

# Deterioro de función renal asociado a una neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica en tratamiento prolongado con inmunoglobulinas por vía intravenosa. Buscando al culpable ante un diagnóstico sorprendente

María Muñiz Rincón<sup>1</sup>, Mercedes Velo Plaza<sup>1</sup>, Ana María Colino Gallardo<sup>2</sup>,  
Arianne Sofía Aiffil Meneses<sup>1</sup>, Cristina Rianza Ortiz<sup>1</sup>, Rómulo Katsu Loayza López<sup>1</sup>,  
Alejandro Pascual Martín<sup>2</sup>, Ana Sánchez Fructuoso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2024;16(1):85-90

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La toxicidad renal de las inmunoglobulinas por vía intravenosa (IgIV) es un efecto adverso bien conocido y potencialmente grave, y pueden llegar a producir incluso un daño irreversible sobre la función renal en pacientes con enfermedad renal subyacente. Por este motivo es importante el cribado de riesgo de enfermedad renal crónica en estos pacientes previamente al inicio del tratamiento y la monitorización de la función renal durante este. Presentamos el caso de una paciente de 59 años con antecedentes de HTA, sobrepeso, anemia ferropénica, cáncer de tiroides tratado con I<sup>131</sup> y neuropatía desmielinizante crónica que es derivada desde Neurología por deterioro de función renal y proteinuria subnefrótica tras inicio de tratamiento con IgIV. Se realiza estudio completo con perfil inmunológico, electroforesis de sangre y orina, serología viral y ecografía renal sin hallazgos relevantes. En la biopsia renal se objetivan datos compatibles con amiloidosis secundaria (AA) con extenso daño tubular con necrosis tubular y depósito sin restricción de cadenas lambda y kappa en las zonas de depósito amiloide. Dada la discrepancia clínica y anatomopatológica, se suspenden las IgIV y se detiene la progresión del deterioro de la función renal. Se discute si quizás el uso de IgIV haya podido agravar el daño renal de una amiloidosis AA previamente silente.

**Palabras clave:** Amiloidosis AA. IgIV. Nefrotoxicidad.

## Acute kidney failure associated with chronic inflammatory demyelinating neuropathy in prolonged intravenous immunoglobulin treatment: Unraveling the culprit in the face of a surprising diagnosis

### ABSTRACT

The renal toxicity of intravenous immunoglobulins (IVIg) is a well-known and potentially severe adverse effect, capable of causing even irreversible damage to renal function in patients with underlying kidney disease. Therefore, it is important to screen for chronic kidney disease risk in these patients before initiating treatment and to monitor renal

**Correspondencia:** María Muñiz Rincón

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico San Carlos.

C./ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid

mariamunizrincon@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

function during the treatment. We present the case of a 59-year-old patient with a history of hypertension, overweight, iron-deficiency anaemia, thyroid cancer treated with I131, and chronic demyelinating neuropathy. The patient was referred from Neurology due to deteriorating renal function and subnephrotic proteinuria after the initiation of IVIG treatment. A comprehensive study was conducted, including an immunological profile, blood and urine electrophoresis, viral serology, and renal ultrasound, all of which revealed no relevant findings. Renal biopsy showed features consistent with AA amyloidosis, extensive tubular damage with tubular necrosis, and unrestricted deposition of lambda and kappa chains in the amyloid deposits. Given the clinical and anatomopathological discrepancy, IVIG was discontinued, leading to the cessation of further deterioration in renal function. There is a discussion regarding whether the use of IVIG may have exacerbated the renal damage in a previously silent AA amyloidosis.

**Keywords:** Amyloidosis. IVIG. Renal toxicity.

## INTRODUCCIÓN

La administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa (IgIV) o subcutánea (IgSC) constituye un pilar fundamental en el tratamiento de inmunodeficiencias primarias. Se emplea también con fin inmunomodulador en una amplia variedad de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como es el caso de neuropatías inflamatorias crónicas.

