

Artículo original

Compromiso renal en enfermedad relacionada con IgG4

Kidney involvement in IgG4-related disease

Romina Calvo¹, Alberto Ortiz¹, Alejandro Varizat², Sergio Paira¹

¹ Servicio de Reumatología, Hospital J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina

² Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital J.M. Cullen, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: enfermedad relacionada con IgG4; riñón.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (105-112)

Contacto de la autora: Romina Calvo
E-mail: calvoromi@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 15/12/23

Fecha de trabajo aceptado: 29/12/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad renal relacionada con IgG4 (ERR-IgG4) presenta una prevalencia del 8 al 24%, es más frecuente en el sexo masculino (73-87%), con una edad media de 65 años.

Objetivos: determinar los hallazgos del compromiso renal y su frecuencia en pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4); describir y comparar las características demográficas, clínicas, datos de laboratorio y tratamiento en pacientes con ER-IgG4 con afectación renal versus sin afectación renal.

Materiales y métodos: estudio observacional retrospectivo de pacientes con compromiso renal (ERR-IgG4) en una cohorte de pacientes con ER-IgG4. Los datos se recolectaron mediante revisión de historias clínicas. Se describen parámetros clínicos basales, hallazgos histológicos y radiológicos, y tratamientos.

Resultados: de 44 pacientes con ER-IgG4, 6 (13,6%) tenían ERR-IgG4 con una edad de 50,8±17,1 años y 4 eran mujeres. Todos presentaron compromiso en otros órganos. Los hallazgos radiológicos más comunes fueron las lesiones de baja densidad en la tomografía. A 3 pacientes se les realizó biopsia renal, siendo el principal diagnóstico histopatológico la nefritis tubulointersticial por IgG4. Todos los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores como manejo inicial. Los pacientes con enfermedad renal, a diferencia de aquellos sin compromiso renal, mostraron mayor número de órganos afectados y niveles séricos de IgG2, IgG3, y nivel más bajo de C3.

Conclusiones: en general, las características de los pacientes con ER-IgG4 y compromiso renal fueron similares a los trabajos publicados.

ABSTRACT

Introduction: IgG4-related Kidney disease (IgG4-RKD) has a prevalence of 8 to 24%, more frequent in males (73-87%), with a mean age of 65 years.

Objectives: to determinate the kidney involvement finding and their frequency in patients with IgG4-related disease (IgG4-RD). To describe and compare demographic, clinical characteristics, laboratory data and treatment among patients with IgG4-RD who have kidney involvement versus patients without kidney involvement.

Materials and methods: we conducted a retrospective observational study of patients with IgG4-related kidney (IgG4-RKD) in a IgG4-RD cohort. Data were collected through review of medical records. We describe clinical parameters at baseline, histological and radiological findings and treatment.

Results: of 44 patients with IgG4-RD, 6 (13.6%) had IgG4-RKD. Patients were aged $50,8 \pm 17,1$ years, and 4 were female. All of them had involvement the other organs systems. The most common radiological finding was low-density lesions on enhanced CT. Three patients had a renal biopsy, the main histopathological diagnosis being IgG4 tubulointerstitial nephritis. All patients received glucocorticoids and immunosupresor as initial management. Patients with kidney disease, as opposed to patients without kidney involvement had a higher number of involved organs, and IgG2, IgG3 serum levels and lower C3 level.

Key words: IgG4-RD; kidney diseases.

Conclusions: in general, the characteristics of patients with ER-IgG4 and kidney involvement were similar to published works.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una afección fibroinflamatoria sistémica, recientemente reconocida, caracterizada por tumoraciones, un infiltrado linfoplasmocitario denso rico en células plasmáticas positivas para IgG4, fibrosis estoriforme y frecuentemente concentraciones séricas elevadas de IgG4¹.

La primera descripción de la enfermedad renal relacionada con IgG4 (ERR-IgG4) se remonta a 2004, con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 24% en poblaciones caucásicas y asiáticas. Presenta un notable predominio del sexo masculino del 73-87% y una edad promedio de 65 años^{2,3}.

