

Caso clínico

Enfermedad relacionada con IgG4: descripción de un caso con lesiones pulmonares, adenopatías mediastínicas e insuficiencia renal rápidamente progresiva

Loreto Fernández Lorente^{a*}, Dolores López Álvarez^b, Virginia García López^c, Vesna Abujder Kollros^d, Aurelio Ariza^b, Alejandro Gálvez^e, Josep Bonet^d

^a Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra (España)

^b Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)

^c Servicio de Inmunología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)

^d Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)

^e Servicio de Medicina Interna. Hospital de Calella. Calella, Barcelona (España)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Enfermedad relacionada con IgG4
Insuficiencia renal rápidamente
progresiva
Inmunología

RESUMEN

El caso presentado es el de un paciente varón de 73 años que debuta con un fracaso renal agudo en el contexto de infiltrados pulmonares y adenopatías mediastínicas a estudio. En el análisis de orina destacó proteinuria de rango tubular, sin microhematuria. En el estudio inmunológico se observó únicamente una elevación de los valores normales de IgG, junto con una activación de la vía clásica del complemento. La biopsia renal y la correcta correlación clínico-patológica fueron definitivas en este caso, mostrando una vez más ser una herramienta fundamental en el diagnóstico del fracaso renal agudo de etiología no clara.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Publicado bajo los términos de la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

* Autora para correspondencia.

Loreto Fernández Lorente, Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario de Navarra, Calle Irunlarrea, 3, 31008 Pamplona, Navarra, España. Tel.: 686174157.

Correos electrónicos: ml.fernandez.lorente@navarra.es; loretofer@msn.com

IgG4-related disease: description of a case with pulmonary lesions, mediastinal lymphadenopathies and rapidly progressive renal failure

A B S T R A C T

Keywords:

IgG4 related disease
Rapidly progressive renal failure
Immunology

A seventy-three year old man was admitted because of acute kidney failure in the context of pulmonary infiltrates and mediastinic lymphadenopathy under study. Urine test showed tubular range proteinuria with no microhematuria. Immunological testing showed an elevated IgG concentration and hypocomplementemia (classical pathway activation). Renal biopsy and clinical-pathologic correlation were crucial in this case, showing once again their important role in the final diagnosis of acute kidney injury.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by ELSEVIER ESPAÑA, SLU. Published under the terms of the CC BY-NC-ND Licence(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

Un varón de 73 años fue remitido a consultas de Nefrología por un fracaso renal agudo en contexto de un síndrome constitucional, la creatinina sérica era de 4,9 mg/dL en aquel momento.

El paciente tenía antecedentes de hipertensión arterial de unos diez años de evolución, encontrándose bien controlado con losartán/hidroclorotiazida 100 (25 mg/día). Además recibía tamsulosina (0,4 mg/día) por hipertrofia benigna de próstata, controlada por su urólogo habitual.

El paciente había iniciado hacía 8 meses un cuadro de tos seca, que se acompañaba de astenia, anorexia y pérdida de 6 kilos de peso. En el contexto de un síndrome constitucional con tos a estudio, se habían realizado algunas exploraciones complementarias ambulatorias. En primer lugar, una analítica en la que destacaba inicialmente una creatinina de 3,5 mg/dL, que a los diez días había ascendido a 4,9 mg/dL. En segundo lugar una ecografía renal, que puso de manifiesto unos riñones de tamaño normal, con correcta diferenciación córtico-medular, y también un TAC torácico en la que se observaron unas lesiones compatibles con masas pulmonares. Una de estas estaba situada en el segmento ántero-basal del LII y medía aproximadamente 5 × 4 cm, en tanto que la otra masa, de unos 4 × 3 cm y bordes mal definidos, se localizaba en el segmento postero-basal del LID y presentaba broncograma aéreo en su interior. Había también un pequeño infiltrado periférico en la región craneal del LID, de aspecto inflamatorio inespecífico. Destacaba además, la presencia de adenopatías mediastínicas. Para complementar el estudio se realizó una fibrobroncoscopia (FBC), que puso de manifiesto una discreta infiltración del espolón subsegmentario de la pirámide basal derecha, de donde se tomaron biopsias. Asimismo se enviaron muestras para análisis microbiológico y estudio citológico del broncoaspirado (BAS). La tinción de Ziehl-Neelsen del BAS fue negativa. El intento de realizar una PAAF de una de las masas pulmonares resultó infructuoso por problemas técnicos. Por este motivo, de forma hospitalaria se le programó para estudio una mediastinoscopia por parte de cirugía torácica.

