

## ¿Existe correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos en los pacientes con insuficiencia renal, proteinuria e infección por SARS-CoV-2?

Akilesh S, Nast CC, Yamashita M, Henriksen K, Charu V, Troxell ML, et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in covid-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:82-93.e1.

Análisis crítico: **Lucía Cordero García-Galán, Marta Rivero Martínez, Lucía Aubert Girbal, Fernando Caravaca-Fontán, Justo Sandino Pérez**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):21-23

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Objetivo

Conocer si existe correlación entre los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en los pacientes con insuficiencia renal o proteinuria e infección por SARS-CoV-2.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

 Serie de casos.

### ■ Asignación

 No procede.

### ■ Enmascaramiento

 Ninguno.

### ■ Ámbito

 Multicéntrico en EE. UU., con 17 biopsias renales de pacientes pertenecientes a 7 centros.

### ■ Pacientes

 Se incluyó a 17 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) con insuficiencia renal y/o proteinuria, a los que se les realizó una biopsia

renal. La distribución de la contribución de casos fue la siguiente: Universidad de Washington: 6 casos; Universidad de Ciencias de la Salud de Oregón: 2 casos; Centro Médico Cedars-Sinai: 3 casos; Universidad de Chicago: 1 caso; Universidad de Arizona: 2 casos; Universidad de Standford: 1 caso, y Universidad de California: 2 casos. La mayoría de las biopsias (14) eran de riñón nativo mientras que solamente 3 eran de injerto renal. La mayoría de los pacientes eran mujeres (9) y las principales indicaciones de las biopsias fueron la presencia de insuficiencia renal (n = 15; mediana de Cr de 5,5 mg/dl [0,7-12]) y la aparición de proteinuria (n = 11).

### ■ Estadística

No aplicada al tratarse de un estudio descriptivo (serie de casos).

### ■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses financiero relevante y tampoco han recibido apoyo financiero para el desarrollo y publicación del trabajo.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Presentación clínica

La mediana de edad de los pacientes fue de 54 años (rango entre 34 y 77). La mayoría eran de raza negra (n = 8; 47%) o hispanos (n = 5; 29%) y casi todos presentaban síntomas leves de infección por COVID-19, aunque 3 pacientes requirieron hospitalización por insuficiencia respiratoria. Como ya se ha comentado, las principales indicaciones de las biopsias fueron la presencia de insuficiencia renal (n = 15; mediana de Cr de 5,5 mg/dl [0,7-12]) y la aparición de proteinuria (n = 11) incluso en rango nefrótico. Los pacientes que presentaron insuficiencia renal más grave (n = 6) eran aquellos también más hipertensos (cifras de TA > 150/100 mmHg). Cuatro de estos enfermos presentaban, además, rasgos analíticos compatibles con anemia hemolítica microangiopática, aunque en 3 de ellos coexistían condiciones que podrían haber contribuido a la aparición de microangiopatía trombótica (hipertensión mal controlada, uso de drogas ilícitas y exposición previa a citotóxicos). En un paciente se puso de manifiesto activación de la vía alterna

del complemento (con descenso marcado de  $C_3$  y valores normales de  $C_4$ ), hallazgo que ha sido descrito previamente en los pacientes con COVID-19. Este enfermo recibió tratamiento con eculizumab, así como plasmaféresis, pero no logró recuperar la función renal y depende de diálisis.

En cuanto a los pacientes portadores de un injerto renal ( $n = 3$ ), todos presentaron deterioro de la función renal y proteinuria; uno de ellos desarrolló anticuerpos específicos de donante *de novo* (anti-DR-3, DP, DQ4 y B44) aunque no se especifica si se retiró alguno de los fármacos inmunosupresores durante la infección por COVID-19. En un paciente se llegaron a retirar el tacrólimus y el micofenolato, y se mantuvieron dosis altas de esteroides tras el desarrollo de insuficiencia respiratoria progresiva. Cabe destacar que en todos los pacientes la realización de la biopsia renal se hizo de forma tardía (hasta 6 semanas tras la detección de infección por SARS-CoV-2), práctica similar a la del resto de centros en EE. UU.