Mientras que en algunos pacientes los síntomas son relativamente leves (fiebre, astenia, anorexia y dolor abdominal, asociándose principalmente a lesiones extrarrenales), en otros la afectación renal se hace evidente de manera incidental por alteraciones de laboratorios y/o imágenes (53%). La presencia de edema en los miembros inferiores se debe a lesiones glomerulares o hidronefrosis por fibrosis retroperitoneal (FRP)⁴.

El 95% de los pacientes con ERR-IgG4 presenta lesiones extrarrenales, siendo frecuentemente comprometidas las glándulas salivales, lagrimales, los ganglios linfáticos y el páncreas.

Takahashi et al. describieron cuatro patrones imagenológicos diferentes en las lesiones del parénquima renal: a) pequeños nódulos corticales periféricos menores de 1 cm; b) lesiones redondeadas bien o mal definidas; c) lesiones en forma de cuña; d) afectación parcheada difusa⁴.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la presencia del compromiso renal en nuestra cohorte de pacientes con ER-IgG4, así como las características clínicas, de laboratorio, histopatológicas e imagenológicas, y compararlas con la de los pacientes con ER-IgG4 sin compromiso renal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Retrospectivamente se revisó un total de 44 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de ER-IgG4, según los criterios de Umehara et al.^{5,6} y del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)⁷, de 2014 a 2021, del Hospital J.M. Cullen de Santa Fe. Se consideró compromiso renal² a los pacientes que presentaban:

- Laboratorio con parámetros de injuria renal (creatinina $>1,4$ mg/dl y/o tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 metros², y/o proteinuria >500 mg en orina de 24 h y/o hematuria >3 eritrocitos dismórficos).

- Estudio de imágenes renales con múltiples lesiones hipodensas: a) pequeños nódulos corticales periféricos menores de 1 cm; b) lesiones redondeadas bien o mal definidas; c) lesiones en forma de cuña; d) afectación parcheada difusa y/o infiltración difusa del tejido blando perirrenal y/o nefromegalia (>13 cm en eje mayor) y/o masa renal solitaria hipovascular y/o lesiones de la pelvis renal (el engrosamiento de la pared de la pelvis renal puede ser unilateral o bilateral, sin estenosis severa o irregularidad luminal).

- Biopsia renal que presentara infiltrado linfoplasmocitario denso con células plasmáticas IgG4 positivas >10 cel/CGA o relación IgG4/IgG $>$ a 40% con fibrosis.

Las determinaciones de laboratorio incluyeron: hemograma, eosinófilos, eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, concentraciones séricas de IgE, IgG y sus subtipos, y FAN (HEp-2). Puntos de corte: anemia (Hb <12 g/l en mujeres y <13 g/l en hombres), leucopenia (GB $<4000/\mu\text{L}$), linfopenia (linfocitos $<1500/\mu\text{L}$), eosinofilia (eosinófilos $>500/\mu\text{L}$) e IgG4 ≥ 135 mg/dl. Se consideraron valores séricos de IgG4 $\geq 2,8$ e IgG2 $\geq 5,3$ g/l para evaluar su relación con la afectación orgánica de los pa-

cientes⁸⁻¹⁰, FAN (Hep-2) + ($\geq 1/160$), PCR >5 mg/L, y en VSG el límite superior según edad y sexo: edad en años/2 para hombres (edad en años +10) /2 para mujeres¹⁰.

Las muestras renales se obtuvieron mediante punción con aguja y se realizó evaluación con microscopía óptica e inmunohistoquímica. No se efectuó tinción con elastina.

Las imágenes tomográficas se realizaron con un equipo de tomografía Toshiba Aquilion multislice de 16 filas de detectores, usando bomba inyectora Medrad de jeringa simple.

En cuanto a los pacientes con ER-IgG4 que no presentaron compromiso renal, se analizaron sus características demográficas, análisis de laboratorio y órganos involucrados comparándolos con aquellos que sí lo presentaban.

