

## Nefropatía por enfermedad relacionada a IGG4

RAIMUNDO CONTRERAS LÓPEZ<sup>1</sup>, BENJAMÍN MUÑOZ OYARZO<sup>2</sup>, LEONARDO MIÑO ALCAPIO<sup>2</sup>,  
MARÍA ESPERANZA SELAMÉ ROMERO<sup>3</sup>, ALONDRA FRÍAS OYARZÚN<sup>3</sup>, SEBASTIÁN JARA SILVA<sup>4</sup>,  
PEDRO ZAMORANO SOTO<sup>5</sup>

### Nephropathy due to IGG4-related disease

#### Abstract

*IgG4-related disease (ER-IgG4) is a group of systemic fibro-inflammatory diseases, whose renal involvement is rare and difficult to diagnose. Diagnosis is usually made by serological and histological studies. Treatment is based on systemic corticosteroids. The renal prognosis is determined by the patient's comorbidities and the degree of fibrosis in the renal biopsy. We present the case of an elderly patient with exacerbated chronic kidney disease, whose study showed nephropathy associated with ER-IgG4.*

**Keywords:** Immunoglobulin G4-Related Disease; Interstitial nephritis; Membranous nephropathy

#### Resumen

*La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es un grupo de enfermedades fibro-inflamatorias sistémicas, cuya afectación renal es poco frecuente y de difícil diagnóstico. Habitualmente el diagnóstico se realiza mediante estudios serológicos e histológicos. El tratamiento se basa en corticoides sistémicos. El pronóstico renal está determinado por la comorbilidades del paciente y el grado de fibrosis en la biopsia renal. Se presenta el caso de un paciente adulto mayor con enfermedad renal crónica reagudizada, cuyo estudio demostró nefropatía asociada a ER-IgG4.*

**Palabras clave:** Enfermedad relacionada a IgG4; nefritis intersticial; nefropatía membranosa.

1. Residente de Medicina Interna, Universidad Católica del Maule, Talca.

2. Interno de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca

3. Nefróloga, Hospital Regional de Talca. Docente Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule.

4. Médico Internista, Universidad Católica del Maule, Talca.

5. Reumatólogo, Hospital Regional de Talca.

#### Correspondencia:

Raimundo Contreras López

Email: raimundocl@gmail.com

## Introducción

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) corresponde a un conjunto de enfermedades de presentación infrecuente, caracterizadas por afectación fibro-inflamatoria regional o sistémica de etiología desconocida y curso subagudo, pudiendo comprometer cualquier órgano o tejido, por lo cual ha sido denominada como “gran simulador”, al igual que la sífilis, la tuberculosis, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Castleman.<sup>1</sup> Los órganos más frecuentemente afectados son el páncreas, las glándulas salivales y lacrimales,<sup>1</sup> aunque se han reportado diferencias de acuerdo a la población estudiada.<sup>2</sup> De acuerdo al patrón de afectación de órganos se describen clásicamente cuatro fenotipos: compromiso pancreatobiliar (29%), compromiso retroperitoneal y/o aortitis (11.4%), enfermedad limitada a cabeza y cuello (30.9%) y el síndrome de Mikulicz clásico con compromiso sistémico (17.4%).<sup>2</sup> El compromiso renal es poco común, afectando un 7-24% de los pacientes con ER-IgG4,<sup>3</sup> generalmente siendo un hallazgo incidental en contexto de la afectación multiorgánica. A continuación se presenta el caso de un paciente con deterioro progresivo de la función renal, cuyo estudio evidenció una ER-IgG4 con compromiso renal.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino, 66 años, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo, además diagnosticado hace dos años de hipertensión arterial esencial y diabetes mellitus tipo 2 no insulino-requiere, con buen control metabólico. Inicia cuadro de un mes de evolución caracterizado por astenia y adinamia, que posteriormente se asocia síndrome diarreico agudo, autome-diándose con amoxicilina por cinco días. En esa oportunidad se hospitaliza por elevación de la creatinina hasta 2.9 mg/dl. Se concluye nefritis intersticial aguda por betalactámicos, recibiendo corticoides orales por cinco días,

sin requerir terapia de reemplazo renal. En controles ambulatorios presenta mejoría parcial de su función renal.

