos de PCR junto a citoquinas inflamatorias en los tejidos de los aneurismas aórticos inflamatorios en IgG4. Como mencionamos anteriormente, un grupo de pacientes que tenían diagnóstico basado en la histológica de las lesiones periarteriales/fibrosis retroperitoneal, tenían mayor dilatación de la luz del vaso afectado con niveles elevados de PCR sérica.²

Debemos tener en cuenta que ciertas enfermedades que pueden imitar a la periarteritis/periaortitis por IgG4 tales como: vasculitis asociada a ANCA, enfermedad de Castleman multicéntrica, Linfoma y Rosai-Dorfman pueden tener presentaciones tipo periarteritis/periaortitis con elevados niveles séricos de IgG4 y proteína C reactiva.⁽²⁸⁾

A su vez, se ha descrito que en aquellos pacientes con compromiso orgánico único y niveles bajos o normales de IgG4 sérica, podría ser de utilidad el dosaje tisular o sérico de IgG2, cuyo aumento se correlacionaría con enfermedad relacionada a IgG4, sobre todo en aquellos con compromiso orbitario.⁽³⁸⁾

También, ha sido comunicado que las células positivas para IL-6 se vieron con mayor frecuencia en los sitios afectados de pacientes con periarteritis/periaortitis relacionada con IgG4 que en los pacientes con otros tipos de compromiso en esta entidad.⁽³⁹⁾

El grupo de Kasashima observó que los niveles elevados de CK tipo Th2 y la presencia de órganos linfoides en las regiones afectadas, son características importantes en pacientes con periarteritis-periaortitis relacionada con IgG4. Interesantemente, CK tipo Th2 no están comprometidas en la patogénesis de otros tipos de aortitis/arteritis, tales como ACG, las cuales presentan compromiso de CK tipo Th1 y Th 17.⁽²⁸⁾

Criterios diagnósticos específicos

Aunque los criterios diagnósticos integrales pueden utilizarse para el diagnóstico independientemente del órgano afectado, no se puede realizar un diagnóstico definitivo de esta enfermedad sin un examen histológico de los tejidos afectados. Se han establecidos criterios diagnósticos específicos en diversos órganos para ER-IgG4 como ojos, glándulas salivales, páncreas, conducto biliar, riñón y pulmón. Para órganos como el páncreas, la ER-IgG4 presenta hallazgos radiológicos relativamente específicos, que facilitan un diagnóstico definitivo de esta entidad mediante criterios diagnósticos específicos de órganos incluso en ausencia de hallazgos histológicos, aunque los mismos no están aprobados internacionalmente.⁽⁴⁰⁾

Los hallazgos radiológicos no pueden diferenciar fácilmente la periaortitis y periarteritis por IgG4, de otras alteraciones como la arteriosclerosis, trastornos inmunes, enfermedades infecciosas y malignas.

La entidad periarteritis/fibrosis retroperitoneal presenta varios puntos que pueden generar problemas en su diagnóstico cuando se usan únicamente los criterios diagnósticos integrales. Atento a esto, Mizushima y col proponen criterios diagnósticos específicos. Estos criterios diagnósticos, al igual que los criterios existentes, incluyen niveles séricos de IgG4 mayores a 135mg/dl. Sin embargo, es conocido que estos niveles varían dependiendo del órgano afectado e incluso para un mismo órgano, que el grado de fibrosis del sitio afectado hace que el número de células plasmáticas IgG4 sean menores y que los pacientes con fibrosis retroperitoneal tengan niveles más bajos que otros órganos. También se sabe que estos niveles séricos están influenciados por el número de órganos involucrados.⁽⁴¹⁾

En el compromiso de aorta, no es clara la utilidad diagnóstica de la elevación de la IgG4 sérica para diferenciar la periaortitis/ periarteritis por IgG4 de otras enfermedades imitadoras de la misma. Un estudio, observó que alrededor de un 4 % de los pacientes ingresados a un servicio de cardiología tenían niveles séricos elevados de IgG4, indicando que esta última está lejos de ser específica para la periaortitis/periarteritis en pacientes con problemas cardiovasculares.⁽⁴¹⁾

