

Journal Pre-proof



OBINUTUZUMAB EN GLOMERULONEFRITIS FOCAL Y SEGMENTARIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Byron Chilibingua Morales Pablo Sánchez Garrote Astrid Rodríguez
Gómez Carmen Martín Varas Paulo García Gutiérrez Ana Saiz
González Leonardo Calle García Carlos Santos Alonso Claudia
Muñoz Martínez Nieves Losada de la Rosa Enrique Morales Ruiz
María José Fernández Reyes Luis

PII: S0211-6995(24)00122-X

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

Reference: NEFRO 1310

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 16 November 2024

Please cite this article as: Chilibingua Morales B, Sánchez Garrote P, Rodríguez Gómez A, Martín Varas C, García Gutiérrez P, Saiz González A, Calle García L, Santos Alonso C, Muñoz Martínez C, de la Rosa NL, Morales Ruiz E, Reyes Luis MJF, OBINUTUZUMAB EN GLOMERULONEFRITIS FOCAL Y SEGMENTARIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO, *NEFROLOGÍA* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.12.006>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

OBINUTUZUMAB EN GLOMERULONEFRITIS FOCAL Y SEGMENTARIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO.

Byron Chilibingua Morales¹, Pablo Sánchez Garrote¹, Astrid Rodríguez Gómez¹, Carmen Martín Varas¹, Paulo García Gutiérrez¹, Ana Saiz González^{2, 1}, Leonardo Calle García¹, Carlos Santos Alonso¹, Claudia Muñoz Martínez¹, Nieves Losada de la Rosa¹, Enrique Morales Ruiz³, María José Fernández-Reyes Luis¹.

1. Servicio Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia
2. Servicio Anatomía Patológica, Hospital, Ramón y Cajal, Madrid
3. Servicio Nefrología, Hospital 12 de octubre, Madrid

Autor de correspondencia: Byron Chilibingua Morales

E-mail: byronchm94@gmail.com

Palabras claves: Glomerulonefritis focal y segmentaria, Obinutuzumab, Enfermedad de cambios mínimos

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 gr/24 horas, 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 1mg/kg/día durante 16 semanas presentando respuesta parcial con proteinuria de 2,2 gr/24h. Ante nuevo brote de síndrome nefrótico clínico con empeoramiento de edemas y bioquímico con proteinuria 8,7gr/24h, albumina 2,7 mg/dL en diciembre/2016, al intentar bajar dosis de prednisona a 5mg/día, se le catalogó como Cortico-dependiente.

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 gr/24h 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 2g/24horas en el control de febrero del 2018. (2) (3)

Posteriormente presentó nuevo brote de la enfermedad a nivel bioquímico con proteinuria de 5,8 gr/24 horas e hipoalbuminemia por lo que se suspendió el Tacrolimus. Se volvió a tratar con corticoides y se añadió Ciclofosfamida vía oral 100 mg/ 24horas 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 gramos (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 tubulointerstitial aguda. Con el Microscopio electrónico: Glomerulonefritis Focal y Segmentaria (GNFYS). Se realizó estudio genético no observándose mutaciones asociadas. Con este resultado y tras un nuevo brote bioquímico en Octubre/2022 (proteinuria 8 gramos/día, sistemático de orina activo y albumina 2,2 mg/dL), se reinició inicialmente MMF, cambiando posteriormente a Tacrolimus, ante la falta de respuesta. Al persistir la proteinuria de 8 gr/día, en febrero 2023 se añadió a la inmunosupresión: Rituximab (RTX) 1gr en dos administraciones. Sin respuesta al tratamiento, mantenía proteinuria 8 gr/día e hipoalbuminemia.

Revisamos la literatura y en octubre de 2023, se administró fuera de guía la primera dosis de Obinutuzumab de 1000 mg (en 2 administraciones: 100mg y 900mg) y la segunda dosis de 1000mg a los 15 días posteriores. Con este tratamiento y en controles posteriores se observa descenso de la proteinuria hasta 4,4 gr/día e inactivación del sistemático de orina, mejorando la hipoalbuminemia de 2,9 mg/dL. Actualmente presenta mejoría parcial tras la tercera dosis del fármaco y tratamiento de mantenimiento con Tacrolimus en dosis descendente. (Figura 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 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 Rituximab, anticuerpo monoclonal con amplia experiencia previa. (7) (8)

En otras series han atribuido la no respuesta al tratamiento con Rituximab a la ausencia de repleción de Linfocitos B. En nuestro caso, el paciente presentaba niveles deplecionados de Linfocitos B, pero no observamos respuesta con Rituximab, 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 patología glomerular refractaria (GNCM y GNFS) a otros anti CD20, pero se necesitan más estudios que corroboren estos resultados.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, mencione el comité ético que aprobó la investigación y el número de registro.:

COMITE DE ETICA E INVESTIGACIÓN

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores han cumplido las normas éticas relevantes para la publicación. : Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes. : Sí

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

BIBLIOGRAFIA:

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* [Internet]. 2022;12. Disponible en: <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* [Internet]. 2024;39(4):569–80. Disponible en: <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* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <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* [Internet]. 2023;83(6):507–30. Disponible en: <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* [Internet]. 2024;9(8):2386–98. Disponible en: <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. *Nefrología* [Internet]. 2024;44(2):306–7. Disponible en: <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 [Internet]. 2024; Disponible en: <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 [Internet]. 2022;81(1):100–7. Disponible en: <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 [Internet]. 2023;37(4):463–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-023-00597-3>

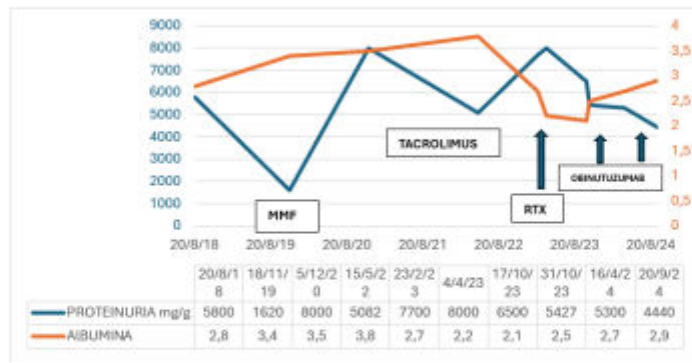


Figura 1. Evolución cronológica de la proteinuria y tratamiento

Figura 1