

¹Clínica Indisa. Santiago, Chile.²Merkén Biotech, SpA.^aTecnólogo Médico.

Trabajo no recibió financiamiento
Los autores declaran no tener
conflictos de interés

Aspectos éticos: Se obtuvo
el consentimiento informado
por escrito de la paciente para
la publicación de este caso.

Adicionalmente se obtuvo la
aprobación del comité de ética.

Recibido el 20 de enero de 2022,
aceptado el 12 de septiembre
de 2022.

Correspondencia a:
Eduardo Briones Núñez
Av. Santa María 1810,
Providencia. Santiago, Chile.
ebrionesn@gmail.com

COVID-19, glomerulonefritis ANCA y anti-membrana basal glomerular. Caso clínico

EDUARDO BRIONES¹, GONZALO P. MÉNDEZ¹,
JORGE LAGUNA¹, MIGUEL VARGAS^{2,a}

Association of COVID-19 and glomerulonephritis with ANCA and anti-glomerular basement membrane antibodies. Report of one case

Renal involvement in COVID-19 infection is varied and worsens its outcome and prognosis. However, the association of COVID-19 infection with glomerulonephritis is exceptional. We report a 46-year-old woman with COVID-19 who had an acute kidney injury and ANCA associated glomerulonephritis two weeks after the onset of the disease. The kidney biopsy showed a crescentic glomerulonephritis and the presence of anti-glomerular basement membrane antibodies (GBM-Abs). She was treated with steroids and oral cyclophosphamide with good response without requiring plasmapheresis. Plasma anti GBM-Abs were negative. This case suggests that the presence of anti-GBM-Abs in the kidney, was temporally related to COVID-19 pulmonary damage. The absence of plasma antibodies is probably due to transient production and glomerular adsorption, but with unknown pathogenic role.

(Rev Med Chile 2022; 150: 828-831)

Key words: Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; Anti-Glomerular Basement Membrane Disease; Covid-19; Glomerulonephritis; Plasmapheresis.

La infección por SARS-CoV-2 característicamente afecta el sistema respiratorio, pero se reconoce además múltiples compromisos de otros órganos y sistemas, siendo el renal el que más incide en resultados adversos y mortalidad. En reportes previos, el compromiso funcional renal depende de la severidad del cuadro clínico, afectando principalmente a pacientes que requieren ventilación invasiva, soporte vasoactivo y aquellos con comorbilidad previa.

Dentro de las causas de injuria renal aguda, se ha descrito depleción de volumen, compromiso hemodinámico, falla multiorgánica, daño tubular renal directamente causado por el virus, fenómenos trombóticos, rabdomiólisis o infre-

cuentemente por glomerulonefritis ya sea por inmunocomplejos o por ANCA. La presencia de Ac-MBG es de rol patogénico aún incierto, al igual que su manejo en COVID-19. Se presenta caso clínico COVID-19, glomerulonefritis ANCA y anti-MBG, con consentimiento informado de la paciente y aprobación de comité ética de centro clínico.

Caso clínico

Mujer de 46 años con antecedentes de paniculitis sin tratamiento en últimos años, trastorno alimentario tipo anorexia, anemia ferropénica,