En cuanto al análisis estadístico, las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, y las continuas como medias con su desvío estándar si su distribución era normal, y como mediana y rango intercuartílico, en caso de anormalidad. La comparación de proporciones se realizó por Test de chi-cuadrado o test exacto de Fisher, y las comparaciones de medias y medianas con Prueba T o Test U de Mann Whitney. Se seleccionó un nivel de confianza de $\alpha=0,05$. Los datos se analizaron con el software estadístico SPSS versión 19.

RESULTADOS

De nuestra serie de 44 pacientes con ER-IgG4, 6 presentaron compromiso renal lo que representó una prevalencia del 13,6%, 4 al inicio del cuadro y 2 durante la evolución de la enfermedad. Cuatro eran mujeres, la edad media de presentación fue de 50,8 años ($\pm 17,1$). Dos presentaron síntomas constitucionales y todos compromiso de otros órganos, de los cuales 5 tuvieron compromiso ganglionar, 4 en glándula submaxilar, 3 en parótida, y 2 en páncreas, tracto biliar y pulmón.

En los datos de laboratorio, 2 de 6 presentaron anemia, 3 linfopenia, 1 eosinofilia, 2 PCR elevada y 4 VSG elevada. En cuanto al compromiso de la función renal, 2 pacientes tuvieron creatinina mayor a 1,4 mg/dl (1,1 mg/dl $\pm 0,5$), 3 a 5 proteinuria con una media de 2451 $\pm 1869,9$ mg/día, siendo solo en un paciente en rango nefrótico, en 2 hematíes dismórficos y en 2 de 5 el *clearance* de creatinina fue de <60 ml/min (72,6 $\pm 46,03$ ml/min).

La IgG sérica estuvo elevada en 4 de 5 pa-

cientes (3201 mg/dl $\pm 1606,6$), siendo las subclases IgG1 elevada en 3 de 5 (2968,7 mg/dl $\pm 2859,5$), IgG2 en 1 de 5 (1788,8 mg/dl $\pm 2092,5$), IgG3 en 3 de 5 (2215,4 mg/dl IC 42-9431) e IgG4 en 2 pacientes (1274,7 mg/dl $\pm 1450,4$). La IgE presentó valores por arriba de los límites de referencia normales en 4 de 4 pacientes (784,7 mg/dl $\pm 461,7$). Se halló hipocomplementemia, tanto C3 como C4, en 3 de 5, FR (>14 UI/ml) elevado en 4 de 6 y ANA $\geq 1/160$ en 3 de 6 pacientes.

Con respecto a los estudios de imágenes, todos tuvieron tomografía computada (TC) con contraste endovenoso (EV); en 2 se detectaron lesiones renales de forma incidental y las imágenes más frecuentes fueron lesiones hipodensas en forma de cuña en 4, de forma redondeada en 1, parcheado difuso en 1, y se observaron imágenes lineales hipodensas corticales y córtico medulares en 2 de 6 pacientes. La mayoría de los pacientes (4) que presentó anormalidades en la función renal (creatinina y proteinuria elevadas, y sedimento patológico) mostró a su vez alteraciones en la TC; los restantes 2 pacientes no tuvieron manifestaciones renales concomitantes con imágenes patológicas en la TC. La Figura muestra las imágenes en la TC con contraste EV (Tabla 1).

Solo en 3 pacientes se realizó biopsia renal, 2 de ellos presentaron nefritis tubulointersticial, con infiltrado linfoplasmocitario denso, y solo un paciente mostró eosinófilos y fibrosis estoriforme. La inmunomarcación reveló en ambos pacientes >10 células plasmáticas por campo de alto poder, solo uno de ellos presentó un rango IgG4+/IgG $>40\%$. Ninguno de los pacientes tuvo glomerulonefritis membranosa.

Cuando se compararon los pacientes con ER-IgG4 con compromiso renal (n=6 pacientes) versus los que no presentaron dicho compromiso (n=18), no hubo diferencias en cuanto a los datos demográficos y los órganos involucrados. Los pacientes con compromiso renal tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en el valor de media de IgG2 (p=0,038), IgG3 (p=0,002) y en el C3 bajo (p=0,039), y una tendencia estadísticamente significativa en el valor de media de IgG4 (p=0,058), la positividad del ANA (p=0,099) e hipocomplementemia (p=0,083). No se encontraron diferencias estadísticas al considerar un valor de IgG2 $>5,3$ g/l y de IgG4 $>2,8$ g/l entre ambos grupos de pacientes.