Finalmente, ingresó en el Servicio de Nefrología para estudio, diagnóstico y tratamiento de un fracaso renal agudo, con deterioro progresivo de la función renal asociado a una afec-

tación pulmonar y ganglionar no filiadas. A su admisión en el hospital, el paciente se encontraba normotenso y no se palpaban adenopatías cervicales, axilares ni femorales. Únicamente destacaba su aspecto caquético.

Exploraciones complementarias

En la analítica destacó una pancitopenia, con $3.100 \times 10^9/L$ leucocitos, hemoglobina de 10,1 g/dL, hematocrito de 28,9% y $117.000 \times 10^9/L$ plaquetas. Asimismo, la insuficiencia renal había progresado hasta alcanzar una concentración de creatinina de 6,64 mg/dL (MDRD-FGE 8 ml/min). El cociente proteinuria/creatinina en orina era de 638 mg/gr. No había evidencia de microhematuria. En el estudio inmunológico destacó un aumento de IgG y consumo de complemento con activación de la vía clásica: IgG = 3.770 (700-1.400), C3/C4 = 33 mg/dl (90-180)/< 1 mg/dl (10-40). Posteriormente el análisis de las subclases de IgG, destacó un aumento predominante de IgG4: IgG1/IgG2/ IgG3/IgG4 = 1.813 (490-890)/557 (189-527)/156 (20-72)/1.244 (18-85) mg/dL.

El proteinograma mostró un puente beta-gamma, realizándose un aspirado de médula ósea que descartó gammopatías monoclonales.

Se repitió la TAC pulmonar, que confirmó las imágenes nodulares pulmonares descritas previamente, junto con las adenopatías mediastínicas. Los cirujanos torácicos llevaron a cabo una mediastinoscopia en la que se obtuvo un ganglio linfático cuyo estudio anatomopatológico descartó un proceso linfomatoso.

Finalmente, dada la insuficiencia renal progresiva de origen no filiado, se decidió realizar una biopsia renal, que resultó diagnóstica de la patología del paciente.

Estudio anatomopatológico de la biopsia renal

En el intersticio cortical y medular se apreciaba un denso infiltrado inflamatorio difuso, con numerosas células plasmáticas, linfocitos y algunos eosinófilos, así como fibrosis intersticial difusa (afectando a más del 50% de la corteza representada) y atrofia tubular. De forma focal la fibrosis

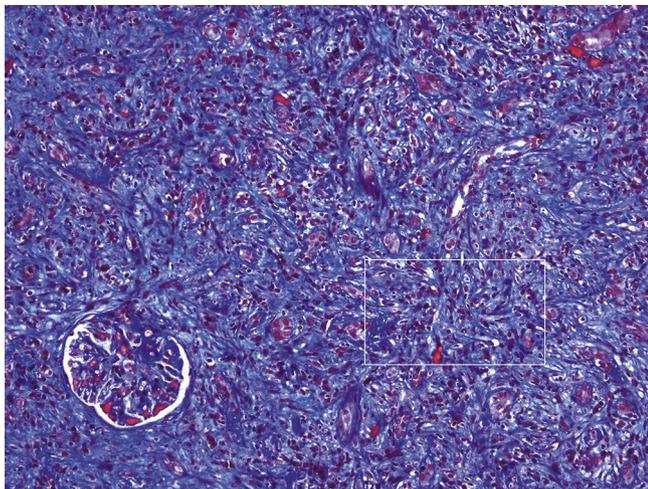


Figura 1 – Fibrosis intersticial expansiva de patrón estoriforme, con destrucción y atrofia tubular e infiltrado inflamatorio. (Tricrómico de Masson $\times 200$).

