

active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;93:2416-27.

Laura Alconcher*, Lucas Lucarelli
y Sabrina Bronfen

Unidad Pediátrica de Nefrología, Hospital Interzonal General Dr.
José Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.alconcher.la@gmail.com

(L. Alconcher).

0211-6995/© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. 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.2023.05.001>

Glomerulonefritis fibrilar: ¿Más frecuente de lo que parece? La importancia de la inmunohistoquímica en el diagnóstico

Fibrillary glomerulonephritis: More frequent than it seems? The diagnostic importance of immunohistochemistry



Sr. Director,

La glomerulonefritis fibrilar (GNF) es una entidad poco común definida por el hallazgo de fibrillas ordenadas al azar, no ramificadas, entre 15-25 nm de diámetro en la microscopía electrónica (ME)¹. Se han definido 5 patrones en la microscopía óptica (MO) relacionados con la presentación clínica y con el pronóstico²⁻⁵. Sin embargo, la mayor contribución para el diagnóstico de esta entidad ha sido el descubrimiento del marcador inmunohistoquímico DNAJB9, un marcador con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 99%⁶⁻⁷. Además, el uso del marcador C4d, ampliamente utilizado en otras enfermedades renales⁸, puede contribuir al diagnóstico.

Presentamos 5 casos de GNF con relevancia epidemiológica, diagnóstica y asociativa (tabla 1 y fig. 1). La incidencia de la GNF está descrita como menor al 1%¹⁻⁴, sin embargo, la incidencia de nuestra muestra es mayor, con 5 casos entre 135 biopsias realizadas, aportando una incidencia del 3,7%. Esto podría justificarse por el descubrimiento reciente del marcador DNAJB9 como herramienta diagnóstica.

Clínicamente suele comenzar a partir de la quinta-sexta década de la vida, con predominio en mujeres caucásicas, como ocurre en nuestros casos. El espectro clínico es amplio, siendo lo más frecuente la asociación de deterioro de la función renal, proteinuria y microhematuria¹. En nuestra serie, 3 de las 5 pacientes presentaban función renal alterada al comienzo, todas presentaban proteinuria, siendo 4 de ellas en rango nefrótico y 3 presentaron microhematuria.

Se ha descrito su asociación con el virus de la hepatitis C, disproteinemias, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus y malignidad²⁻⁴. En nuestra serie, 2 pacientes presentaron enfermedad tumoral (adenocarcinoma de mama y carcinoma hepatocelular) y una paciente presentó ANA⁺, sin correlacionar con enfermedad autoinmune. Se describe también un caso con diagnóstico de mielitis recurrente,

catalogada como idiopática, y un caso de antecedentes familiares de glomerulopatía no filiada. En la literatura, se han descrito algunos casos de asociación familiar de GNF, como el publicado en el año 2015 por Ying T et al., en el que presentaron dos familias australianas diagnosticadas GNF con patrón de herencia autosómico dominante⁹.

En la MO, encontramos 2 casos de patrón mesangial aislado, 2 casos con combinación de patrón mesangial y membranoso y un caso con patrón esclerosante difuso. De forma similar a la literatura¹⁻⁴, los 2 pacientes con patrón mesangial presentaron mejor evolución. Dos pacientes tuvieron un patrón mixto mesangial y membranoso, que, si bien de forma aislada se han correlacionado con mejor pronóstico, la asociación de patrones podría explicar la peor evolución, especialmente para el caso número 4. Por último, la paciente con un patrón esclerosante difuso presentó mala evolución.

El reciente descubrimiento del DNJB9 como herramienta diagnóstica⁶⁻⁷, con una sensibilidad del 98% y una especificidad >99%, ha supuesto un importante avance en el diagnóstico histológico, pudiendo incluso evitar la realización del estudio ultraestructural en pacientes con DNJB9 positivo. En nuestra serie, 4 de los pacientes fueron DNAJB9 positivos, evitando el uso de la ME en uno de los casos. Para el último caso, con DNAJB9, el rojo Congo negativo descartó la posibilidad de amiloidosis evolucionada y el patrón de microscopía óptica avanzado la posibilidad de amiloidosis incipiente. Finalmente, la microscopía electrónica confirmó el diagnóstico, siendo esta la exploración *gold standard*.