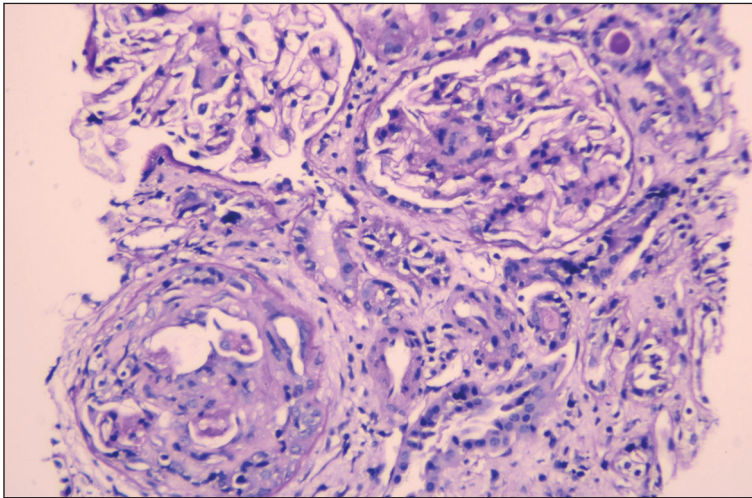


Figura 1. Zona de corteza renal con tres glomérulos; los presentes en mitad superior tienen compromiso por lesiones necrotizantes segmentarias. El glomérulo hacia inferior, muestra una creciente celular completa (Tinción PAS, 200x).

sin antecedentes de nefropatía y creatinina previa normal.

Ingresó el 27 de mayo de 2021 con historia de haber sido contacto estrecho de familiar COVID-19, con cuadro de dos semanas de evolución que se inició con tos, fiebre, deposiciones diarreicas autolimitadas y luego disnea progresiva. PCR SARS-CoV-2 positivo (27 de mayo de 2021). Escáner de tórax de ingreso fue informado como neumopatía multifocal con áreas en vidrio esmerilado en lóbulos inferiores. Foco de consolidación a derecha asociado a imágenes lineales y reticulares subpleurales que determinan patrón en empedrado. Radiólogo informante concluyó: Características típicas de neumonía por SARS-CoV-2. Creatinina de ingreso 3,5 mg/dL, orina completa con hematuria 25 a 50 por campo y proteinuria ++, índice proteinuria / creatininuria (iP/C) de 3.300 mg/g, hematocrito 23%, hemoglobina 7,7 g/dl, volumen corpuscular medio 77 fL, ferremia 8 ug/ml, ferritina 88,9 ng/ml, recuento blancos 3,3 K/ul, plaquetas 271 K/ul. Ecografía fue informada como riñones de tamaño normal (11 cm) y discreto aumento de ecogenicidad cortical.

Se trató con Dexametasona protocolo COVID-19, dosis de 6 mg intravenoso por día por 10 días, con buena evolución del punto de vista respiratorio. No requirió ventilación invasiva y segundo escáner de tórax tomado al undécimo día de ingreso demostró evidente regresión de alteraciones previamente descritas. Si bien a las 48 horas posteriores a su ingreso nivel de Creatinina

bajó a 2,2 mg/dl, luego tendió a aumentar a 2,57 mg/dl y persistió la hematuria y proteinuria. Estudio demostró p-ANCA positivo, MPO 6,4 UI/ml (positivo), proteinasa 3 (PR3) negativo, tomados a 1 semana de su ingreso. ANA 1/80 granular fino. Exámenes de Complemento C3, C4, Anti-DNA, factor reumatoide, péptido citrulinado, tamizaje de antígenos nucleares extractables (ENAs), anticardiolipinas, antimitocondriales, VIH 1-2, antígeno superficie hepatitis B, anticuerpo y anticuerpo anti-hepatitis C, fueron todos negativos o normales. Se planteó hipótesis diagnóstica de vasculitis ANCA asociada. Se realizó biopsia renal (11 de junio) a dos semanas de hospitalización (a 1 mes de inicio de síntomas) que fue informada como: “Glomerulonefritis con patrón crecéntico mixto, predominio leve de lesiones activas de tipo crecéntico celular y necrotizante fibrocelulares con esclerosis moderada. Inmunofluorescencia con reactividad lineal leve a moderada para IgG en glomérulos que sugiere componente de lesión mediada por anticuerpo anti-MBG. Daño podocitario moderado de carácter secundario. Nefritis intersticial linfo-plasmocitaria con componente focal neutrofílico y eosinofílico, además signos de daño tubular agudo asociado a material fibrinoideo y hemático intratubular. Esclerosis vascular moderada. Total 57 glomérulos, 6 obsoletos, crecientes celulares y necrosis 20, crecientes fibrocelulares 10, crecientes fibrosas 9”. Se solicitó examen de Ac-MBG en plasma (día 16 de junio) que resultó negativo.