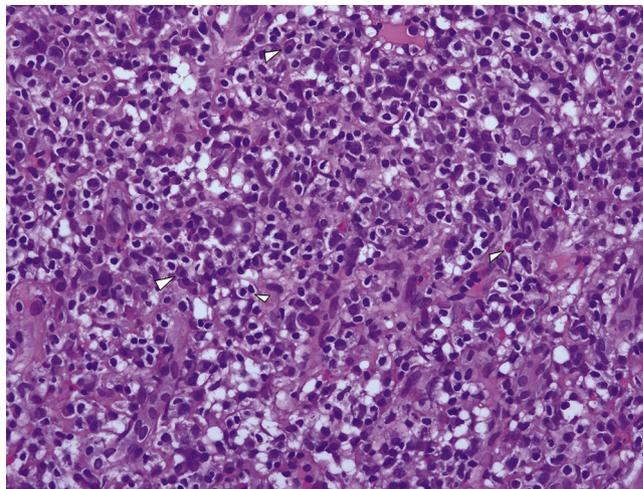


Figura 2 – El infiltrado inflamatorio está constituido por células plasmáticas, linfocitos y algunos eosinófilos (H&E $\times 200$).

adoptaba un patrón estoriforme, es decir, un patrón en que los fibroblastos proliferan formando haces que recuerdan la trama de una estera/estora (fig. 1), y que envolvía nidos celulares integrados por linfocitos y/o células plasmáticas (fig. 2).

De los 15 glomerulos presentes en la muestra, nueve estaban esclerosados y el resto eran normocelulares, con leve aumento de la matriz mesangial. De forma segmentaria se observaban algunas membranas basales gruesas y replegadas. Las arterias interlobulares presentaban reducción de la luz por fibrosis marcada de su capa íntima.

Mediante inmunofluorescencia se detectaba, en las membranas basales tubulares y en la cápsula de Bowman, positividad granular para IgG, kappa, lambda y C3 (todos con intensidad de

3+) (figs. 3 y 4). Los tres glomerulos presentes en la muestra eran negativos para IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa y lambda.

El estudio inmunohistoquímico para IgG4 puso de manifiesto de 10 a 20 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento (fig. 5). El infiltrado linfocitario era predominantemente de tipo T.

En el examen ultraestructural se identificaron abundantes depósitos electrón-densos y amorfos en el interior de las membranas basales tubulares, que se hallaban engrosadas. El único glomerulo presente en la muestra para estudio (fig. 6) ultraestructural presentaba membranas basales gruesas y replegadas, con leve fusión de los podocitos. No se evidenciaban depósitos electrón-densos.

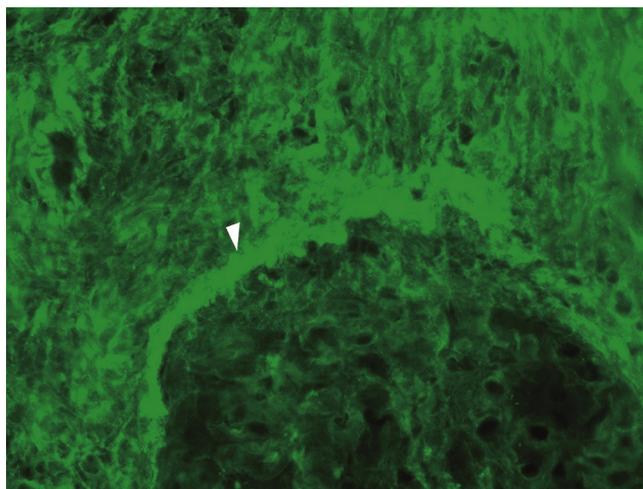
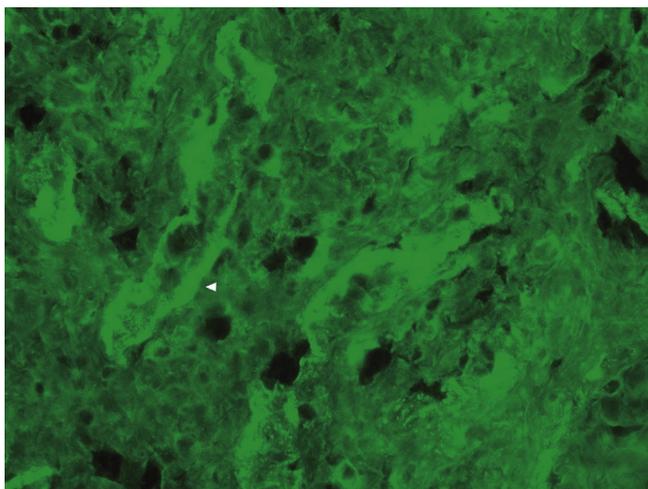


Figura 3 – Inmunofluorescencia. A. Inmunofluorescencia para IgG con positividad granular en las membranas basales de los túbulos y en la capsula de Bowman. El glomerulo es negativo ($\times 200$).

