

Reporte de un Caso de Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva por Anticuerpos Antimembrana Basal Glomerular

Case Report of Rapidly Progressive Glomerulonephritis Due to Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies

María Eugenia Zoppi¹, Lorenzo Marovelli¹, María Marta Paz¹, César Agost Carreño(†)¹, Florencia Díaz de la Fuente²

RESUMEN

Una vez más en medicina interna no podemos, aún, prescindir de los métodos invasivos para alcanzar un diagnóstico. Los avances diarios en el hallazgo de nuevas herramientas paraclínicas no permiten reemplazar aquellos métodos de certeza como la anatomía patológica. El caso presentado es una muestra de ello. Se trata de una mujer de 27 años de edad, con antecedente de tiroiditis de Hashimoto que consulta por presentar severo deterioro de la función renal asociado a oligoanuria. Realizamos una revisión del tratamiento de las glomerulonefritis rápidamente progresivas por anticuerpos antimembrana basal glomerular, serológicamente negativas.

Palabras Clave: anticuerpos anti-MBG; membrana basal glomerular; paucimunitaria; inmunosupresión; rituximab; glomerulonefritis rápidamente progresiva

ABSTRACT

Once again in internal medicine we cannot do a diagnosis without invasive methods. Daily advances in the finding of new paraclinical tools do not allow the replacement of certain methods such as pathological anatomy. The case presented is a sample of this. This is a 27-year-old woman with a history of Hashimoto's thyroiditis who consults for presenting severe impairment of kidney function associated with oligoanuria. We performed a review

of the treatment of the rapidly progressive glomerulonephritis for serologically negative anti-GBM antibodies.

Keywords: anti-GBM antibodies; glomerular basement membrane; paucimmune; immunosuppression; rituximab; rapidly progressive glomerulonephritis

INTRODUCCIÓN

Las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP) comprenden una serie de trastornos de variada etiología y patogénesis, que se presentan clínicamente con un síndrome caracterizado por una rápida pérdida de la función renal (usualmente más del 50% de la tasa de filtrado glomerular basal en un período no superior a tres meses) y con hallazgos en orina característicos de una glomerulonefritis (hematuria y, frecuentemente, proteinuria de origen glomerular).⁽¹⁾

Este diagnóstico clínico requiere la realización de una biopsia renal (PBR) que permitirá confirmar, al microscopio de luz, la presencia de una extensa proliferación de células en el espacio de Bowman de los glomérulos (semilunas en, habitualmente, más de un 50% de los mismos), lo que configura el diagnóstico anatomopatológico de glomerulonefritis proliferativa extracapilar difusa (GPED).⁽²⁾ Este daño inflamatorio severo del penacho glomerular puede formar parte de un trastorno sistémico (constituyendo así

1) Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal, Sanatorio Mitre, Buenos Aires, Argentina
2) Centro de Patología Dr. Boris Elsner, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:

Dra. María Eugenia Zoppi
ORCID: 0000-0003-0182-4573
eugezoppi@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 26-03-2020
Corregido: 31-05-2020
Aceptación: 30-06-2020

el compromiso renal de una vasculitis de pequeños vasos) o localizarse exclusivamente en el riñón.

Se asocia casi invariablemente a mal pronóstico para la sobrevida renal y del paciente. Debe ser diagnosticada y tratada rápidamente, independientemente de su fisiopatogenia. Ésta se suele establecer en torno a los datos de la presentación clínica, del laboratorio y fundamentalmente del análisis por inmunofluorescencia⁽³⁾ de la muestra de PBR.

La inmunohistoquímica suele referir en esta entidad a cinco tipos de patrones:⁽⁴⁾

- 1) Las GNRP de tipo I, que comprende a la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG), con o sin hemorragia alveolar.
- 2) Las GNRP de tipo II, que refiere a un grupo grande de patologías que tienen en común el depósito de inmunocomplejos en el órgano afectado (algunas formas severas de nefropatía lúpica clase IV, vasculitis por IgA, glomerulonefritis crioglobulinémica con semilunas, glomerulopatías postinfecciosas con GPED, etc.).
- 3) Las GNRP de tipo III, de carácter pauciimmune (en relación a la escasa o nula expresión en la inmunohistoquímica de depósito de anticuerpos dirigidos contra algún antígeno, propio del glomérulo, o depositado desde la circulación). Se estima que el 80%, al menos, de éstas están asociadas patogénicamente a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).
- 4) Las GNRP de tipo IV, combinación de tipo I y tipo III.
- 5) Las GNRP de tipo V, pauciimmune pura sin la presencia de ANCA positivos.