Por el contrario, los pacientes sin compromiso renal presentaron una tendencia con significancia estadística en los síntomas constitucionales (p=0,069) (Tabla 2).

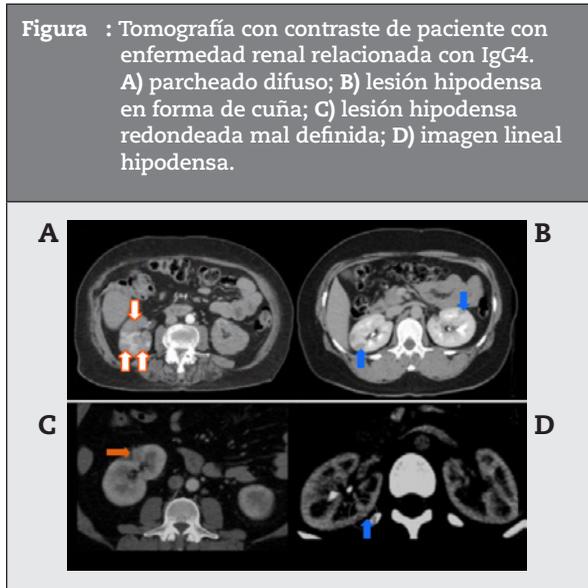
Lesión	Número de pacientes
Lesiones hipointensas en forma de cuña	4/6 pacientes
Lesiones hipointensas redondeadas	1/6 pacientes
Parcheado difuso	1/6 pacientes
Otros: imágenes lineales hipodensas en corteza o córtico medular	2/6 pacientes

	Con compromiso renal (n=6)	Sin compromiso renal (n=18)	p valor
Anemia	2/6 pacientes	5/18 pacientes	0,65
Leucopenia	1/6 pacientes	0/18 pacientes	0,27
Linfopenia	3/6 pacientes	2/18 pacientes	0,10
Eosinofilia	1/6 pacientes	6/18 pacientes	0,38
Plaquetopenia	1/6 pacientes	2/18 pacientes	0,73
Trombocitosis	1/6 pacientes	0/18 pacientes	0,35
Proteinuria	3/6 pacientes	0/18 pacientes	0,018
Sedimento patológico	2/6 pacientes	0/18 pacientes	0,029
Patrón colestásico	2/6 pacientes	4/18 pacientes	0,61
Aumento de transaminasas	3/6 pacientes	7/18 pacientes	0,69
Hipergammaglobulinemia policlonal	3/6 pacientes	4/18 pacientes	0,36
VES >40 mm/h	4/6 pacientes	10/18 pacientes	0,69
VES (mm/h)	52,3 (±51,3)	44,6 (±31,1)	0,11
PCR elevada (mg/L)	2/6 pacientes	7/18 pacientes	0,50
PCR (mg/L)	11,8 (±10,3)	41,8 (±74,5)	0,10
Factor reumatoideo positivo (UI/ml)	4/6 pacientes	2/18 pacientes	0,12
FAN ≥160	3/6 pacientes	1/18 pacientes	0,099
C3 disminuido	2/5 pacientes	0/18 pacientes	0,039
C4 disminuido	3/5 pacientes	3/18 pacientes	0,083
Hipocomplementemia	3/5 pacientes	3/18 pacientes	0,083
IgE elevada (UI/ml)	4/4 pacientes	11/18 pacientes	0,75
IgE (UI/ml)	784,7 (±461,6)	781,7 (±889,4)	0,19
IgA elevada (UI/ml)	1/6 pacientes	3/18 pacientes	0,63
IgA (UI/ml)	293,4 (±82,7)	267,7 (±161,3)	0,19
IgM elevada (UI/ml)	0/6 pacientes	1/18 pacientes	0,79
IgM (UI/ml)	134,7 (±132,4)	145,6 (±111,7)	0,53
IgG elevada (mg/dl)	4/5 pacientes	8/18 pacientes	0,31
IgG (mg/dl)	3201,0 (±1606,6)	1693,7 (±987,6)	0,16
IgG1 elevada / (mg/dl)	3/5 pacientes	7/18 pacientes	0,63
	2968,7 (±2859,5)	1545,6 (±2129,5)	0,18
IgG2 elevada (mg/dl)	1/5 pacientes	8/18 pacientes	0,22
IgG2 (mg/dl)	1788,8 (±2092,5)	961,3 (±1252,7)	0,038
IgG2 >5,3 g/L	3/5 (75%) pacientes	12/15 (80%) pacientes	0,65
IgG3 elevada (mg/dl)	3/5 pacientes	3/18 pacientes	0,13
IgG3 (mg/dl)	2215,4 (±4067,0)	359,5 (±733,0)	0,002
IgG4 elevada (mg/dl)	2/5 pacientes	10/18 pacientes	0,35
IgG4 (mg/dl)	1274,7 (±1450,4)	503,8 (±809,2)	0,058
IgG4 > 2,8 g/L	4/4 (100%) pacientes	10/16 (62,5%) pacientes	0,21