Se conoce la importancia de la biopsia en esta enfermedad para obtener material para el análisis histopatológico, que siempre debería realizarse mientras sea posible. En esta afectación se han encontrado las mismas lesiones halladas en otros órganos de la ER-IgG4, cuando la muestra fue obtenida quirúrgicamente. También se encontraron altos niveles de infiltración de células plasmáticas IgG4. En las muestras obtenidas por punción, la frecuencia de fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y células plasmáticas IgG4 positivas tienden a ser

más bajas que las obtenidas en muestras de cirugía o autopsias. Por lo tanto, estos nuevos criterios, a diferencia de los anteriores, tienen en cuenta el tipo de biopsia realizada (escisional versus incisional).

Cuando no se puede obtener tejido perivascular/ vascular, no es posible diagnosticar definitivamente un caso de periaortitis/periarteritis por IgG4 por criterios integrales, lo que puede llevar no solo a un infradiagnóstico, sino también a un diagnóstico inapropiado.

Teniendo en cuenta estas situaciones el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar y la sociedad de circulación japonesa solicito establecer criterios de diagnósticos órgano específico para la periaortitis/periarteritis y la fibrosis retroperitoneal por IgG4.⁽²¹⁾ (Anexo).

La importancia de estos criterios diagnósticos específicos propuestos recientemente es que este compromiso puede diagnosticarse a partir de hallazgos histológicos, independientemente de los niveles séricos de IgG4. Otra característica útil clínicamente es que los criterios pueden diagnosticar periarteritis/periaortitis y fibrosis retroperitoneal por IgG4 sin análisis histológicos de los tejidos correspondientes cuando hay un diagnóstico definitivo de ER-IgG4 en otros órganos, junto a aumento sérico de IgG4. La introducción de estos criterios órganos-específicos podrían facilitar el diagnóstico de esta alteración vascular por IgG4, sin embargo, su utilidad clínica espera verificación en futuros estudios prospectivos.

La mayoría de los casos de periarteritis/periaortitis fueron diagnosticados en Japón, pero también lo han sido en otros países. Se realizó una búsqueda de casos y estudios de periarteritis/periaortitis y fibrosis retroperitoneal. Se identificaron 103 pacientes, 68 hombres y 35 mujeres; con una edad promedio de 58.3 %. La evaluación histopatológica se realizó en 84 casos (82 %), todos los tejidos presentaron infiltración linfoplasmocitaria y células plasmáticas positiva en todos ellos. Fibrosis estoriforme y flebitis obliterante estuvieron presente en 35 y 15 casos respectivamente. Los niveles de IgG4 séricos (> 135 mg/dl) estuvieron elevados en 34/69 pacientes. Solamente 19 (20 %) de los pacientes tuvieron compromiso concomitante en otros órganos no vasculares. Hallazgos radiológicos, como engrosamiento o formación de una masa alrededor de los vasos, se observaron en muchos casos. Cuando se aplicaron los criterios órgano específicos propuestos en Japón, 23 (22 %) de los 103 pacientes fueron diagnosticados de tener periarteritis/periaortitis y fibrosis retroperitoneal por IgG4, 45 (44 %), y 17 (17 %) de los pacientes fueron diagnosticados como enfermedad probable y posible respectivamente.^{(2),(21)}

Complicaciones

Las complicaciones de esta entidad periarteritis/fibrosis retroperitoneal son la formación de aneurismas, ruptura del vaso afectado e insuficiencia renal causada por hidronefrosis. Algunas de estas complicaciones ocurren en pacientes sin tratamiento, pero también hay estudios que comunican ruptura del vaso afectado luego de la terapia con esteroides.⁽²¹⁾ Estos trabajos infieren que los esteroides provocan un adelgazamiento y debilitamiento de las lesiones periarteriales, lo que puede aumentar el riesgo de ruptura en pacientes con dilatación luminal. Son controvertidos hasta ahora los riesgos y beneficios de la terapia esteroidea en lesiones periarteriales. Estos pacientes deberían tener un estricto seguimiento de estudios de imágenes al administrar esteroides, independientemente de la presencia o ausencia de dilatación luminal antes del tratamiento.