Presentamos un caso clínico de GN anti-MBG referido a nuestro servicio en el que en ausencia de datos de laboratorio que facilitasen arribar al diagnóstico, la intervención del patólogo resultó fundamental para orientar la conducta terapéutica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 27 años, sexo femenino, con antecedente de tiroiditis de Hashimoto por lo que recibía levotiroxina y anemia normocítica, normocrómica de reciente diagnóstico. Consultó en otro centro quince días antes de ser admitida

en nuestra institución, por presentar orinas oscuras y disuria interpretándose, en dicho sitio, como infección del tracto urinario, por lo que recibió empíricamente tratamiento con ciprofloxacina.

Ingresa en nuestra unidad de emergencias por persistencia de la sintomatología, agregando, macrohematuria, orinas espumosas, astenia, adinamia, anorexia, vómitos y deterioro del ritmo diurético constatándose oligoanuria.

Al examen físico impresionaba normohidratada, afebril, sin edemas periféricos, tensión arterial 120-80mmHg, frecuencia cardíaca de 76 lpm y respiratoria 18 x'. Saturación de oxígeno, respirando aire ambiente: 98%, asintomática para ángor o disnea, sin signos de insuficiencia cardíaca, orientada en 3 esferas, sin signos de foco motor sensitivo o meníngeo.

Análisis de laboratorio al ingreso: Hto 29%, urea 110 mg/dl, creatinina sérica (Cr S) 9,7 mg/dl (0,8 mg/dl, 6 meses antes), albúmina 2,7g%, ferritina 127 ng/ml, PCR 13 mg/l, LDH188, resto de hemograma, coagulograma y hepatograma normal. Clearance de creatinina medido 4,4 ml/min. Orina completa: microhematuria, cilindros granulosos, disptick negativo. Ecografía renal ambos riñones ortotópicos de forma y tamaño conservado sin signos de uronefrosis ni macrolitiasis RD 89L x 45AP x 45T. Espesor parenquimatoso de 15 mm, RI 97L x 59AP x 58T. Espesor parenquimatoso 17 mm, Doppler renal velocidades e índices de resistencia preservados.

Las determinaciones de C3 y C4 fueron normales, FAN, Anti DNA, ANCA, anti MPO y PR3, y anticuerpos anti MBG negativos.

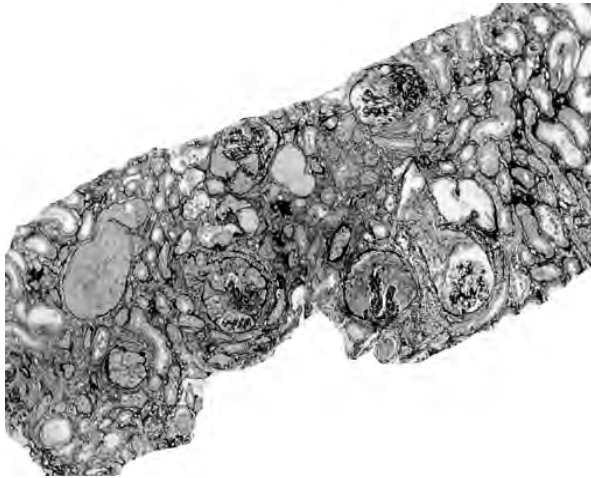
Ante la sospecha de una GNRP, se realizó una PBR y se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1gr/día intravenoso (i.v.), continuando con 1 mg/kg/día vía oral (v.o.).

Si bien nunca refirió ni presentó semiología respiratoria se realizó TC de tórax que evidenció aéreas parcheadas, en vidrio esmerilado peribronquiales en ambos campos pulmonares con leve derrame pleural, sin derrame pericárdico, adenomegalias y vasos con calibre conservado.