PCR: proteína C reactiva; VES: velocidad de eritrosedimentación.

Tabla 3: Comparación de trabajos realizados de ER-IgG4 asociada a compromiso renal.						
Trabajos	Nares et al. (2020) ²	Raissan et al. (2011) ¹⁶	Kawano et al. (2011) ¹⁵	Saeki et al. (2010) ¹⁴	Evans et al. (2018) ¹²	Paira et al. (2023)
Compromiso renal	17/69 p (24,6%)	35 p	41 p	23 p	18/154 p (11,7%)	6/44 p (13,6%)
Edad de presentación	53,6±11,3 años	65 años (20-81)	63,7±12,3 años	65,2±10,1 años	57,0±12,4 años	50,8±17,1 años
Sexo M/F	13/4	30/5	30/11	20/3	17/1	2/4
Síntomas clínicos	15 p de inicio (88%) 47% disfunción renal 54% proteinuria 23,5% síndrome nefrítico/nefrótico	77% disfunción renal 5,7% proteinuria	8 p de inicio (19,5%) 58,5% aumento de creatinina 53,3% proteinuria	8,7% proteinuria 34,7% hematuria	71,4% p de inicio 57,1% proteinuria	4 p de inicio (66,7%) 33,3% disfunción renal 60% proteinuria
Compromiso extrarrenal	76% ganglios 65% PAI 65% glándula submaxilar 53% vías biliares 47% glándula lagrimal 41% parótidas/pulmón/SPN	29/35 con afectación multiorgánica (83%)	95% de afectación (3 a 4 órganos) 70% glándula salival 42,5% ganglios 31,7% PAI 29,3% dacrioadenitis/pulmón 9,8% retroperitoneo 7,3% próstata 4,9% periaortitis	95,7% (22/23) 82,6% sialoadenitis 43,5% ganglios 39,1% PAI 30,4% dacrioadenitis 26% pulmón	55,6% PAI 33,3% vía biliar 27,8% glándula salival 16,6% ganglios 11,1% pulmón 11,1% hepático	83,3% ganglios 66,7% glándula submaxilar 50% parótida 33% PAI/pulmón/vía biliar
IgG total sérica elevada	12/14 (85,7%) 2952 mg/dl (654-4760)	11/15 (73%)	37/41 (90,2%) 3467±1658,2 mg/dl	23/23 (100%) 4836±1499 mg/dl	1630 mg/dl±860	4/5 (80%) 3201±1606 mg/dl
IgG4 sérica elevada	13/14 (92,9%) 476 mg/dl (20-5840)	11/12 (92%)	41/41 (100%) 991,2 mg/dl ±604,9 (152-2940)	1520±909 mg/dl (587-4630)	14/18 (93,3%) 300 mg/dl (260-670)	2/5 (40%) 1274,7 mg/dl ±1450,4
IgG2 sérica elevada	-	-	-	-	-	1/5 (20%) 1788,8 mg/dl ±2092,5
IgE	-	-	754,3 U/ml (3-3960)	10/14 (71,4%) 272-4442 UI/ml	-	4/4 (100%) 784,7 UI/ml ±461,7
Hipergamma globulinemia	-	11/35 p	-	-	-	3/6 p (50%)
Hipocomplementemia	8/12 (66,7%)	14/25 (56%)	22/41 (53,7%)	16/23 (69,6%)	5/18 (41,7%)	3/5 (60%)
Imágenes tomográficas	6 solo compromiso por imágenes 10 (77%) múltiples lesiones hipodensas 3 (23%) nefromegalia 1 (7,7%) lesión en pelvis renal	17/23 TC alteración de imágenes 14 (60,8%) lesiones múltiples hipodensas 4 (17,4%) nefromegalia	19 (46,3%) múltiples lesiones hipodensas 2 (4,8%) nefromegalia 6 (14,6%) lesión pélvica renal 1 (2,4%) nódulo solitario 1 (2,4%) dilatación unilateral	16/23 TC con alteraciones 10 (43,5%) lesiones hipodensas en corteza renal únicas o múltiples, forma de cuña 7 (30,4%) inflamación difusa bilateral 2 (8,7%) tumor pélvico 1 (4,3%) engrosamiento de pared de pelvis renal	8 (4,44%) lesiones múltiples de baja densidad 4 (22,2%) nefromegalia	4 (66,6%) lesión en cuña 1 (16,6%) lesión redondeada 1 (16,6%) parcheado difuso 2 (33,3%) lesiones lineales
Biopsia renal Anatomía patológica	17/18 nefritis intersticial	33/35 nefritis intersticial 2/35 glomerulonefritis membranosa	28/37 nefritis intersticial 11/37 lesiones no específicas (3: nefropatía membranosa; 2 nefropatía por Schoenlein Henoch; 2: nefropatía por IgA; 2: GN proliferativa endocapilar focal y segmentaria; 1: GN proliferativa mesangial	23/23 nefritis intersticial 2/23 asociado a GN mesangioproliferativa; 2/23 a GN membranosa; 1/23 a nefropatía por IgA; 1723 a hiper celularidad endocapilar	14/15 nefritis tubulointersticial; 3 de ellas asociadas a GN membranosa 1/5 GN membranosa	3/4 nefritis intersticial