Tratamiento

Según las guías del Consenso Internacional publicado en el año 2015, todos los pacientes con ER-IgG4 activos y sintomáticos requieren tratamiento, algunos en forma urgente.

Los glucocorticoides (prednisona y prednisolona) son la terapia de primera línea para esta enfermedad por consenso internacional, los mismos son generalmente efectivos, aunque la recurrencia no es rara. La dosis inicial recomendada es de 0.5 a 0.6 mg/Kg/día, con disminución gradual para evitar las recurrencias.⁽⁴²⁾ Sin embargo, un estudio retrospectivo y otro controlado randomizado observaron que no hubo diferencias en términos de remisión entre pacientes con ER-IgG4 tratados con altas dosis (0.8 -1 mg/kg) y dosis media (0.5-0.6 mg/kg), aunque una más alta frecuencia de recaídas fueron vistas en este último grupo.^{(43),(44)}

El uso de inmusupresores (metotrexato, azatioprina, mizoribine, micofenolato mofetil, ciclosporina A, entre otros) e inmunomoduladores (rituximab, abatacept, entre otros) en termino de suprimir la remodelación vascular en estos pacientes necesitan mayor investigación.^{(2),(27)} Estas drogas tienen también la función importante de ser agentes ahorradores de esteroides utilizados en el tratamiento de la periaortitis/periarteritis. Estudios previos indicaron que ciclofosfamida, mofetil micofenolato y rituximab fueron efectivos como terapia de inducción.^{(45),(46),(47)}

Cuando se evalúa la indicación de glucocorticoides en un paciente con lesiones vasculares, además de los efectos adversos de los mismos, se debe tener en cuenta la posibilidad de una

dilatación de la luz arterial/aortica que puede ocurrir durante la terapia con estas drogas, especialmente en aquellos pacientes en que la dilatación luminal estaba presente antes del tratamiento ya que puede evolucionar a ruptura fatal o requerir corrección quirúrgica. A pesar de esto, se debieran conocer las indicaciones correctas del tratamiento de la enfermedad vascular por IgG4. Según las guías terapéuticas, se recomienda tratamiento urgente para los aneurismas aórticos inflamatorios que continúan aumentando de tamaño y con riesgo de disección, sin embargo, la intervención mecánica o quirúrgica puede ser una opción a considerar. La terapia con glucocorticoides en periarteritis/periaortitis por IgG4 asintomática, sin insuficiencia orgánica debería hacerse con precaución.⁽²⁾

Considerando el rol de la inflamación sistémica en periarteritis/periaortitis por IgG4 (indicada por el aumento sérico de la PCR) el bloqueo de la IL-6 sería un tratamiento candidato para esta entidad. Aunque esta estrategia de tratamiento requiere mayor investigación, varios informes de casos ha descrito la eficacia de un receptor anti-interleucina-6 en pacientes con periaortitis crónica. Esta estrategia de tratamiento para los fenotipos clínicos característicos de la enfermedad relacionada con IgG4 requiere mayor investigación. Además, dado que la fibrosis grave es otra característica importante de la enfermedad, los tratamientos que se informaron efectivos en otras alteraciones fibróticas como esclerosis sistémica, podrían tener beneficios potenciales en la ER-IgG4.^{(48),(49),(50)}

La reducción de los niveles de VSG, PCR e IgE podrían ser indicadores de la eficacia del tratamiento. Comparado con los pacientes con dacrioadenitis y sialoadenitis por IgG4, una mayor proporción de pacientes con periarteritis/periaortitis lograron una disminución de los niveles séricos de IgG4 e IgE luego del tratamiento.⁽⁵¹⁾

Hasta el momento, no hay un régimen de tratamiento específico para las lesiones vasculares en esta entidad; por lo tanto, el tratamiento suele seguir el protocolo para pacientes con ER-IgG4 y fallo orgánico.