Se recibe anatomía patológica: M.O. 36 glomérulos con proliferación extracapilar en forma de semilunas (23 epiteliales y 13 fibroepiteliales) 4 con necrosis fibrinoide, Necrosis tubular aguda (NTA) 60% de los túbulos, infiltrado intersticial inflamatorio difuso (**Figura 1**). Inmunofluorescencia directa (IFD) IgG e Ig totales patrón lineal

en paredes de capilares glomerulares de intensidad 3+/4, compatible con glomerulonefritis anti-MBG. IgA, IgM, C3, C1q: negativos, fibrinógeno:

Figura 1. Glomerulonefritis extracapilar (Metenamina de plata, 100x)



positivo focal y segmentario en glomerulos con necrosis fibrinoide. (**Figuras 2, 3 y 4**)

Figura 2. Glomerulonefritis extracapilar (Tricrómico de Masson, 400x)

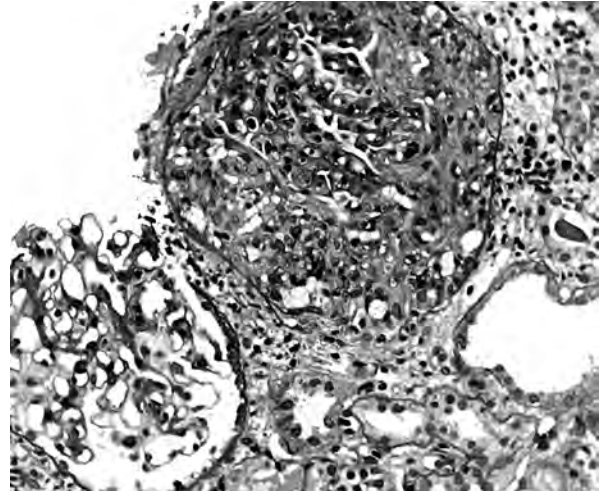


Figura 3. Depósitos lineales de IgG en MBG (IFD, 400x)

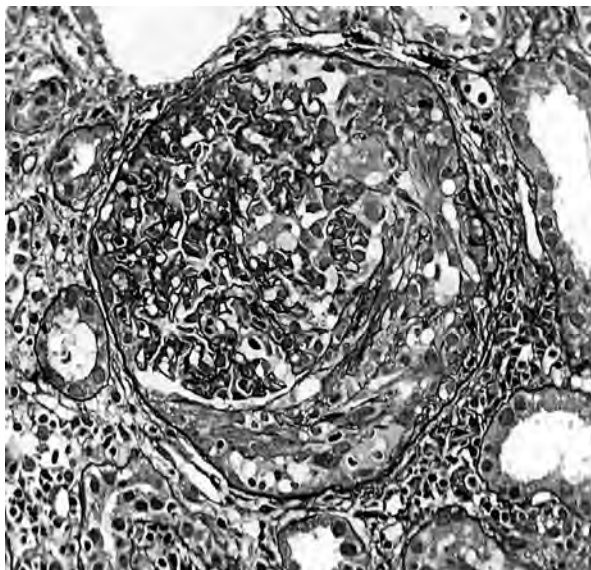
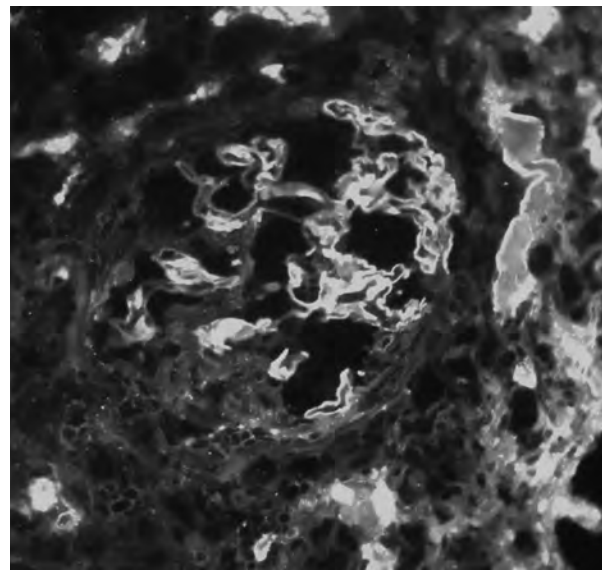


Figura 4. Glomerulonefritis extracapilar (PAS, 400x)



Inicia plasmaféresis (PF) con reposición de plasma fresco en las dos primeras oportunidades, luego con albúmina y terapia de sustitución renal (TSR) por evolucionar oligoanúrica. Realiza 10 sesiones de PF, no pudiendo continuar por presentar seria reacción anafiláctica y negativa posterior de la paciente. Recibe 2 pulsos de Rituximab (RTX) 1gr a los 7 y 21 días.