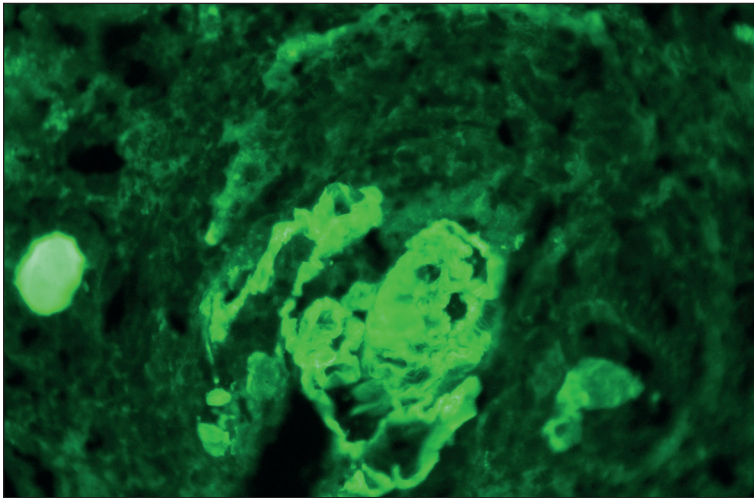


Figura 2. Inmunofluorescencia de glomérulo comprometido por lesión crecéntrica y reactividad lineal para IgG en sus asas capilares residuales (anti IgG; 400x).

La paciente se trató con bolos de Metilprednisolona iniciados el 12 de junio y luego Prednisona y Ciclofosfamida oral. Egresó luego de tres semanas de hospitalización (el día 17 de junio) con creatinina 2,5mg/dl. No se hizo plasmaféresis.

En controles posteriores realizados a los días 10, 22 y 53 post alta, los valores de creatinina fueron de 2,12, de 1,77 y 1,26 mg/dl respectivamente, persistiendo orina con eritrocitos 10-25 por campo y proteinuria iP/C de 2.150 mg/g.

Discusión

El compromiso renal por COVID-19 tiene múltiples causas incluyendo daño viral citopático directo, vía receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), así como daño indirecto del coronavirus dado por inmunocomplejos, por citoquinas o por el mismo compromiso sistémico grave, shock, fenómenos trombóticos, hipoxia o rabdomiólisis.

Además de la disminución de filtración glomerular, se ha descrito proteinuria frecuentemente no nefrótica, atribuida a daño tubular, pudiendo ser nefrótica por alteración podocitaria y glomerulosclerosis colapsante principalmente en pacientes afroamericanos contagiados por SARS-CoV-2. Se describe hematuria hasta en 27%. La presencia de hematuria y/o proteinuria juntas o independientes se asocian a mayor mortalidad, al igual que el compromiso funcional renal¹.

En estudio histopatológico renal en 26 autopsias de pacientes COVID-19 en China, se ha descrito: Daño difuso tubular proximal con borramiento de ribete en cepillo, degeneración vacuolar y necrosis tubular y ocasionales gránulos de hemosiderina y cilindros pigmentados. No se describió la presencia de vasculitis, glomerulonefritis, hemorragia ni inflamación intersticial². Se ha publicado algunos casos clínicos de glomerulonefritis ANCA coincidente con la infección por COVID-19³⁻⁵.

Aunque hay asociación descrita entre panculitis y vasculitis p-ANCA^{6,7}, son alteraciones cutáneas activas y concomitantes con glomerulonefritis, lo que no corresponde a este caso, dermatológicamente inactivo por varios años. La aparición de anticuerpos p-ANCA o MPO esta descrito en el curso de distintas infecciones incluyendo COVID-19. La asociación de COVID-19 con Ac-MBG ha sido sugerida en reporte que describe un marcado aumento de incidencia de casos Ac-MBG en pacientes infectados COVID-19⁸. Se podría discutir si el tratamiento con Dexametasona podría haber negativizado Ac-MBG en sangre. En reporte previo se describe un paciente COVID-19 que negativizó Ac-MBG en plasma al décimo día, tratado con corticoides y plasmaféresis, pero no se comunicó el número de sesiones o si ésta influyó en negativización de Ac-MBG, falleciendo al vigésimo quinto día⁹.