Referencias Bibliográfica

1-Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin M E. IgG4-Related desase: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem desase. J Transl Autoimmun. 2021; 4: 10074.

- 2- Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M, Ishizaka N. IgG4 related periaortitis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol* 2019;29(2): 240-250.
- 3- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA. 2012 revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- 4- Misawa Y. Immunoglobulin G4-Related Cardiovascular Diseases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 23: 281-5
- 5- Palmisano A, Maritati F, Vaglio A. Chronic periaortitis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(12):80. doi: 10.1007/s11926-018-0789-2.
- 6- Walker DI, Bloor K, Gillie GW. Aneurismas inflamatorios de la aorta abdominal, *British Journal of Surgery*, 1972;59(8):609-14.
- 7- Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima FI. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vac. Surg.* 2008;49(5):1264-71.
- 8- Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Konishi K, Sasaki H, Endo M, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am J Surg Pathol.* 2009;32(2):197-204.
- 9- Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Endo M, Matsumoto Y, Kasashima F, et al. A clinicopathologic study of Immunoglobulin IgG4-related sclerosing disease of the thoracic aorta. *J Vac. Surg* 2010;52(6):1587-95.
- 10- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res.* 2010 ;62:316-322.
- 11- Stone JH, Khosroshahi A, Hilgenberg A. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic Aortitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3139-3145.
- 12- Koo BS, Koh YW, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee, CK, et al. Frequency of immunoglobulin G4-related aortitis in cases with aortic resection and their clinical characteristics compared to other aortitises. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(4):420-4.
- 13- Inoue D, Zen I, Abo H, Gabata T, Demachi H, Yoshikawa J, et al. immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. *Radiology* 2011; 261:625-633.

- 14- Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. *Arthritis research & therapy*. 2017;19:1-9.
- 15-Peng L, Zhang P, Li J, Liu Z, Lu H, Zhu L, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. *Arthritis Research therapy*. 2020, 22;103:1-11.
- 16-Kim IY, Eun YH, Jeong H, Park TK, Kim H, Lee J, et al. Clinical Characteristic and outcomes of 61 patients with chronic periaortitis including IgG4 Related and non IgG4 related cases. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(11):1751-62.
- 17-Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, Oliveira G, Stone JR, Stone JH. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Medicine*. 2016;95,28:1-11 .
- 18-Dong A, Wang Y, Zuo C. FDG PET/CT in IgG4-Related Peripulmonary Arteritis. *Clin Nucl Med*. 2016;41(10):e439-40.
- 19-Sakamoto A, Nagai R, Saito K, Imai Y, Takahashi M, Hosoya Y. Idiopathic retroperitoneal fibrosis, inflammatory aortic aneurysm, and inflammatory pericarditis-retrospective analysis of 11 cases histories. *J Cardiol*. 2012;59(2):139-46.
- 20-Umehara H, Okazaki K. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4 related disease. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30
- 21- Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, Zen Y, et al. Clinical and Pathological characteristic of IgG4 related periaortitis/periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *Ann Vasc Dis* 2019;12(4):460-472.
- 22- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34:1812-1819.
- 23- Martín Nares E, Álvarez-López F, Solís-Vargas E, Araujo-Ramírez O, Coss León-Rubio L, Vargas-Sánchez A.J. et al. Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética. *Revista Médica MD* 2016;7:156-169.
- 24- Wallace ZS, Zhang Y, Perugino C, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:406-412.
- 25-Lanzillota M, Corrado Campochiaro, Gaia Mancuso col. Clinical phenotypes of IgG4-related reflect different prognostic outcomes. *Rheumatology* 2020.