La toxicidad renal es una complicación infrecuente, pero potencialmente grave de este tratamiento. Parece que esta toxicidad está asociada con los excipientes añadidos al preparado, especialmente la sacarosa, que producen un daño de predominio tubular. Suele manifestarse durante la primera semana tras el inicio del tratamiento, normalmente en forma de fracaso renal agudo (FRA) con o sin hematuria y proteinuria, que, en caso de aparecer, suele ser de carácter leve-moderado<sup>1</sup>. A pesar de que en la mayoría de los casos es reversible tras la suspensión del tratamiento, en pacientes con enfermedad renal preexistente, puede producirse un daño irreversible sobre la función renal<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 59 años enviada a consultas externas de Nefrología en septiembre de 2020 por deterioro del filtrado glomerular. Como antecedentes destacan:

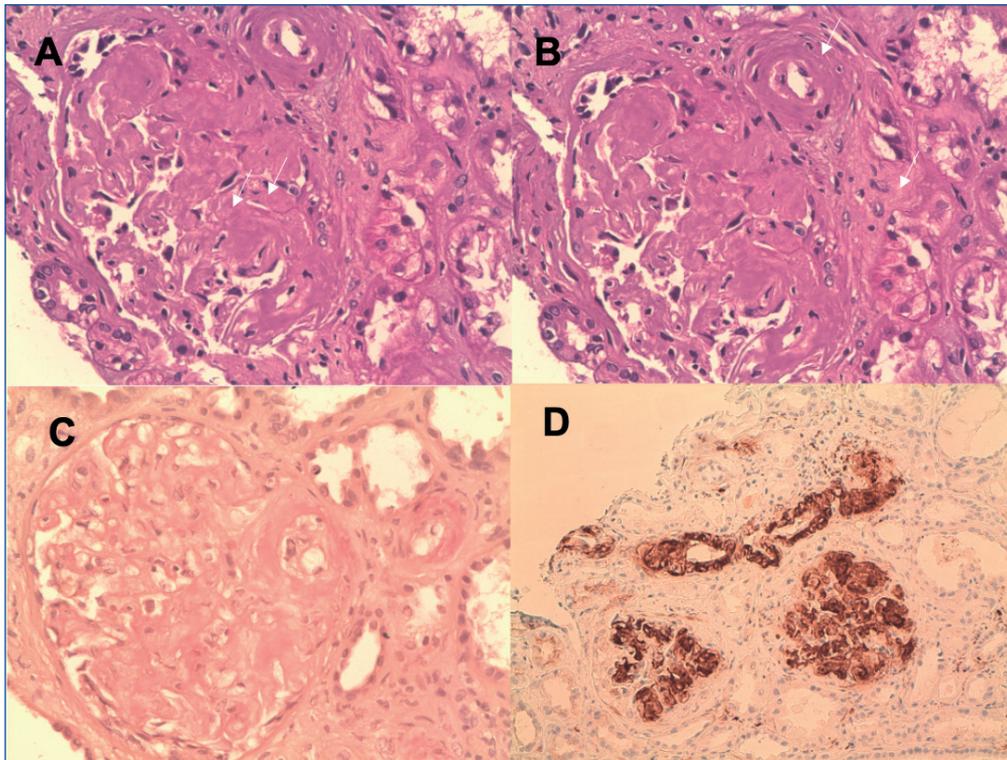
- Exfumadora de 20 cigarrillos/día desde hace 24 años. No es bebedora.
- Hipertensión arterial (HTA) verosíblemente esencial desde 2015 con buen control de automedicación de la presión arterial. Sin dislipidemia ni diabetes mellitus (DM). Sobrepeso desde la adolescencia, con un peso máximo de 96 kg.
- Anemia ferropénica.
- Hiperuricemia.
- Cáncer de tiroides intervenido en 2009 y tratado con I<sup>131</sup>.