p: pacientes; M: masculino; F: femenino; TC: tomografía computada; PAI: pancreatitis autoinmune; SPN: senos paranasales; GN: glomerulonefritis.



DISCUSIÓN

El compromiso renal en ER-IgG4 se denomina enfermedad renal relacionada a IgG4 (ERR-IgG4) y afecta aproximadamente al 15% de los pacientes con diagnóstico de ER-IgG4. A su vez, la fibrosis retroperitoneal, que conduce a hidronefrosis, puede llevar a estos pacientes a la insuficiencia renal aguda¹¹.

Distintos autores estudiaron las alteraciones renales en esta enfermedad. La frecuencia hallada fue de entre 7,9 a 24,6% en las distintas series^{2,12,13,14}. En nuestro trabajo, la misma fue de 13,6%. La edad promedio de los pacientes con ERR-IgG4 es de 65 años, y entre el 73%-87% afecta al sexo masculino; a diferencia de esto, nuestro trabajo mostró un predominio del sexo femenino y un promedio de edad menor a lo publicado (51 años)^{2,14-16}.

Todos nuestros pacientes tuvieron compromiso extrarrenal, y fueron las glándulas salivales mayores y los ganglios linfáticos los más afectados, con más de un órgano involucrado, similar a lo publicado^{2,12-15}.

Quizás este predominio del sexo femenino pudo deberse al bajo número muestral (error tipo II) o a la mayor afectación de las glándulas salivales mayores, más frecuentes en ellas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas renales, se presentaron desde pacientes asintomáticos hasta aquellos con diferentes grados de compromiso renal, encontrando falla renal y proteinuria, de los cuales uno de ellos mostró proteinuria en rango nefrótico, pero sin evidencia de compromiso glomerular en la biopsia renal.