A pesar de que el DNAJB9 es una herramienta altamente específica, no se realiza de rutina en todas las biopsias renales, por lo que es importante la sospecha histopatológica previa para solicitarlo. El uso de marcadores como el C4d, ampliamente utilizado en otras enfermedades renales, fue clave para el diagnóstico diferencial en el caso 4, previamente diagnos-

Tabla 1 – Casos clínicos

	Antecedentes	MO	IF	IHQ	ME	Diagnóstico y evolución
1	Mujer de 60 años. Asociaciones: Antecedente familiar de ERC secundaria a GMN no filiada, Ca hepatocelular. Clínica: Cr 0,9 mg/dl, síndrome nefrótico completo, microhematuria.	Expansión mesangial difusa y focos de hiper celularidad mesangial	Depósitos mesangiales de IgG ⁺⁺ , C3 ⁺ , kappa ⁺ y lambda ⁺ .	DNAJB9 ⁺ .	Depósitos fibrilares de 15-17 nm subendoteliales y mesangiales.	GNF patrón mesangial. Tratamiento: ARA-II Buena evolución, función renal estable.
2	Mujer de 47 años. Asociaciones: Artropatía psoriásica, ANA ⁺ 1/280. Clínica: Cr 0,7 mg/dl, proteinuria: 3,6 g/día.	Hiper celularidad y expansión mesangial segmentaria.	Positividad granular mesangial de IgG ⁺⁺ , C3 ⁺ y kappa y lambda ⁺ sin restricción monoclonal.	C4d ⁺ granular mesangial DNAJB9 ⁺ .	Depósitos fibrilares mesangiales de 14-26 nm.	GNF patrón mesangial. Tratamiento: ARA-II Buena evolución, función renal estable.
3	Mujer de 56 años. Diagnosticada de nefropatía membranosa PLA2R negativo hace 4 años, mala respuesta a tacrolimus y rituximab. Clínica: Cr 1,86 mg/dl, proteinuria 4 g/día.	Expansión mesangial y subendotelial difusa. De forma focal y segmentaria imágenes de doble contorno en asas capilares.	IgG positivo granular mesangial y lineal capilar periférico.	C4d ⁺ intenso mesangial y capilar periférico DNAJB9 ⁺ intenso.	Depósitos fibrilares de 16 nm en mesangio y membrana basal	GNF patrón mixto mesangial y membranoso. Tratamiento: IECA (previamente tacrolimus y rituximab). Evolución a ERC estadio IVA3.
4	Mujer de 71 años. Asociaciones: Adenocarcinoma de mama. Clínica: Al inicio: Cr 1 mg/dl, proteinuria 1,2 g/día. A los 2 años (biopsia): 1,8 mg/dl, proteinuria 4,5 g/día, microhematuria.	Expansión nodular difusa mesangial, y de manera focal y segmentaria engrosamiento lineal de las membranas capilares glomerulares.	Depósitos de C3 ⁺ , IgG ⁺⁺ , kappa y lambda de igual cuantía ⁺⁺⁺ con patrón granular fino mesangial y capilar periférico de distribución difusa y global.	C4d ⁺ intenso mesangial y lineal DNAJB9 ⁺ intenso.	No se consideró necesaria.	GNF patrón mixto mesangial y membranoso. Tratamiento: ARA-II. Necesidad de TRS en menos de un año.
5	Mujer de 47 años. Asociaciones: Psoriasis, síndrome de Ménière y mielitis idiopática recurrente en tratamiento con rituximab e inmunoglobulinas. Clínica: Proteinuria 2,5 g/día, Cr 2,55 mg/dl, microhematuria.	Glomeruloesclerosis global en un 60%, moderados signos de atrofia tubular y fibrosis intersticial significativa.	Depósitos de cadena ligera kappa y lambda a nivel tubular, sin apreciarse restricción monoclonal.	El rojo Congo y el DNAJB9 fueron negativos.	Depósitos fibrilares de 20 nm subepiteliales e intramembranosos.	GNF patrón esclerosante difuso. Tratamiento: ARA-II. rituximab por mielitis idiopática recurrente. Necesidad de TRS en menos de un año.

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; GMN: glomerulonefritis; GNF: glomerulonefritis fibrilar; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IF: inmunofluorescencia; IHQ: inmunohistoquímica; ME: microscopía electrónica; MO: microscopía óptica; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

ticada de nefropatía membranosa, ya que al observar que además del patrón clásico de depósito membranoso, también había depósito mesangial, lo que hizo plantearse otros diagnósticos, solicitar el DNAJB9 y la ME, y confirmar así el diagnóstico.

No se ha establecido una terapia óptima para la glomerulonefritis fibrilar hasta la fecha¹. Además de la terapia médica conservadora para el tratamiento de la proteinuria, se han ensayado con algunos inmunosupresores: esteroides,

micofenolato, rituximab o ciclofosfamida. Sin embargo, los resultados no son muy alentadores, siendo el rituximab el que ha mostrado un aparente beneficio¹⁰. En nuestra serie, todas las pacientes se trataron con manejo conservador tras la confirmación diagnóstica. Además, 2 pacientes recibieron tratamiento con rituximab, una por el diagnóstico previo de nefropatía membranosa y otro caso como tratamiento de su mielopatía recurrente. Ambas presentaron mala evolución.