Seis meses después de la primera hospitalización, reconsulta en nuestro centro por persistencia de compromiso del estado general y baja de peso de 20 kilogramos. Exámenes de laboratorio en Tabla 1. En vista de injuria renal aguda, hematuria y proteinuria en rango no nefrótico, se realiza estudio etiológico de glomerulonefritis rápidamente progresiva descrito en Tabla 2.

Estudio imagenológico con tomografía computarizada (TC) de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis reveló presencia de adenopatías mediastínicas pretraqueales y subcarinales y adenopatías retroperitoneales y paraaórticas, además de signos de nefropatía médica bilateral (Figura 1). La ecografía renal, vesical y prostática evidenció riñón derecho de 11,9 cm con cicatrices y riñón izquierdo de 10,6 cm con cicatrices. Volumen prostático 27 cc, sin hidroureteronefrosis ni tumores renales (Figura 2). Niveles de IgG4 sérica 364 mg/dl (valor normal 1-135 mg/dl). Se realiza biopsia renal que informa enfermedad túbulo intersticial crónica activa acentuada con infiltrado inflamatorio mixto (acentuado de plasmocitos), fibrosis acentuada autoinmune (posiblemente por IgG4). IgG4: Positivo en hasta 55 células. IgG: Positivo en hasta 175 células. Relación IgG4/IgG = 0,314. Se inicia pulsos de metilprednisolona por 3 días, posterior traslape a prednisona vía oral, requirió hemodiálisis por catéter venoso yugular tunelizado.

Al control de los tres meses, se mantiene en tratamiento con prednisona con disminución gradual de la dosis y se inicia micofenolato mofetil. Persiste en hemodiálisis trisemanal, pero con mejoría de parámetros de depuración renal, por lo que se inicia destete de hemodiálisis hasta su suspensión a los 4 meses.

## Discusión

La ER-IgG4 es una entidad poco frecuente, describiéndose una prevalencia de 0,28 a 1,08

casos por 100.000 habitantes, datos extraídos principalmente de Japón.<sup>2</sup> En Chile no hay datos de prevalencia, sin embargo, recientemente se publicó una serie de casos multicéntricos que incluyó 52 pacientes, donde se evidenció una mayor frecuencia en hombres durante la sexta década de la vida,<sup>2</sup> asemejándose a lo reportado en Europa y Asia, lo cual difiere de la literatura latinoamericana,<sup>4</sup> en la que se había reportado una similitud entre hombres y mujeres.

En relación a la fisiopatología, se ha propuesto que la respuesta inmunológica adaptativa desregulada a un antígeno desconocido favorece la activación de vías inflamatorias y fibróticas mediante la activación del factor de crecimiento transformante beta. La infiltración linfoplasmocitaria y el depósito de material colágeno tendrían un rol fundamental en el compromiso de múltiples órganos.<sup>5</sup> No está bien definido si los anticuerpos IgG4 tienen un rol patogénico en la enfermedad o solo son un marcador de enfermedad. Tampoco se ha determinado si el complemento participa directamente de la enfermedad, aunque la hipocomplementemia es un hallazgo frecuente, que podría asociarse a activación y consumo por otras inmunoglobulinas no IgG4.<sup>6</sup>

En cuanto al compromiso renal, la afectación tubulointersticial es lo más frecuente hasta en el 90% de los casos, en forma de nefritis tubulointersticial. Los hallazgos histológicos más frecuentes son áreas de fibrosis intersticial estoriforme y de tubulitis en parche, que puede caracterizarse como un infiltrado linfocítico multifocal con predominio de células plasmáticas IgG4. El compromiso glomerular ocurre en menos del 10% de los casos y suele acompañar a la afectación tubulointersticial. Suele presentarse como glomerulonefritis membranosa, con depósito de inmunoglobulinas a nivel subepitelial, lo cual clínicamente se manifiesta como proteinuria que puede alcanzar rango nefrótico. En tercer lugar, la fibrosis retroperitoneal rara vez puede comprometer de forma extrínseca a los uréteres, generando

uropatía obstructiva.<sup>7</sup>

Aunque la evidencia actual es escasa, el 8% de una cohorte de 125 pacientes con ER-IgG4 desarrolló compromiso renal.<sup>8</sup> En la serie de casos nacionales se reportó una frecuencia de afectación renal de 21% (11 pacientes), donde la nefritis intersticial fue lo más frecuente con un 11%, seguido de masas o nódulos renales y luego glomerulopatía membranosa (1 paciente).<sup>2</sup>

