

10. Jørgensen HS, Lloret MJ, Lalayiannis AD, Shroff R, Evenepoel P, European Renal Osteodystrophy (EUROD) initiative of the CKD-MBD working group of the European Renal Association (ERA), and the CKD-MBD and Dialysis working groups of the European Society of Pediatric Nephrology. Ten tips on how to assess bone health in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2024;17:sfae093.

Jordi Bover ^{a,*}, Carlos Gómez-Alonso^b, Enrique Casado ^c, Juan Francisco Navarro-González^d

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Gemrans Trias y Pujol, IGTP, REMAR y RICORS 2040, Badalona, Barcelona, Spain

^b Unidad de Gestión Clínica de Metabolismo Óseo-Mineral, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

^c Servicio de Reumatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT-CERCA), Sabadell, Barcelona, Spain

^d Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: jbover.ics@gencat.cat (J. Bover).

0211-6995/© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.01.006>

Obinutuzumab en glomerulonefritis focal y segmentaria resistente al tratamiento

Obinutuzumab in focal segmental glomerulonephritis resistant to treatment



Sr. Director,

El obinutuzumab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado de tipo II del isotipo IgG 1, de uso inicialmente en neoplasias de células B resistentes a rituximab (RTX). Actualmente están en curso estudios aleatorizados, con buenos resultados comparados con otros anti-CD20 en glomerulonefritis membranosa (GNM) y nefropatía lúpica (NL)^{1,2}.

Presentamos el caso de un varón de 63 años con antecedentes de hipertensión arterial, en seguimiento en consulta externa de nefrología desde 2015 por síndrome nefrótico clínico y analítico: proteinuria de 10 g/24 h, albumina 2,4 g/dl, colesterol 308 mg/dl, sistemático de orina con proteínas +++ y hematíes dismórficos además de edemas en miembros inferiores.

Se amplía el estudio glomerular (autoinmunidad, serología, complemento, inmunoglobulinas) resultando negativo, y presentando función renal normal. Se realiza biopsia renal en julio/2015 con resultado compatible con glomerulonefritis de cambios mínimos (GNCM).

Inicialmente (en 2015) se trató con pauta de corticoides con prednisona a dosis 1 mg/kg/día/durante 16 semanas presentando respuesta parcial con proteinuria de 2,2 g/24 h. Ante un nuevo brote de síndrome nefrótico clínico con empeoramiento de edemas y bioquímico con proteinuria 8,7 g/24 h, albumina 2,7 mg/dl en diciembre/2016, al intentar bajar la dosis de prednisona a 5 mg/día, se le catalogó como corticodependiente.

Se reinició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con lo que presentó mejoría parcial: descenso

de la proteinuria a 2,4-3,5 g/24 h en junio/2017. En vista de las recaídas y la corticodependencia del paciente y siguiendo guías terapéuticas KDIGO se decidió asociar al tratamiento tacrolimus desde junio/2017 a julio/2018, con proteinuria mínima de 2 g/24 h en el control de febrero del 2018^{2,3}.

Posteriormente presentó nuevo brote de la enfermedad a nivel bioquímico con proteinuria de 5,8 g/24 h e hipoalbuminemia por lo que se suspendió el tacrolimus. Se volvió a tratar con corticoides y se añadió ciclofosfamida vía oral 100 mg/24 h/por vía oral/durante 8 semanas.

En noviembre del 2019 presentó un nuevo brote de síndrome nefrótico siendo tratado con micofenolato de mofetilo (MMF), como cuarta línea de tratamiento, disminuyendo la proteinuria a 0,5 g (mayo 2022). Se suspendió en mayo del 2022 debido a cuadro de hematuria macroscópica y tumoración renal izquierda. Se realizó nefrectomía parcial, siendo compatible la pieza histológica con hematoma organizado. Se aprovechó la pieza histológica para remitirlo de nuevo a anatomía patológica y realizar microscopia electrónica, dada la mala evolución del paciente con GNCM. El resultado al microscopio óptico: Enfermedad por cambios mínimos, extensa nefritis tubulointersticial aguda. Con el microscopio electrónico: glomerulonefritis focal y segmentaria (GNFY). Se realizó estudio genético no observándose mutaciones asociadas. Con este resultado y tras un nuevo brote bioquímico en octubre/2022 (proteinuria 8 g/día, sistemático de orina activo y albumina 2,2 mg/dl), se reinició inicialmente MMF, cambiando posteriormente a tacrolimus, ante la falta de respuesta.