La paciente es diagnosticada en abril de 2018 de una neuropatía inflamatoria desmielinizante crónica y se inicia tratamiento en octubre de 2018 con inmunoglobulinas intravenosas (35 g 2 días cada 8 semanas). Desde septiembre de 2018 se objetiva deterioro progresivo de la función renal de creatinina sérica de 0,8 a 2,18 mg/dl en octubre de 2020, proteinuria de 0,56 mg/24 h (24% albuminuria) y sedimento nor-

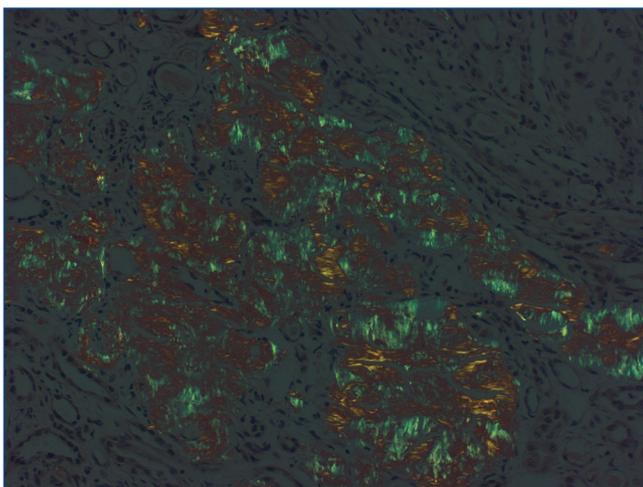
mal. Se realiza ecografía abdominal que no muestra hallazgos relevantes. Estudio inmunológico completo (anticuerpos anti-nucleares [ANA], anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos [ANCA], anticuerpos contra la membrana basal glomerular [anti-MBG] y estudio de complemento) normal. Estudio electroforético en sangre y orina, cadenas ligeras en sangre y niveles de IgA, IgG e IgM normales. Oxaluria y citraturia normales. Serología de virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis negativa.

En octubre de 2020 se realiza finalmente biopsia renal. En ella se identifica un material amorfo eosinófilo mesangial (en 2/11 glomérulos; el resto son normales) y en la pared arteriolar (fig. 1A). En el intersticio ocupa el 30% de la superficie del cilindro, se extiende a los túbulos renales necrosando el epitelio tubular y oblitera la luz tubular (fig. 1B). presenta rojo Congo positivo en los depósitos con birrefringencia, verde manzana con luz polarizada (fig. 1C). Inmunohistoquímica positiva para amiloide A (fig. 1D). La inmunofluorescencia directa presenta cadenas ligeras kappa y lambda positiva en las zonas de depósitos en glomérulos, intersticio, túbulos y arterias. IgG, IgA, IgM, C3 y C1q son negativas (fig. 2). La microscopía electrónica presenta cortical sin glomérulos, material acelular que rodea los vasos compuesto por depósito masivo de fibrillas de disposición aleatoria de 10 nm.

Dada la discrepancia de los hallazgos histológicos con la presentación clínica sin datos que apoyen una amiloidosis sistémica, se solicita microdissección láser y estudio de proteómica que demuestra abundantes péptidos de amiloide A (47 emparejamientos correspondientes a 11 péptidos) y confirma el diagnóstico de amiloidosis AA. Medicina Interna realiza nueva anamnesis y búsqueda exhaustiva de causas secundarias asociadas a amiloidosis. Se descartan neoplasias ocultas, causas infecciosas, inflamatorias crónicas, reumatológicas y autoinmunes que justifiquen el desarrollo de amiloidosis AA. Ecocardiograma, propéptido natriurético cerebral (pro-BNP) y panendoscopia oral con biopsias gástricas e intestinales normales, que descartan afectación significativa de otros órganos. Se realiza estudio de secuenciación de nueva generación (NGS) de genes asociados a patologías autoinflamatorias hereditarias y grisolina que han resultado negativos. Esto nos situaría ante una amiloidosis AA idiopática.