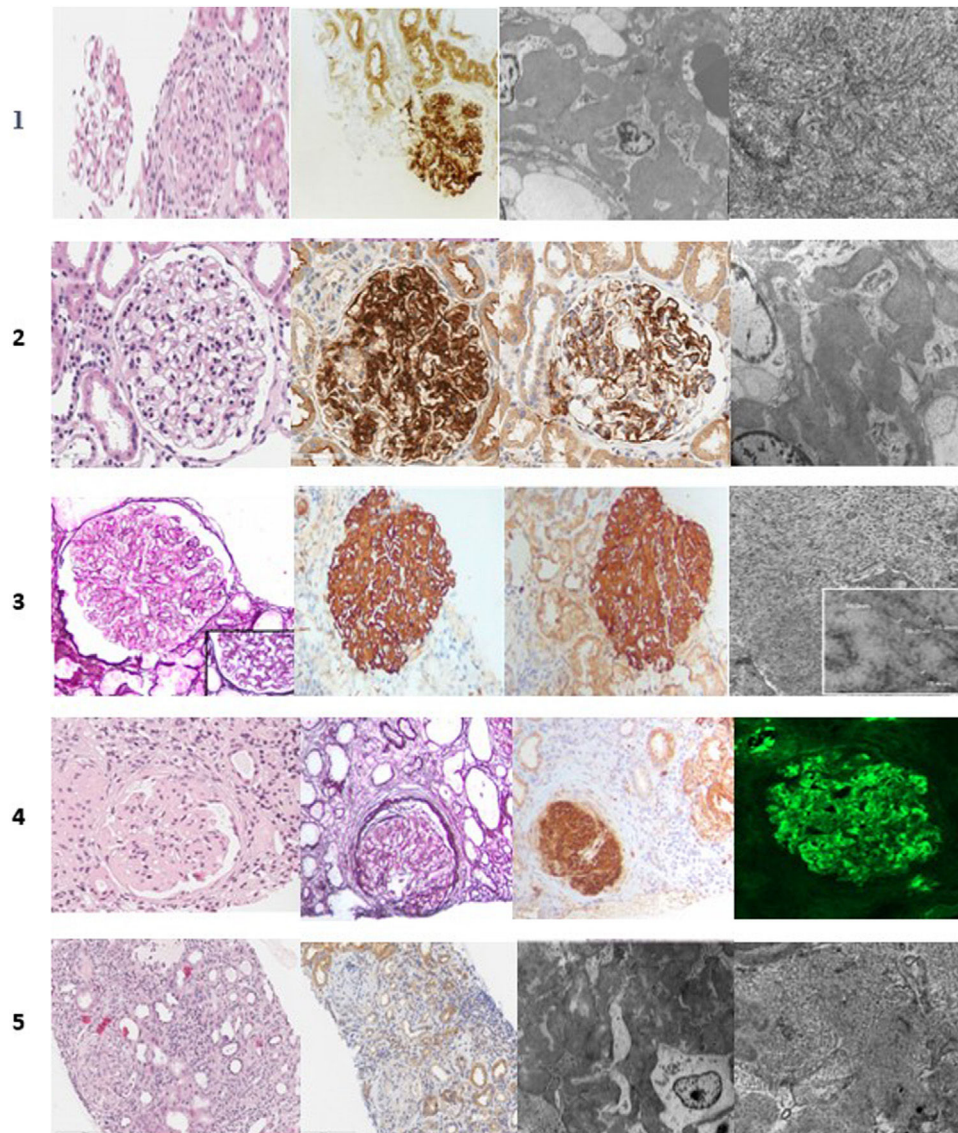


Figura 1 – Histología de los casos clínicos. Caso 1: hematoxilina-eosina (H&E), DNAJB9, microscopía electrónica (ME). Caso 2: H&E, DNAJB9, C4d, ME. Caso 3: tinción metenamina de plata, C4d, DNAJB9, ME. Caso 4: H&E, tinción metenamina de plata, DNAJB9 e inmunofluorescencia IgG. Caso 5: H&E, DNAJB9 negativa, ME.