- 26-Nares M, Baenas D, Cuellar Gutierrez M, Hernández-Molina G, Ortiz AC, Neira O, et al. Clinical and serological features in Latin-American IgG4-related disease patients differ according to sex, Ethnicity, and clinical phenotype. *J. Clin Rheum.* 2022; 28(6):285-292
- 27-Fernandez-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernandez I, Carballo I, Feijoo-Masso C, Toledano-Macías M, et al. Performance of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease and clinical Phenotypes in a Spanish multicenter registry (REERIGG4). *Rheumatology.* 2021;60:217-23.
- 28-Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristic and prognosis of IgG4-related periaortitis/periarteritis: A systematic literature review. *Autoimmunity Rev* 2019;18(10):381-392.
- 29- Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated serum IgG4 levels in Diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5),733-43.
- 30-Manobe N, Yabusaki S, Manabe O, Kato F, Kanno-Okada H, Kudo K. IgG4-related cardiovascular disease from de Aorta to the Coronary arteries: Multidetector CT and PET/CT. *Radiographic.* 2018;38:1934-48.
- 31-Kim YW, Sung K, Park YJ, Kim DK. Surgical treatment of middle aortic syndrome due to Takayasu arteritis. *J Vasc Surg.* 2015;62(3):750-1.
- 32-Schmidt W, Nielsen B. Imaging in Large-vessel vasculitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol* 2020
- 33-Zen, Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic with respect to immunoglobulin G4. *American J Surg Pathol.* 2009 ;33:1833-39.
- 34-Kasashima S, Zen Y. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm, spectrum of IgG4-related chronic periaortitis. *Ann Vasc Dis* 2010;3:182-189.
- 35-Schmidt W, Nielse BD. Imaging in large-vessel vasculitis. *Best practice and research clinical rheumatology.* 2020;34(6):101589.
- 36-Yamamoto H, Sugiyama E, Serikawa M, Tatsugami F, Yokozaki M, Kitagawa T, et al. Clinical features and predictive value of serum inflammatory markers of perivascular involvement in immunoglobulin G4-related disease. *Heart Vessel.* 2017;32(10):1176-85. doi: 10.1007/s00380-017-0987-2.

- 37- Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Endo M, Matsumoto Y, Kawakami K. Inflammatory features, including symptoms, increased serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular diseases. *Heart Vessel*. 2018;33(12):1471–1481. doi: 10.1007/s00380-018-1203-8.
- 38- Chan AS, Mudhar H, Shen SY, Lang SS, Fernando M, Hilmy MH, et al. Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4 Related Disease: Potential use in IgG4-RD assessment. *Br J Ophthalmol*. 2017.
- 39- Mizushima I, Kasashima S, Notahara K, Notohara K, Saeki T, Zen Y, et al. Clinical and pathological characteristic of IgG4 related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. *J Jpn Coll Angiol*. 2029;12(4):460-72.
- 40- Umehara H, Okasaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-Related Disease. *Ann Rheum Dis*. 2017.
- 41- Ishizaka N, Fujinaya Y, Hourai R, Fujisaka T, Sohmiya K. Prevalence of elevated serum IgG4 level among patients diagnosed or suspected cardiovascular disorders. *J Jpn Coll Angiol*. 2017;57:91-8.
- 42- Khosroshahi A, Wallace Z, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum*. 2015;67(7):1688-99.
- 43- Buijs J, Van Heerde MJ, Rauws EA, de Buy Wenniger LJM, Hansen BE, Biermann K, et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2014 Mar;43(2):261-7.
- 44- Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2017 May;20(5):639-46.
- 45- Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Liny, P, Jiabin Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):52-60. doi: 10.1093/rheumatology/key227.
- 46- Binder M, Uhl M, Wiech T, Kollert F, Thiel J, Sass JO, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):311-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200148.