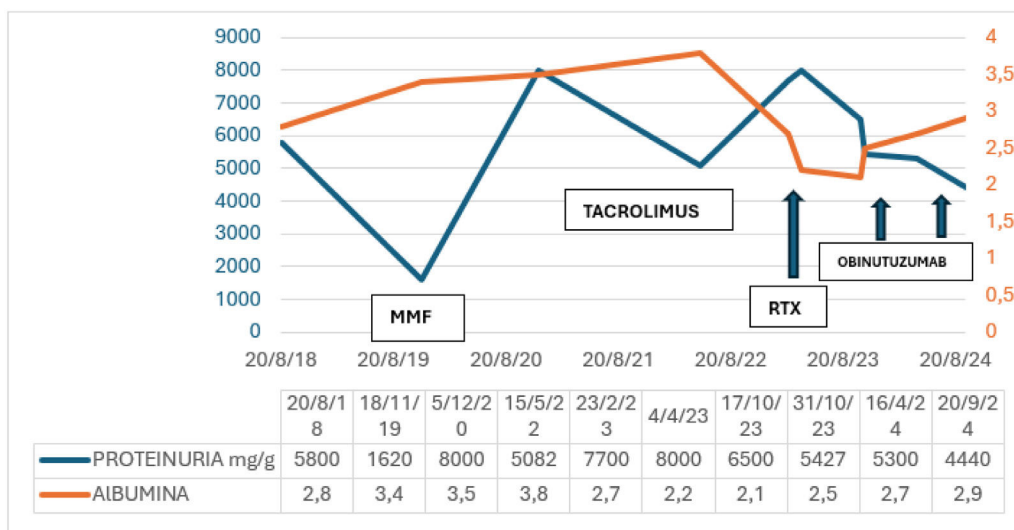


Figura 1 – Evolución cronológica de la proteinuria y del tratamiento

Al persistir la proteinuria de 8g/día, en febrero 2023 se añadió a la inmunosupresión: RTX 1g en 2 administraciones. Sin respuesta al tratamiento, mantenía proteinuria 8g/día e hipoalbuminemia.

Revisamos la literatura, y en octubre de 2023 se administró fuera de guía la primera dosis de obinutuzumab de 1.000 mg (en 2 administraciones: 100 y 900 mg) y la segunda dosis de 1.000 mg a los 15 días posteriores. Con este tratamiento y en controles posteriores se observa descenso de la proteinuria hasta 4,4g/día e inactivación del sistemático de orina, mejorando la hipoalbuminemia de 2,9mg/dl. Actualmente presenta mejoría parcial tras la tercera dosis del fármaco y tratamiento de mantenimiento con tacrolimus en dosis descendente (fig. 1).

Nuestro paciente presenta un síndrome nefrótico caracterizado clínicamente por edemas en miembros inferiores, pérdida considerable de proteínas en orina y función renal normal. En las distintas series de pacientes la resistencia corticoidea se observa en un 8-25%, con una prevalencia menor en la enfermedad de cambios mínimos, comparada con la GNFS^{3,4}. El obinutuzumab se ha usado como terapia de rescate en los pacientes con GMN que no alcanzan remisión completa y en NL, sin embargo, su uso en GNCM y GNFS es muy novedoso, y existen pocos casos documentados^{5,6}. El caso de nuestro paciente resalta y se enfoca en el manejo del síndrome nefrótico, destacándose por las múltiples recaídas y respuestas parciales a los distintos inmunosupresores incluyendo el RTX, anticuerpo monoclonal con amplia experiencia previa^{7,8}.

En otras series han atribuido la no respuesta al tratamiento con RTX a la ausencia de depleción de linfocitos B. En nuestro caso, el paciente presentaba niveles deplecionados de linfocitos B, pero no observamos respuesta con RTX, tras 6 meses de tratamiento^{8,9}.

Por lo cual, cambiamos a otro anticuerpo monoclonal anti-CD20 con un mecanismo de acción diferente, innovador, que actúa en una diana diferente del CD20, usado recientemente en glomerulonefritis refractarias, encontrándose pocos casos descritos en la literatura.






Destacamos el uso de obinutuzumab en pacientes con enfermedad glomerular refractaria (GNCM y GNFS) a otros anti-CD20, pero se necesitan más estudios que corroboren estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2022;12, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.788830>.
2. Mirioglu S, Daniel-Fischer L, Berke I, Ahmad SH, Bajema IM, Bruchfeld A, et al., Management of adult patients with podocytopathies: an update from the ERA Immunonephrology Working Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:569-80, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfae025>.
3. Basu B, Angeletti A, Islam B, Ghiggeri GM. New and old anti-CD20 monoclonal antibodies for nephrotic syndrome Where we are? *Front Immunol.* 2022;13, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.805697>.
4. Deng L, Xu G. Update on the application of monoclonal antibody therapy in primary membranous nephropathy. *Drugs.* 2023;83:507-30, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-023-01855-y>.
5. Su X, Wu B, Tie X, Guo X, Feng R, Qiao X, et al. Obinutuzumab as initial or second-line therapy in patients with primary membranous nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2024;9:2386-98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2024.05.004>.
6. De la Prada Álvarez FJ, Cintra Cabrera M, Almenara Tejederas M, Burgos Martín J, Alonso García F, Salgueira Lazo M. Obinutuzumab en el tratamiento de la glomerulonefritis membranosa PLA2R positiva resistente a tratamiento. *Nefrologia.* 2024;44:306-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2023.03.003>.
7. Hu X, Zhang M, Xu J, Gao C, Yu X, Li X, et al. Comparison of obinutuzumab and rituximab for treating primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024;19:1594-602, <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.0000000000000555>.
8. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of

proliferative lupus nephritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:100-7, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220920>.

9. Kale A, Lech M, Anders H-J, Gaikwad AB. Lupus nephritis: New and emerging biologic and targeted therapies. *BioDrugs.* 2023;37:463-75, <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-023-00597-3>.

Byron Chilingua Morales  ^{a,*},
Pablo Sánchez Garrote  ^a, Astrid Rodríguez Gómez  ^a,
Carmen Martín Varas  ^a, Paulo García Gutiérrez ^a,
Ana Saiz González  ^{a,b}, Leonardo Calle García ^a,
Carlos Santos Alonso  ^a, Claudia Muñoz Martínez  ^a,
Nieves Losada de la Rosa ^a, Enrique Morales ^c
y María José Fernández-Reyes Luis  ^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: byronchm94@gmail.com
(B. Chilingua Morales).

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.12.006>