**Figura 1.** A) Cilindro de tejido renal cortical en el que se contabilizan hasta 11 glomerulos, uno de ellos esclerosado. En dos glomerulos se identifica un depósito de un material amorfo eosinófilo que expande de forma segmentaria los ejes mesangiales y oblitera las luces de los capilares glomerulares. El resto de los glomerulos no presenta alteraciones histológicas significativas (H&E, 400×). B) El material amorfo eosinófilo también se observa en el intersticio renal y ocupa un 30% de la superficie del cilindro, se extiende a los túbulos renales necrosando el epitelio tubular y obliterando la luz de éstos. En las paredes de las arterias también aparecen depósitos del material anteriormente descrito (H&E, 400×). C) La técnica de histoquímica para rojo Congo es positiva en los depósitos descritos y presenta birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada (rojo Congo, 400×). D) La técnica de inmunohistoquímica para amiloide A es positiva (amiloide A, 200×).



**Figura 2.** Las técnicas de inmunofluorescencia directa para cadenas ligeras kappa y lambda son positivas en las zonas de depósitos descritas en glomerulos, intersticio, túbulos y arterias. Las técnicas para IgG, IgA, IgM, C3 y C1q son negativas (kappa, 400×).

En octubre de 2020 se suspendió la administración de las IgIV, lo que detuvo el deterioro renal. Nuevamente tuvo que reiniciarse por mal control de su patología neurológica en febrero de 2021, presentando nuevamente deterioro de la función renal progresivo hasta mayo de 2021, en que se suspende definitivamente, deteniendo el daño renal en situación de ERC estadio IV (tabla 1). Se discute que la nefrotoxicidad de este tratamiento tuviera un papel en el precipitado o agravamiento de su lesión renal.

## DISCUSIÓN

La toxicidad renal asociada a la administración de IgIV constituye una complicación poco frecuente, pero potencialmente grave. El mecanismo de daño renal al parecer guarda relación con los excipientes añadidos al preparado para su estabilización, especialmente la sacarosa. Esto es debido al hecho de que todos los demás excipientes utilizados (como otros azúcares, albúmina, glicina o polietilenglicol) se metabolizan en el hígado con la excepción de la sacarosa, que se degrada por la enzima sacarasa en la pared intestinal. Las IgIV administradas de forma intra-

**Tabla 1. Evolución analítica**

	Inicio de IgIV			Final de IgIV. Biopsia renal			Reinicio de IgIV			Final de IgIV		
	Agosto de 2018	Agosto de 2019	Febrero de 2020	Octubre de 2020	Noviembre de 2020	Diciembre de 2020	Febrero de 2021	Marzo de 2021	Mayo de 2021	Julio de 2021	Octubre de 2021	
Hemoglobina (g/dl)	12,3	11,8	11,8	11,2	11,2	10,9	11,1	11,1	12,2	12,1	12,1	
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μl)	9,6	9,8	9,5	9,8	12	12,8	11,2	11,2	12,5	11,1	11,8	
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	373	418	441	424	412	460	439	439	372	413	413	
Glucosa (mg/dl)	99	94	78	103	90	97	94	94	96	102	92	
Creatinina (mg/dl)	0,82	1,17	1,47	2,18	1,95	2,05	2,34	2,34	2,7	2,28	2,4	
FGe CDK/EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	81	52	39	24	28	26	22	22	19	23	21	
Urea (mg/dl)	30			83	72	81	82	82	80	66	76	
Proteínas totales (g/dl)		6,7	7	7,7	7,1	7,1	7,1	7,1	7,4	6,8	7	
Albumina (g/dl)		3,5	3,7	3,7		4,1	3,8	3,8	3,6	3,6	3,7	
Na (mmol/l)	141			141	140	142	139	139	141	141	138	
K (mmol/l)	4			4,6	4,8	5,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,8	
Cl (mmol/l)	106			107	105	106	106	106	107	108	105	
PCR (mg/l)				3,8					4,86	43,9	32,9	