Los pacientes con compromiso renal suelen manifestar hematuria microscópica, oliguria y proteinuria habitualmente en rango no nefrótico secundario a nefritis tubulointersticial. En estos casos, el deterioro de la función renal puede ser agudo o crónico y de curso fluctuante. Desde el punto de vista imagenológico, puede manifestarse como riñones aumentados de tamaño y lesiones hipodensas bien definidas, únicas o múltiples, cuyo diagnóstico diferencial obliga a descartar cáncer renal. En casos donde la afectación glomerular es predominante, en forma de nefropatía membranosa secundaria, la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico. La afectación retroperitoneal como causa de daño renal es infrecuente y se presenta como compresión extrínseca e inflamación ureteral y pélvica (pielitis), dando lugar a uropatía obstructiva e hidroureteronefrosis, lo cual puede comprometer la función renal.<sup>3</sup>

El diagnóstico de la ER-IgG4 habitualmente se realiza mediante el análisis histopatológico del órgano afectado. En 2019 la ACR/EULAR<sup>9</sup> y en 2020 el grupo de investigación del Dr. Umehara y el Dr. Okazaki<sup>10</sup> publicaron distintos criterios diagnósticos para la ER-IgG4, siendo estos últimos los más utilizados por su rendimiento y facilidad en la aplicación, los cuales incluyen criterios clínicos, serológicos e histológicos, que demuestren el compromiso multiorgánico, la elevación sérica de IgG4 y la fibrosis linfoplasmocitaria, permitiendo la clasificación según el grado de certeza diagnóstica. En relación al compromiso renal, se han validado los criterios diagnósticos de la Sociedad Japonesa de Nefrología modificados

de 2020,<sup>11</sup> lo cuales incluyen: evidencia de daño renal en exámenes de laboratorio, alteraciones radiológicas, elevación sérica de IgG4, evidencia histológica renal de infiltración linfoplasmocítica IgG4 positiva o fibrosis y finalmente evidencia histológica de compromiso extrarrenal, ofreciendo una sensibilidad de 90.9% y especificidad de 90%.<sup>11</sup> El paciente del caso descrito presentó la mayoría de los criterios previamente mencionados, a excepción del compromiso extrarrenal evidenciado por histología, aunque es probable que la diabetes mellitus sea de origen pancreatogénica secundario a pancreatitis autoinmune, debido a la ausencia de insulinoresistencia y síndrome metabólico.

El tratamiento de la nefropatía asociada a ER-IgG4 debe iniciarse de forma precoz para detener la fibrosis del parénquima renal. La mayoría de los pacientes presentan buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides, considerados primera línea de tratamiento.<sup>3</sup> Existen diversos esquemas de dosificación, siendo el esquema japonés el más utilizado, el cual consiste en una fase de inducción con prednisona en dosis de 0.6 mg/kg/día por 2 a 4 semanas y luego reducción gradual de 5 mg cada 1-2 semanas, logrando una dosis de mantención de 2.5-5 mg/día hasta por 3 años, aunque podría discontinuarse antes según la respuesta clínica.<sup>12</sup> Se ha observado que el tratamiento con corticoides induce una rápida mejoría de la función renal, disminución de los niveles séricos de IgG4 y normalización del complemento,<sup>3</sup> así como una discreta disminución de la fibrosis intersticial, aunque se ha observado una mejor respuesta a corticoides en pacientes con nefritis intersticial en comparación con aquellos con nefropatía membranosa secundaria.<sup>13</sup>

En caso de contraindicación al tratamiento con glucocorticoides, toxicidad o mala respuesta al tratamiento inicial, el uso de fármacos ahorradores de corticoides como el rituximab ha demostrado ser efectivo, con tasas de respuesta

de hasta el 77% a 6 meses de seguimiento.<sup>12,14</sup> Otros medicamentos que se han utilizado son la azatioprina, micofenolato y metotrexato, pero con escasa evidencia clínica.<sup>12</sup>

El porcentaje de recaída en la nefropatía por ER-IgG4 es de aproximadamente un 20-30% de los pacientes. Los niveles séricos elevados de IgG4 y presencia de hipocomplementemia durante el seguimiento podrían ser indicadores precoces de recaída.<sup>15</sup>

## Conclusión

La ER-IgG4 es una causa poco frecuente de injuria renal aguda y enfermedad renal crónica, la cual se manifiesta habitualmente como nefritis intersticial. El compromiso multisistémico mediante fibrosis e infiltrado linfoplasmocitario deben alertar sobre su presencia. El diagnóstico es mediante histología, aunque existen criterios clínicos, serológicos e histológicos que permiten clasificar el grado de certeza diagnóstica y el tratamiento habitualmente se basa en corticoides sistémicos. El pronóstico renal está determinado por la comorbilidades del paciente y el grado de fibrosis en la biopsia renal.