Se realizaron dosajes de anticuerpos anti-MBG

en forma semanal los cuales fueron repetidamente negativos. Evolucionó sin recuperación de la diuresis, continuando en la actualidad con TSR por hemodiálisis.

DISCUSIÓN

La enfermedad por anticuerpos anti-MBG ocurre en menos de un caso por millón de habitantes por año⁵. Es una entidad autoinmunitaria en la

que anticuerpos circulantes se dirigen contra un antígeno específico de la MBG, pudiendo afectar pulmón – riñón (Síndrome de Goodpasture) o limitarse al riñón lo que resulta en una glomerulonefritis aguda o de rápida progresión con su correlato anatomopatológico que se asocia típicamente con la formación de semilunas.

Estos autoanticuerpos circulantes, se dirigen contra un antígeno intrínseco de la MBG, en respuesta a un estímulo de producción desconocido. Se generan contra el dominio NC1 de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV. Suelen ser inmunoglobulina G (IgG) tipo 1 y 3 y pueden preceder meses antes de la aparición de signos y síntomas clínicos.⁽⁷⁾

Esta entidad puede presentarse con anticuerpos anti-MBG (y en algunas ocasiones acompañados de títulos de ANCA) positivos, y rara vez sin detección de anticuerpos circulantes, como marca la bibliografía.⁽⁶⁾

En pacientes jóvenes (< 30 años) existe mayor probabilidad de presentarse como Síndrome de Goodpasture a diferencia de adultos mayores (> 50 años) vinculados predominantemente a la afectación renal. Impresiona haber ligero predominio masculino en los primeros con respecto a los segundos.

El diagnóstico requiere la demostración de anticuerpos anti-MBG formal en el suero o en el riñón.⁽⁷⁾ Se debe realizar una PBR, a menos que haya una contraindicación. La precisión de los análisis serológicos es variable. Además, la histología brinda información sobre la actividad y guía terapéutica a instaurar.

En la enfermedad por anticuerpos anti-GBM, la afectación renal se asocia con peor pronóstico. Cuando se presenta con injuria renal aguda (AKI), la resultante final suele ser el fallo renal principalmente en aquellos casos donde la Cr S al momento de la presentación es superior a los 6mg/dl.⁽⁹⁾ Dado que la producción de anticuerpos es de corta duración, debido a los mecanismos reguladores de las células T, las recaídas son raras, pero deben ser tenidas en cuenta al momento del trasplante y la posible recurrencia después. Debiendo esperar para el trasplante al menos 6 meses posteriores al evento. La recuperación renal es nula en aquellos pacientes con la presencia de 100% de semilunas a nivel glomerular y el ingreso en diálisis. El tratamiento consistirá en la eliminación e inhibición de la producción de

los anticuerpos circulantes. En la actualidad esto involucra a la PF, pulsos de glucocorticoides seguido de corticoides v.o. y ciclofosfamida (CFM) con uso reciente de RTX.

En la literatura, se comienza a describir el uso de RTX para las vasculitis paucimunitarias en tratamientos frustrados con la terapia convencional, siendo utilizada como terapia de rescate. Cabe destacar que no hay consenso sobre el enfoque terapéutico en pacientes con anticuerpos negativos y sus resultados, por lo que, desde el punto de vista práctico, son tratadas igual que las que cursan con anticuerpos positivos.

El uso de RTX como terapia de inducción ha sido descrito⁸. Además, hay un aumento constante de los datos informados que sugieren no solo una eficacia similar, sino también un perfil de seguridad favorable de este sobre CFM en el tratamiento de otras enfermedades renales autoinmunes. Sin embargo, la mayoría de las pruebas disponibles contemplan el uso terapéutico con esta última.

En el estudio RAVE (estudio realizado en pacientes con vasculitis ANCA mediada) se compararon cuatro dosis de RTX por vía intravenosa (i.v.) con CFM v.o. y demostraron tasas de remisión comparables a los 6 y 18 meses y superioridad en la inducción de remisión en pacientes que habían recaído y estaban siendo re-inducidos. El ensayo RITUXIVAS (al igual que el anterior mencionado, en vasculitis ANCA mediada) comparó el uso de CFM i.v. (3-6 meses) en combinación de cuatro dosis de RTX i.v. junto con dos dosis de CFM i.v. y también demostró equivalencia en la inducción de la remisión en pacientes con reciente diagnóstico y afectación renal. La terapia combinada de CFM y RTX, en comparación con RTX solo, puede ofrecer ventaja en la reducción del riesgo de futuras recaídas.⁽⁹⁾

Debido a nuestra preocupación por la toxicidad gonadal a largo plazo, y el hecho de una paciente nuligesta se prefirió utilizar en nuestra práctica institucional RTX como agente de inducción en combinación con metilprednisolona i.v., basándonos en la bibliografía revisada.