- 47- Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep.* 2017;7(1):6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5
- 48-Loricera J, Blanco R, Castaneda S, Humbría A, Ortego-Centeno N, Narváez J, et al. Tocilizumab in refractory aortitis: study on 16 patients and literatura review. *Clin Exp. Rheumatol.* 2014; 32(3 Suppl 82), S79-89.
- 49-Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Macchioni P, et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(9):2469-75.
- 50-Sanges S, Riviere S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A, Chatelus E, et al. Intravenous Immunoglobulins in systemic sclerosis: data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017;16:377-84.
- 51- Wang M, Zhang P, Lin W, Fei Y, Chen H, Li J, et al. Differences and similarities between IgG4-related disease with and without dacryoadenitis and sialoadenitis: clinical manifestations and treatment efficacy. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):44. doi: 10.1186/s13075-019-1828-8.

Anexo

Criterios diagnóstico clínicos propuestos para periarteritis/periaortitis retroperitoneales relacionados con IgG4

A- Elementos de diagnóstico

1-Hallazgos imagenológicos anormales

a -Engrosamiento hipertrófico de baja densidad o masas de tejido blando que rodean la aorta y sus ramas.

b-Masas de tejido blando en la pared pélvica renal y/o alrededor del uréter.

c-Masas de partes blandas en pelvis y zona paravertebral.

2-Nivel elevado de IgG4 sérica (135mg/dl)

3-Hallazgos histológicos de las regiones periaórtica/periarterial y/o retroperitoneal

A) (1), (2), (3) / (IV)

B) (1), (2)

(1) marcada infiltración y fibrosis de linfocitos y plasmocitos

(2) infiltración de células plasmáticas positivas para IgG4

Muestras quirúrgicas: células plasmáticas IgG4 positivas/HPF > 30/hpf y proporción de células IgG4/IgG >40.

Muestras de biopsia: células plasmáticas IgG4 positivas/HPF > 10/hpf y proporción de células IgG4/IgG >40.

(3) fibrosis estoriforme

(4) flebitis obliterante.

4- Compromiso de otros órganos

Cuando la enfermedad relacionada con IgG4 se diagnostica definitivamente mediante criterios de diagnóstico integrales o específicos de órganos en en ojo, glándulas salivales, páncreas, vesícula biliar, riñones o pulmones .

Diagnóstico

1-Definido: 1 (a/b/c) +3A o 1 (a/b/c) +2 + 4

2-Probable: 1 (a/b/c) +3B o 1 (a/b/c) +4 o 3A

3-Posible: 1 (a/b/c) +2 o 3B

Apéndice

1. La estrechez de la luz del vaso no está presente en la aorta, sin embargo, el estrechamiento de la luz puede observarse en los vasos medianos.
2. Ocasionalmente acompañado de dilatación de la luz o formación de aneurismas.
3. Es necesario excluir aterosclerosis, disección arterial, enfermedades infecciosas (bacterias, tuberculosis, sífilis, entre otros), otras formas de vasculitis, enfermedades malignas como linfoma maligno y cánceres y enfermedad de Erdheim –Chester.
4. En general, las lesiones pueden comprometer vasos de tamaño mediano a grande.
5. Es común en uréter superior y pelvis renal.
6. Se observa infiltración de linfocitos y células plasmáticas en las regiones periarteriales. Puede haber vasculitis en la capa media en la aorta torácica.
7. Los hallazgos de flebitis obliterativa pueden evaluarse más fácilmente con la tinción de elastina de van Gieson que con la tinción de hematoxilina.
8. No suele observarse necrosis, granuloma e infiltración de neutrófilos; cuando estos hallazgos estén presentes, el diagnóstico diferencial debe tomarse con cuidado.

Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga col. *Clinical and Pathological characteristic of IgG4 related periaortitis/periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. Ann Vasc Dis. 2019;12(4):460-472.*

Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Sergio Paira: conceptualización, análisis metodológico, administración del proyecto, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Luisina Zunino: conceptualización, análisis metodológico, administración del proyecto, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación de terceros.