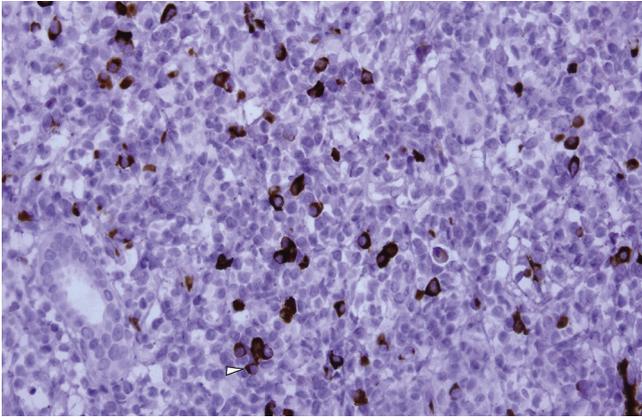


Figura 4 – Tinción inmunohistoquímica para IgG4 con aumento de células plasmáticas IgG4+ en el infiltrado inflamatorio ($\times 200$).

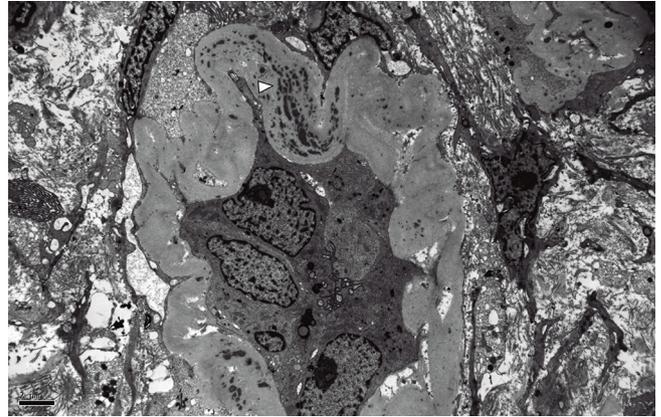


Figura 5 – Microscopía electrónica en la que se observa un túbulo atrófico con membranas basales gruesas que contienen abundantes depósitos electrón densos ($\times 5.000$).

Estudio anatomopatológico de la biopsia de ganglios linfáticos mediastínicos

Los ganglios linfáticos presentaban cambios de hiperplasia folicular y paracortical, encontrándose infiltrados por numerosas células plasmáticas.

Con inmunohistoquímica se comprobó que las células plasmáticas eran policlonales, presentando positividad para cadenas ligeras kappa y lambda. El número de células plasmáticas IgG4+ era de más de 100 por campo de gran aumento.

Evolución

El paciente fue tratado con corticoides a dosis de 0,6 mg/kg, que con posterioridad fue disminuida de forma progresiva hasta 5 mg diarios. A pesar de ello, en la actualidad el enfermo se encuentra en programa de hemodiálisis, aunque con una calidad de vida buena, completamente independiente para las actividades de la vida diaria. Probablemente el hecho de tener mucha lesión crónica intersticial en la biopsia contribuyera a la ausencia de recuperación a nivel renal. Los niveles plasmáticos de IgG4 descendieron a 1.074 mg/dL al inicio del tratamiento y a los siete meses eran de 159 mg/dL. Desde el punto de vista pulmonar, se repitió un TAC de control a los 8 meses del tratamiento con corticoides en el que se observó una disminución de las lesiones nodulares y desaparición de las adenopatías (figs. 6 y 7).

Discusión

Nuestro caso es el de un paciente que fue remitido al Servicio de Nefrología por un fracaso renal agudo, con masas pulmonares y adenopatías mediastínicas bajo estudio. La correcta correlación clinicopatológica de este caso es lo que permitió su diagnóstico: nefropatía IgG4.