En nuestra opinión, dos características emergen de este reporte: en primera instancia hay que destacar que la recuperación de la función renal en tales casos sigue siendo extremadamente pobre, y, en segundo lugar, los posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento no

son despreciables. La toma de decisión sobre el tratamiento a instaurar no es algo menor. Basados en nuestro conocimiento y dado que existen reportes de casos en los que se ha utilizado RTX exitosamente reemplazando en forma completa la CFM⁽¹⁰⁾ y por lo tanto evitando sus efectos adversos, hemos decidido inclinarnos por este último.

Frente a una paciente joven, con severo deterioro de la función renal en el corto plazo, con escasas posibilidades de regresión y estable, evitar el uso de CFM con su potencial toxicidad ya conocida y utilizar RTX, basado en las experiencias previas y con sustento fisiopatológico morigerado, resulta ser razonable. Contemplando también, la dificultad del éxito terapéutico de esta patología con el tratamiento clásico ante la ausencia de anticuerpos circulantes, más de una vez descrito en la bibliografía.

Para finalizar, los estudios han demostrado que la terapia agresiva y temprana debe ser considerada a fin de evitar la progresión hacia la insuficiencia renal terminal

CONCLUSIÓN

La ausencia de anticuerpos anti-MBG circulantes agrega complejidad a la determinación de esta entidad, por lo que la PBR fue esencial para el diagnóstico y abordaje clínico.

En nuestro país habitualmente contamos con los datos de laboratorio antes de reunir los datos de la anatomía patológica, por lo que no infrecuentemente los nefrólogos, conocedores del riesgo de deterioro severo de la función renal en las GNRP, deciden iniciar tratamiento antes de la confirmación del patólogo, o incluso antes de la realización de la PBR. Siempre poner al paciente en condiciones para la PBR (diálisis, optimización de coagulograma, etc.) para mitigar riesgos posibles.

La imposibilidad de contar con datos séricos que den cuenta del posible origen de una GNRP deja al nefrólogo en la incertidumbre de decidir si incluir a la plasmaféresis dentro del arsenal terapéutico inicial, a la espera del informe anatomopatológico final.

El caso presentado intenta documentar lo complejo de esta entidad, su patogenia y dificultad del éxito terapéutico con la necesidad de contar indefectiblemente y en forma precoz de la histología renal y más aún de IFD.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Fogo AB, Kashgarian M. *Diagnostic atlas of renal pathology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017, pp. 246-77.
- 2) Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, *et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-36. doi: 10.1681/ASN.2010050477.
- 3) Sinico RA, Radice A, Corace C, Sabadini E, Bollini B. Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):397-401. doi: 10.1093/ndt/gfi230.
- 4) Chen M, Kallenberg CG, Zhao MH. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(6):313-8. doi: 10.1038/nrneph.2009.67.
- 5) Turner AN, Rees AJ. Antiglomerular basement membrane disease. En: Cameron JS, Davison AM, Grunfeld JP, *et al.* *Oxford textbook of nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005, pp. 579-600.
- 6) Fernandes R, Freitas S, Cunha P, Alves G, Cotter J. Goodpasture's syndrome with absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10:205. doi: 10.1186/s13256-016-0984-6.
- 7) Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Nergui M, *et al.* Epitope recognized by anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody in a patient with repeated relapse of anti-GBM disease. *Exp Mol Pathol*. 2019;107:165-70. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.02.005.
- 8) Lemahieu W, Ombelet S, Lerut E, Jamar S, Sprangers B. Reversal of dialysis-dependent anti-glomerular basement membrane disease using plasma exchange, glucocorticosteroids, and rituximab. *Kidney Int Rep*. 2018;3(5):1229-32. doi: 10.1016/j.ekir.2018.04.015.
- 9) Touzot M, Poisson J, Faguer S, Ribes D, Cohen P, Geffray L, *et al.* Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun*. 2015;60:74-9. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003.
- 10) Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, *et al.* Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):976-85. doi: 10.1681/ASN.2014010046.