FGe: filtrado glomerular estimado; PCR: proteína C-reactiva.

venosa alcanzan las células del epitelio tubular proximal renal sin metabolizar. Estas células son incapaces de hidrolizar la sacarosa, por lo que, al introducirse por pinocitosis, se produce su acumulación intracelular. Este depósito se sigue de inflamación y deterioro de las células epiteliales tubulares por un mecanismo osmótico<sup>1,3</sup>. En una revisión de la Food and Drug Administration (FDA) sobre los efectos adversos renales en relación con las IgIV entre 1985 y 1998, se objetivaron 88 pacientes con algún tipo de efecto adverso a nivel renal, el 61% de los cuales cursó con FRA. De estos pacientes, el 90% habían recibido IgIV con sacarosa como excipiente<sup>4</sup>.

La primera descripción histológica del daño osmótico tubular de la sacarosa data del año 1930. Las lesiones iniciales son microvacuolas apicales que convergen formando vacuolas más grandes identificadas como lisosomas por inmunohistoquímica. El resultado histológico final incluye degeneración vacuolar de las células tubulares de predominio proximal acompañada de necrosis tubular<sup>5</sup>. La incidencia de esta complicación se estima que es entre el 1 y el 7% en pacientes con función renal normal previa<sup>6</sup>. En una revisión de la FDA, se registraron 90 pacientes con FRA tras administración de IgIV entre 2004 y 2009, y se mostró que esta complicación se producía sobre todo en pacientes tratados con IgIV a altas dosis (1-2 g/kg) por trastornos neuromusculares (37%) o hematológicos (36%)<sup>7</sup>.

La toxicidad renal suele ocurrir en la primera semana tras el inicio de tratamiento con IgIV (entre el día 1 y el día 10 de inicio del tratamiento). Las manifestaciones clínicas más habituales incluyen: hematuria, proteinuria (que suele ser leve-moderada) y FRA (aunque es más frecuente el FRA oligúrico que no oligúrico)<sup>3</sup>. En la mayoría de los pacientes, el FRA es reversible en el mes siguiente a la suspensión del tratamiento, aunque hasta el 40% requirieron al menos una sesión de hemodiálisis. De este subgrupo, la mayoría recuperó función renal en las 2 semanas siguientes tras el inicio de hemodiálisis<sup>8</sup>. Sin embargo, hay un porcentaje no desdeñable de pacientes cuya lesión renal no es reversible. En un estudio retrospectivo se midió el filtrado glomerular estimado (FGe) de 166 pacientes que recibían dosis altas de IgIV de forma crónica por indicaciones neurológicas. Se demostró que a los 12 meses de terapia el 10% de los pacientes experimentó una caída del 20% o incluso mayor del FGe. Estos resultados son especialmente significativos, pues los pacientes seleccionados no tenían ninguno de los factores de riesgo típicos asociados a esta complicación<sup>9</sup> como son edad avanzada (> 65 años), HTA, DM, enfermedad cardiovascular, enfermedades autoinmunes, enfermedad renal crónica preexistente, sepsis o paraproteinemia. En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la infusión, los más importantes son la deshidratación periinfusión, el tratamiento concomitante con otros nefrotóxicos, las dosis altas de IgIV y las soluciones que utilicen sacarosa como excipiente<sup>1</sup>.

En una revisión reciente de 2022<sup>3</sup>, se recomienda que en todos los pacientes que vayan a recibir IgIV se realice cribado de riesgo de ERC y determinación de creatinina sérica previa al tratamiento. Debe monitorizarse la función renal cada 3 meses en pacien-

tes con ERC moderada (30-59 ml/min) y de forma mensual en pacientes con ERC grave (FGe < 29 ml/min). En función de la evolución se valorará modificar la dosis o, incluso, su suspensión.