El caso aquí presentado, se suma a la ya amplia y variada gama de manifestaciones del COVID-19

y sugiere un mecanismo patogénico previamente no descrito, que probablemente está relacionado al daño pulmonar y exposición de antígenos de membrana basal alveolar que desencadena la aparición de Ac-MBG debido a la exposición de la porción no colágena de la cadena α -3 del colágeno tipo IV y con un potencial rol patológico glomerular¹⁰. El significativo compromiso de la función renal al ingreso de la paciente cuya biopsia demostró predominio de lesiones crecéticas celulares, necrotizantes y fibrocelulares es compatible con un proceso agudo de algunas semanas de evolución. El scanner pulmonar fue informado como característico de COVID-19 y las áreas de vidrio esmerilado se interpretaron en dicho contexto. La paciente no presentó evidencias clínicas de hemorragia alveolar ni hemoptisis y su anemia era ferropénica. En este caso no se logró la pesquisa de Ac-MBG en plasma, lo que hace suponer que éste rápidamente fue capturado (adsorbido) en la membrana basal glomerular de la paciente, probablemente contribuyendo al daño estructural y funcional renal con que se presentó. Como la paciente evolucionó favorablemente no se indicó plasmaféresis. Se plantea que en casos de glomerulonefritis relacionado a infección COVID-19, la evolución clínica es muy importante en la toma de decisiones, por sobre resultados aislados de laboratorio. A saber, este es el primer caso de paciente COVID-19 con presencia simultánea de anticuerpos ANCA en sangre y Ac-MBG en biopsia renal.

Conclusión

Se presenta caso de una paciente adulta con neumonía COVID-19 y alteraciones renales compatibles con vasculitis ANCA, asociada a la detección en biopsia renal de Ac-MBG en concurrencia a la infección, cuyo rol patogénico glomerular aun es incierto. Se desconoce si la aparición de Ac-MBG en COVID-19 sigue un curso transitorio o en cambio persistente, y con ello, un potencial beneficio de plasmaféresis.

Referencias

1. Chen Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Fong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 97: 829-88.
2. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020; 98: 219-27.
3. Maritati F, Moretti M, Nastasi V, Mazzucchelli R, Morroni M, Bagnarelli P, et al. ANCA-Associated Glomerulonephritis and Anti-Phospholipid Syndrome in a Patient with SARS-CoV-2 Infection: Just a Coincidence?. *Case Rep Nephrol Dial*. 2021; 11: 214-20.
4. Uppal N, Kello N, Shah H, Khanin Y, De Oleo I, Epstein E, et al. De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2020; 5 (11): 2079-83.
5. Moeinzadeh F, Dezfouli M, Naimi A, Shahidi S, Moradi H. Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19 infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. *Iran J Kidney Dis*. 2020; 14(3): 239-42.
6. Ohta S, Yokoyama H, Matsuda I, Sezawa H, Hisada Y, Wada T, et al. A case of ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis with oral aphtha and erythema nodosum. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1994; 36 (10): 1184-90.
7. Korzets Z, Pomeranz A, Bernheim J, Lazarov A, Wolach B. A child with panniculitis and microhaematuria/proteinuria-an unusual presentation of p-ANCA-positive vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 787-9.
8. Predecki M, Clarke C, Cairns T, Cook T, Roufosse C, Thomas D, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney International*. 2020; 98: 780-1.
9. Nahhal S, Halawi A, Basma H, Jibai A, Ajami Z. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease as a Potential Complication of COVID-19: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2020; 12(12): e12089.
10. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int*. 2003; 64: 1535-50.