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es un proceso autoinmune sistémico, recientemente reconocido, que suele manifestarse como masas inflamatorias en múltiples localizaciones. Tiene una apariencia histológica característica, que es similar en todos los órganos afectados y se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4+, fibrosis estoriforme y, a menudo pero no siempre, elevación sérica de IgG4^{1,2}. Inicialmente la IgG4-RD se describió en el páncreas, pero cualquier órgano puede afectarse. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la gravedad y de los órganos afectados.

La IgG4-RD es más prevalente en hombres que en mujeres, con una ratio de 3:1, siendo más frecuente en pacientes mayores de 50 años.

En el riñón puede manifestarse como nódulos o como infiltración difusa con aumento de tamaño³. El diagnóstico lo proporciona la biopsia renal al poner de manifiesto una nefritis túbulo intersticial (NTI) rica en células plasmáticas que expresan IgG4, con abundancia de eosinófilos en algunos casos. La presencia de depósitos a nivel de las membranas basales tubulares es también un criterio para el diagnóstico de la enfermedad⁴. Dada la inespecificidad de la NTI, es fácil infradiagnosticar la IgG4-RD si no se establece una correlación clinicopatológica adecuada⁵.

En la serie más grande de pacientes con IgG4-RD (n = 153), Saeki et al. describen como aproximadamente el 20% de los enfermos presentaba afectación renal confirmada mediante biopsia⁶, que a menudo puso de manifiesto un infiltrado linfoplasmático rico en células plasmáticas IgG4+. Asimismo, hasta el 70% de los pacientes de esta serie mostraron niveles plasmáticos elevados de IgG4, hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia⁷. Por otro lado, cabe destacar que algunos de estos casos de IgG4-RD no estaban necesariamente asociados a pancreatitis autoinmune.

La molécula IgG4 es muy particular y, en condiciones normales, su concentración equivale al 5% de la concentración de IgG total. IgG4 presenta un amplio margen de concentraciones plasmáticas, que oscilan entre 0,01 y 1,40 mg/

dL. Las cadenas pesadas (región Fc) de IgG4, en contraste con las de otros subtipos de IgG, poseen puentes disulfuro que las unen débilmente entre sí. Este hecho facilita la división de estas moléculas, con la formación de «híbridos» de moléculas IgG4 con dos Fc y dos cadenas ligeras (Fab) que tienen afinidad por diferentes antígenos. Esto provoca que sean poco afines a formar inmunocomplejos, pero que presenten una gran tendencia a tener una cierta actividad tipo factor reumatoide, uniéndose unas con otras a través de los Fc. IgG4 se produce cuando existe una exposición repetida y/o prolongada a determinados antígenos (infecciosos, alérgenos), encontrándose dicha producción bajo el control de la respuesta linfocitaria T helper 2¹. Desde el punto de vista inmunológico, nuestro paciente tenía niveles muy elevados de IgG4 inicialmente. También destacaba la activación de la vía clásica del complemento (C3 y C4 bajos), que es común a otros casos, y que parece tener relación con la presencia de inmunocomplejos circulantes. En la literatura se describe la enfermedad por IgG4 como una patología autoinmune desencadenada por una reacción frente algunos autoantígenos (como la lactoferrina o la anhidrasa carbónica II). Los autoanticuerpos formados en los propios órganos inflamados podrían unirse a antígenos epiteliales llevando a depositarse inmunocomplejos en las membranas basales epiteliales. Por otra parte, a pesar de que la IgG4 por sí misma no activa la vía clásica del complemento, parece que podría haber otras isoformas que si la activan (como la IgG1 y 3) presentes a nivel renal. Además, parece que la IgG4 podría activar por la vía de la lecitina la cascada del complemento⁸.

Además de su relación con la IgG4-RD, la IgG4 se ha asociado a otras enfermedades como el síndrome de Mikulicz, la tiroiditis de Riedel, la enfermedad de Ormond, la fibrosis retroperitoneal y los pseudotumores inflamatorios. En el riñón la IgG4-RD se manifiesta como una NTI, pero también