Las estrategias de manejo específico para minimizar el daño renal incluyen reducir el ritmo de infusión, aumentar los intervalos de dosificación (disminuyendo así el volumen diario) y asegurar una hidratación adecuada<sup>3,10</sup>. Algunos autores plantean el cambio de IgIV a IgSC, ya que parece que es una estrategia efectiva que atenúa los efectos adversos sistémicos, especialmente en aquellos pacientes con efectos adversos sistémicos previos o que tienen alto riesgo de presentarlos<sup>11</sup>. En un metanálisis publicado en 2017<sup>10</sup>, en el cual se incluyeron 8 estudios y un total de 128 pacientes diagnosticados de polineuropatía desmielinizantes, se observó que el riesgo relativo de efectos adversos sistémicos se redujo el 28% en aquellos pacientes tratados con IgSC respecto a aquellos tratados con IgIV (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,11-0,76), mostrando una eficacia terapéutica similar. Sin embargo, estos estudios tenían la limitación de pequeño tamaño muestral, por lo que se necesitan más ensayos clínicos para ahondar en la eficacia de la IgSC. Tampoco concretan el papel de este tipo de preparación en el daño renal en particular.

En nuestro caso, la presentación clínica atípica de un cuadro de rápido deterioro de la función renal y proteinuria no nefrótica asociado al empleo de IgIV y la presencia en la biopsia renal de un extenso daño tubular con necrosis tubular y depósito sin restricción de cadenas lambda y kappa en las zonas de depósito amiloide nos hace pensar que quizás el uso de IgIV haya podido precipitar o agravar el daño renal de una amiloidosis AA previamente silente. Esta sospecha se apoya además en el hecho de que, al suspender la infusión de IgIV, se detuvo el deterioro de la función renal de la paciente.

## CONCLUSIONES

Las IgIV son un tratamiento eficaz para un gran número de patologías y son cada vez más utilizadas debido a sus efectos inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La toxicidad a nivel renal es una complicación rara, pero potencialmente grave, por lo que es fundamental intentar minimizar el daño renal, especialmente en aquellos individuos con mayor riesgo. Asimismo, el cribado de ERC previo a su administración y la monitorización de función renal durante el tratamiento resulta importante para ajustar dosis o plantear incluso su suspensión según evolución.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas A, Rajabally YA. Complications of immunoglobulin therapy and implications for treatment of inflammatory neuropathy: A Review. *Curr Drug Saf.* 2019;14:3-13. <https://doi.org/10.2174/1574886313666181017121139>.
2. Itkin YM, Trujillo TC. Intravenous immunoglobulin-associated acute renal failure: case series and literature review. *Pharmacotherapy.* 2005;25:886-92. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.6.886>.
3. Kobayashi RH, Rigas MT. Immune globulin therapy and kidney disease: Overview and screening, monitoring, and management recommendations. *Am J Health Syst Pharm.* 2022;79:1415-23. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxac139>.
4. Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *QJM.* 2000;93:751-5. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/93.11.751>.
5. Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:491-503. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.10.044>
6. Luque Y. Toxicité Rénale des immunoglobulines intraveineuses. *Médecine Intensive Réanimation.* 2018;27:324-30. <https://doi.org/10.3166/rea-2018-0059>.
7. Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA, Lin H. Intravenous gammaglobulin-associated renal impairment reported to the FDA: 2004-2009. *Clin Nephrol.* 2011;76:365-72. <https://doi.org/10.5414/cn106824>.
8. Hamrock DJ. Adverse events associated with immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:535-42. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.11.015>.
9. Levine AA, Levine TD, Clarke K, Saperstein D. Renal and hematologic side effects of long-term intravenous immunoglobulin therapy in patients with neurologic disorders. *Muscle Nerve.* 2017;56:1173-6. <https://doi.org/10.1002/mus.25693>.
10. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2017;55:802-9. <https://doi.org/10.1002/mus.25409>.
11. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01299>.