## Referencias

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012; 366(6):539-51.
2. Cuellar M, Gutiérrez M, Herrera A, Elgueta F, Wurmman P, Badilla N. Enfermedad relacionada a IgG4. Serie clínica de pacientes chilenos. *Rev. méd. Chile.* 2022; 150(6):705-710.
3. Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Matsui S. Recent advances in IgG4-related kidney disease. *Modern Rheumatology.* 2023; 33:242-251.
4. Martín-Nares E, Baenas DF, Cuellar MC, Hernandez G, Ortiz A, Neira O. Clinical and Serological Features in Latin American IgG4-Related Disease Patients Differ According to Sex, Ethnicity, and Clinical Phenotype. *J Clin Rheumatol.* 2022; 28(6):285-292.
5. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura, Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related

- disease: lessons for the rheumatologist. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013; 10(3), 148-159.
6. Perugini CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Dec;16(12):702-714.
7. Capecchi R, Giannese D, Moriconi D, Bonadio AG, Pratesi F, Croia C. Renal Involvement in IgG4-Related Disease: From Sunlight to Twilight. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 31; 8:635706.
8. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67:2466-75.
9. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Ene; 72(1):7-19.
10. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S. Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan.. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021 May; 31(3):529-533.
11. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Feb; 25(2):99-109.
12. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul; 67(7):1688-99.
13. Cornell LD. IgG4-related kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 May; 21(3):279-88.
14. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun; 74(6):1171-7.
15. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Ago 15; 7(9):6379-85.



<b>Examen</b>	<b>Inicial</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>Valor normal</b>
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	10.5	11.9	11.3	13.5 - 17.5
<b>Leucocitos (cél/campo)</b>	10.700	8.710	11.090	4.500 - 11.000
<b>Eosinófilos (%)</b>	5.4	3	1	2 - 4
<b>Velocidad de eritrosedimentación (mm/h)</b>	76	60	43	1 - 19
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3.4	3.8	4.4	4 - 4.9
<b>Creatinina (md/dl)</b>	2.8	3.2	2.4	0.5 - 1.2
<b>Velocidad de filtración glomerular MDRD 4 (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	23.2	19.1	26.2	> 60
<b>Nitrógeno ureico (mg/dl)</b>	27	39.2	35.4	6 - 20
<b>Potasio (mEq/L)</b>	4.8	5.1	3.9	3.5 - 5.1
<b>Sedimento: GR (cél/campo)</b>	5 - 10	10 - 25	0 - 2	0 - 2
<b>Sedimento : GB (cél/campo)</b>	2 - 5	5 - 10	0 - 2	0 - 2
<b>Proteinuria de 24 horas (mg/24h)</b>	595	492	127	0 - 140

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al inicio, 6 y 12 meses

<b>Examen</b>	<b>Valor paciente</b>	<b>Valor normal</b>
<b>C3 (mg/dl)</b>	49	90 - 180
<b>C4 (mg/dl)</b>	1.0	10 - 40
<b>AC Anti Nucleares</b>	1/320 homogéneo	<1/80
<b>AC Anti DNA</b>	Negativo	-
<b>AC Anti MPO</b>	0.13	<20
<b>AC Anti PR3</b>	0.11	<20
<b>AC Anticitoplasma de Neutrófilos</b>	Negativo	-
<b>AC Anti Membrana Basal Glomerular</b>	Negativo	-
<b>Antígeno de superficie VHB</b>	Negativo	-
<b>IgG VHC</b>	Negativo	-
<b>VDRL</b>	No Reactivo	-
<b>VIH</b>	Negativo	-
<b>Electroforesis de proteínas en suero</b>	Sin <u>peak</u> monoclonal	-

Tabla 2. Exámenes de estudio etiológico. AC: Anticuerpos