Es importante recordar que las células plasmáticas IgG4 son hallazgos típicos, pero no específicos para el diagnóstico de nefritis tubulointersticial IgG4 (NTI-IgG4) y pueden estar presentes en otras patologías como: nefritis lúpica, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, glomerulonefritis necrotizante, nefropatía diabética, glomerulonefritis membranosa, nefroesclerosis por Cr y NTI idiopática^{15,16}.

Los pacientes con NTI-IgG4 presentan disminución de la función renal en una frecuencia considerable (58,5%). El fallo renal se acompaña usualmente por mínima proteinuria, hematuria y leucocituria. En pacientes con FRP, la función renal puede estar ligeramente alterada o ser incluso normal con análisis de orina dentro de los parámetros fisiológicos³.

La hipocomplementemia (disminución de C3 y C4) es otra de las características de esta entidad. Ocurre más frecuentemente en pacientes con ERR-IgG4 (aproximadamente entre un 41-61%), como encontramos también en nuestros pacientes (36%).

Una característica de esta patología es la elevación sérica de IgG4, con una frecuencia que varía del 75 al 100% en las distintas series^{2,13-15}. El 40% de nuestros pacientes presentó dicha elevación, por lo cual si quisiéramos aplicar los criterios definitivos para ERR-IgG4 de Kawano et al., solo dos pacientes los cumplirían.

Otras variables a tener en cuenta, dada la frecuencia de las mismas, son: la hipergammaglobulinemia y la elevación de la IgG total (90%), IgE (78,8%) y la hipocomplementemia (53%)¹⁵.

Tanto la hipocomplementemia como la elevación sérica de IgG también forman parte de los criterios de Kawano et al. En el presente trabajo, la frecuencia hallada fue del 80% para el valor de IgG total, del 100% para IgE y del 60% para hipocomplementemia.

Sería importante tener en cuenta los niveles séricos de IgG4, ya que aquellos pacientes que presentaron valores del doble de los valores normales considerados de referencia (270 mg/dl), tendrían una probabilidad de un 80% de ser detectados con compromiso multiorgánico^{17,18}.

La Tabla 3 muestra la comparación entre las distintas series publicadas de ER-IgG4 con compromiso renal.

La TC es el método radiográfico más relevante y útil que se recomienda en ER-IgG4, y en particular en ERR-IgG4. Otras modalidades usadas para identificar lesiones renales son la centellografía con galio, la resonancia magnética (mejora la detección de las lesiones en etapas tempranas de la enfermedad y sería una alternativa para pacientes con deterioro de la función renal) y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa³.

Los rasgos característicos de la enfermedad en la TC son lesiones múltiples, lesiones redondeadas o en forma de cuña, de baja densidad, con menor captación del contraste que el parénquima circundante. En raras ocasiones, también puede aparecer una lesión solitaria.

Otra característica en pacientes con insuficiencia renal grave, que fue una contraindicación para la administración del medio de contraste, es el aumento del tamaño renal bilateral. La superficie intraluminal del tracto urinario suele ser lisa. Se pueden encontrar masas retroperitoneales con hidronefrosis uni o bilateral en pacientes con FRP relacionado con IgG4. Las lesiones solitarias no son muy comunes, pero si se encuentran, hay que considerar el diagnóstico diferencial con un tumor maligno. Si el riesgo de malignidad es alto, a menudo lleva a la nefrectomía³.

Todos nuestros pacientes tuvieron TC con contraste y lo observado con mayor frecuencia fue la lesión hipodensa en forma de cuña coincidiendo con lo descrito por Takahashi et al.; también se detectaron imágenes hipodensas lineales corticales y corticomedulares sin poder explicar este último hallazgo. En 2 (33%) se detectaron lesiones renales de forma incidental, siendo las mismas descritas en un 35 y 53%^{2,15}.

El riñón es el único órgano con dos patrones histológicos: la nefritis tubulointersticial en la mayoría de los pacientes y la glomerulonefritis membranosa en el 7% de ellos^{15,19,20}. Esta última no presenta anticuerpos detectables contra el receptor de fosfolipasa A (PLA2R), a diferencia de la nefropatía membranosa primaria²⁰.