En conclusión, la GNF es una entidad clínica poco frecuente, pero probablemente está infradiagnosticada. La aparición de nuevas herramientas diagnósticas, como el marcador DNAJB9, puede permitir que en los próximos años el número de diagnósticos se incrementen. El pronóstico se relaciona con el patrón histológico observado, y en la actualidad, las opciones terapéuticas son limitadas. Por tanto, se requiere llevar a cabo nuevos estudios para mejorar el tratamiento y la gestión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary Glomerulonephritis: An Update. *Kidney Int Rep.* 2019;4: 917-22.
- Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: A report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:775-84.
- Schober FP, Jobson MA, Poulton CJ, Singh HK, Nickenleit V, Falk RJ, et al. Clinical features and outcomes of a racially diverse population with fibrillary glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2017;45:248-56.
- Javaugue VC, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: A case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:679-90.
- Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Fibrillary Glomerulonephritis.* *Am J Kidney Dis.* 2015;66:e27-8.
- Nasr SH, Fogo AB. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2019;96:581-92.
- Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, Bridoux F, Fidler ME, Kaaki S, et al. DNAJB9 is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2017;3:56-64.

8. Chandra P. C4d in Native Glomerular Diseases. *Am J Nephrol*. 2019;49:81-92.
9. Ying T, Hill P, Desmond M, Agar J, Mallett A. Fibrillary glomerulonephritis: An apparent familial form? *Nephrology (Carlton)*. 2015;20:506-9.
10. Erickson SB, Zand L, Nasr SH, Alexander MP, Leung N, Drosou ME, et al. Treatment of fibrillary glomerulonephritis with rituximab: A 12-month pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:104-10.

Iris Viejo-Boyano^{a,*}, Gema Moreno-Abenza^b,
 Andrea Sofía Álvarez-Muñoz^a, Judith Pérez-Rojas^b,
 Vicent Martínez-i-Cózar^b, Enrique Garrigós-Almerich^a
 y Julio Hernández-Jaras^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ivb.1993@hotmail.com (I. Viejo-Boyano).
 0211-6995/© 2023 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.2023.05.003>

Disminución acelerada de la tasa de filtrado glomerular en sujetos que presentaron previamente lesión renal aguda asociada a la enfermedad por coronavirus 2019: lo que la pandemia nos dejó



Accelerated decrease in the glomerular filtration rate in subjects who previously presented acute kidney injury associated with COVID-19: What the pandemic left us

Sr. Director,

Después de 3 años de que la OMS declarara la pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se han confirmado en el mundo cerca de 700 millones de contagios y 7 millones de muertes¹. Entre los sobrevivientes muchos presentan a largo plazo secuelas cardiovasculares, pulmonares, neurológicas y cognitivas². La lesión renal aguda (LRA) asociada a la COVID-19 presenta una fisiopatogenia compleja, afectando la función renal por distintos mecanismos (incluyendo la invasión viral tisular directa), produciendo daño tubulointersticial, glomerular y/o vascular^{3,4}. La incidencia de LRA entre los pacientes hospitalizados por la COVID-19 es del 17% (aunque en algunas series fue hasta del 80%)⁵. Estudios recientes advierten que también existen consecuencias renales a largo plazo en estos pacientes^{6,7}. Lumlertgul et al.⁶ mostraron que el 16,4% de los pacientes que habían presentado LRA asociada a la COVID-19 presentaban enfermedad renal crónica (ERC) a los 3 meses. Bowe et al.⁷ demostraron que los pacientes hospitalizados con LRA asociada a la COVID-19 presentarían una diferencia en la disminución de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de $-8,4$ (IC 95% = $-9,7$ a $-7,1$) ml/min/1,73 m² por cada año, comparado con controles no infectados.

Nuestro grupo publicó previamente la incidencia, factores de riesgo e impacto de la LRA en pacientes hospitalizados por

la COVID-19 entre marzo y octubre de 2020, en 2 hospitales de la ciudad de Córdoba, Argentina⁸. El objetivo de este nuevo análisis fue evaluar la evolución de la TFGe a largo plazo de los sujetos incluidos en el estudio previo que habían presentado LRA asociada a la COVID-19.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes del estudio previo que habían presentado LRA asociada a la COVID-19 durante su hospitalización⁸. Se excluyeron los que fallecieron durante el ingreso y se realizó un seguimiento de 2 años posterior al alta hospitalaria. Se registraron los niveles de creatinina sérica y se calculó la TFGe mediante la ecuación CKD-EPI 2009⁹ en distintos momentos del seguimiento. Se definió ERC como una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y LRA según KDIGO¹⁰. Para realizar las comparaciones se utilizó Wilcoxon signed-rank test para muestras dependientes y test de MacNemar. Para el cálculo de la caída anual de la TFGe se incluyeron solamente los pacientes que presentaban creatinina sérica en el momento del alta hospitalaria y al menos un control durante el seguimiento posterior al alta, utilizando la siguiente fórmula = (última TFGe durante el seguimiento posterior al alta - TFGe en el momento del alta hospitalaria) × 12 meses/meses de seguimiento. El estudio fue revisado y aprobado por el comité de investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba, quien decidió que no era necesario el consentimiento informado debido al