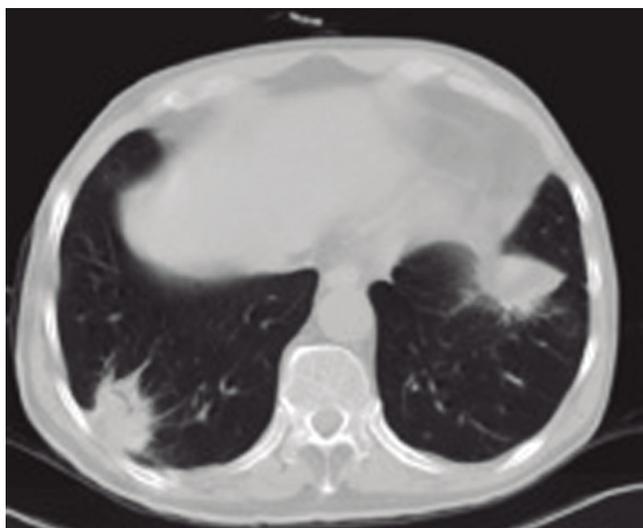


Figura 6 – TAC torácico. Nódulos pulmonares bilaterales con broncograma aéreo, de márgenes irregulares.



Figura 7 – TAC torácico post- tratamiento. Nódulos en resolución en TAC de control a los 8 meses.

existen casos de afectación renal en forma de glomerulonefritis (GN) membranosa (9%), GN IgA y GN inespecífica^{6,9}.

Desde el punto de vista clínico, la IgG4-RD se manifiesta por un síndrome constitucional, fiebre y elevación de reactantes de fase aguda, junto con el hallazgo casual de una imagen radiológica. En el caso de ser el riñón uno de los órganos afectados, los pacientes presentan proteinuria en rango no nefrótico con/sin insuficiencia renal. Algunos pacientes presentan manifestaciones alérgicas (asma, eczema, atopia, eosinofilia) y hasta en el 40% de los casos hay sinusitis o asma bronquial. En nuestro caso, pulmón, riñón y los ganglios mediastínicos fueron los principalmente afectados, llamando la atención sobre todo la insuficiencia renal rápidamente progresiva en este contexto.

Dada la rareza de la enfermedad, no existe evidencia científica sobre su tratamiento pero, en general, la terapia recomendada son los corticoides¹⁰. Habitualmente se tratan los casos en los que los infiltrados linfoplasmocitarios provocan disfunción del órgano diana (el riñón en nuestro caso, con desarrollo de insuficiencia renal). Sin embargo, hay que ser cauteloso en los casos asintomáticos, como los que presentan únicamente adenopatías, ya que el tratamiento comporta los bien conocidos efectos secundarios de estos fármacos. Los glucocorticoides se administran a dosis de 0,6 mg/kg, reduciéndose la dosis de forma progresiva a partir de las 2 o 4 semanas de tratamiento y dejando al paciente con una dosis de prednisona de 2,5-5 mg/día durante 3 años. La azatioprina, el micofenolato mofetilo y el metotrexate son drogas que se han utilizado, sin evidencia científica clara, como terapia de mantenimiento. Existen algunos casos de enfermedad resistente o de recidiva tratados con rituximab¹¹.

El mayor determinante de la respuesta al tratamiento suele ser el índice de fibrosis del órgano afectado. Los niveles plasmáticos de IgG4 no se normalizan en el 63% de los casos y tan solo el 30% de estos presentan recidivas. En algunos casos, el seguimiento con niveles de IgG4 podría servir para monitorizar las recidivas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dite P, Trna J, Novotny I. Autoimmune pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54:359-64. Review.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012;366:539-51.
3. Cornell LD. IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;78:951-3.
4. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1343-52.
5. Zaidan M, Cervera-Pierot P, de Seigneux S, Dahan K, Fabiani B, Callard P, et al. Evidence of follicular T-cell implication in a case of IgG4-related systemic disease with interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2047-50.
6. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;78:1016-23.
7. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, Yamanaka N, Kawano M, Nagata M; Japanese study group on IgG4-related nephropathy. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol.* 2012;43:536-49.
8. Sharma SG, Vlase HL, D'Agati VD. IgG4-related tubulointerstitial nephritis with plasma cell-rich renal arteritis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:638-43.
9. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, Nasr SH, Sethi S, Fidler ME, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int.* 2013;83:455-62.
10. Monach PA. IgG4-related disease: 2013 update. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013;15:214-23.
11. Houghton DC, Troxell ML. An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol.* 2011;24:1480-7.