Las lesiones renales tienen una distribución característica. Los márgenes de las lesiones en el intersticio están bien definidos, existiendo una demarcación clara entre las áreas afectadas y las no afectadas. La otra característica es una extensión de la infiltración celular dentro y más allá de la cápsula renal^{15,21,22}.

Nuestro principal diagnóstico histopatológico fue la NTI y no se observó nefropatía membranosa. La flebitis obliterante estuvo ausente en nuestro grupo de pacientes, al igual que lo informado anteriormente por Deshpande et al.²².

Nares et al. compararon los pacientes IgG4 con y sin lesión renal. Aquellos con afectación renal tuvieron mayor número de órganos comprometidos, un mayor índice de respuesta de la enfermedad, niveles séricos más altos de IgG1 e IgG4, una mayor prevalencia de factor reumatoideo, y niveles más bajos de C3 y C4².

Cuando comparamos los pacientes con y sin lesión renal solo se observó una diferencia estadísticamente significativa en el aumento sérico de IgG2, IgG3, C3 bajo, y una tendencia hacia la significancia estadística en el valor aumentado de IgG4 sérica, FAN positivo e hipocomplementemia en los pacientes con compromiso renal.

Si bien el tamaño muestral es bajo, considerando la baja incidencia de la ER-IgG4, existen pocas publicaciones en Argentina que hagan referencia al compromiso renal en ER-IgG4, y menos aún trabajos comparativos entre pacientes con ER-IgG4, con y sin dicha afección.

CONCLUSIONES

La prevalencia de ERR-IgG4 (13,6%) fue similar a la reportada en la literatura, con una edad media de 51 años, pero con un predominio del sexo femenino. Todos presentaron compromiso multiorgánico, y fueron las glándulas salivales mayores y las adenopatías los órganos más frecuentemente afectados. La alteración tomográfica más observada fueron las lesiones hipodensas en forma de cuña. En el análisis comparativo (ERR-IgG4 versus ER-IgG4) encontramos elevación de los niveles de IgG2/IgG3 y niveles

bajos de C3. En general, las características de los pacientes con ER-IgG4 y compromiso renal fueron similares a los trabajos publicados.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. *Mayo Clin Proc* 2015;90(7):927-939.
2. Nares EM, Hernández-Molina G, et al. IgG4-related kidney disease: experience from a Mexican cohort. *Clinical Rheumatology* 2019.
3. Olczyk E, Krajewska M, Klinger M. Manifestations of IgG4-related kidney disease: diagnosis and treatment. *Neprol Dial Pol* 2017;21:128-131.
4. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari S. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2007;242(3):791-801.
5. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al.; 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;31(3):529-533.
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc* 2012;22:21-30.
7. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):77-87.
8. Culver EL, 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.
9. Chan ASY, Mudhar H, et al. Serum IgG2 and tissue IgG2 plasma cell elevation in orbital IgG4-related disease (IgG4-RD): potential use in IgG4-RD assessment. *Br J Ophthalmol* 2017;101(11):1576-1582.
10. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6361):266.
11. Quattrocchio G, Roccatello D. IgG4-related nephropathy. *Journal of Nephrology* 2016;29(4):487-493.
12. Evans R, Cargill T, Goodchild G, Oliveira B, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. *Kidney International Reports* (2019);4:48-58.
13. Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4 related disease: a prospective study of 403 patients. *Rheumatology* 2019;58: 820-830.
14. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney International* (2010);78:1016-1023.
15. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:615-626.
16. Raissian Y, Nasr S, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1343-1352.
17. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:680.
18. Shoji S, Nakano M, Usui Y. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the kidney. *International Journal of Urology* 2010;17:389-390.
19. Alexander M, Larsen CP, Gibson I, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney International* 2013;83:455-462.
20. Khosroshahi A, Ayalon R, Beck LH, Salant DJ, et al. IgG4-related disease is not associated with antibody to the phospholipase A2 receptor. *Int J Rheumatol* 2012; 139409.
21. Deshpande V, Zen Y, Chan J, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology* 2012; 25:1181-1192.
22. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Pathol* 2012;43:536-549.