### Hallazgos histológicos

En total, 13 de los 15 pacientes que cursaron con insuficiencia renal aguda tenían hallazgos de daño tubular agudo a nivel histológico. Once pacientes tenían un patrón de glomerulosclerosis segmentaria y focal, que llegó a adoptar formas colapsantes en 7 de ellos. Todos estos 11 pacientes presentaron proteinuria en rango nefrótico, así como borramiento difuso de los procesos podocitarios en el estudio en el microscopio electrónico. Un total de 6 pacientes presentaron daño endotelial en el estudio ultraestructural, incluidos los 4 casos en los que se sospechaba microangiopatía trombótica aguda. Cambios microangiopáticos se vieron en los pacientes con formas colapsantes y/o afectación arteriolar en el seno de hipertensión arterial grave. Otros hallazgos histológicos fueron: nefritis intersticial aguda, nefropatía por IgA, depósitos mesangiales de inmunocomplejos de significado incierto, gammapatía monoclonal, glomerulonefritis postinfecciosa, enfermedad de cambios mínimos y nefropatía diabética.

En cuanto a la histología de las biopsias de injerto renal, 2 de 3 pacientes mostraron inflamación microvascular y tinción positiva para C4d en los capilares peritubulares. En un paciente se evidenció una nefropatía por IgA que se presume *de novo*.

De los 17 pacientes, 8 dependían de diálisis en el momento de publicación del artículo.

Cabe destacar que en ningún caso se evidenció de forma directa la presencia del virus en el tejido renal por microscopio electrónico. Para esto se establecieron tres criterios que debían cumplirse para establecer la infección a nivel histológico: partículas virales de tamaño entre 80 y 140 nm con puntos electrodensos y espículas enfrentadas a la luz de las vacuolas, partículas virales presentes en el compartimento subcelular o validación por inmunohistoquímica con hibridación de ARN *in situ*.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Casos con síntomas leves por COVID-19 se acompañaron de insuficiencia renal aguda y proteinuria, lo que llevó a la realización de una biopsia renal. Aunque el daño tubular agudo fue el hallazgo más frecuente, formas menos comunes, como glomerulopatía colapsante o daño endotelial, también se detectaron. La mayoría de estos pacientes progresaron hasta enfermedad renal crónica y requirieron diálisis.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La afectación renal en el seno de la infección por SARS-CoV-2 es una complicación frecuente, cuya etiopatogenia no está del todo dilucidada y sobre la cual se han establecido numerosas hipótesis, como isquemia renal, tormentas citocínicas e, incluso, la propia infección del tejido renal por el virus. Sin embargo, existe poca información en la bibliografía sobre la histología renal en estos casos y en los trabajos publicados se presenta una amplia variedad de patrones de daño glomerular y tubular<sup>1,2</sup>.

El objetivo de este trabajo fue conocer si existe correlación entre los hallazgos clínicos y anatomopatológicos en los pacientes con afectación renal e infección por SARS-CoV-2. Para ello se recogió una serie de 17 pacientes a los que se realizó una biopsia renal por presentar un fracaso renal agudo o proteinuria en el seno de la infección por SARS-CoV-2.

Las principales limitaciones son el pequeño tamaño y la heterogeneidad de la muestra, que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el mecanismo de daño renal por el SARS-CoV-2. Además, el intervalo de tiempo prolongado entre la infección por el virus y la biopsia renal, sumado a otros factores intercurrentes, como la toma de fármacos, tóxicos y otros eventos clínicos, dificulta el establecimiento de una causalidad entre el SARS-CoV-2 y los hallazgos histológicos. Por último, las características basales de los pacientes se describen de forma escueta.

En cuanto a los resultados, destaca la mala evolución clínica general, con un alto porcentaje de pacientes dependiente de diálisis en el momento de la publicación del trabajo. Probablemente se deba al sesgo de selección a la hora de realizar la biopsia, que solamente se lleva a cabo en pacientes con insuficiencia renal grave y proteinuria cuantiosa.

En los riñones nativos, la lesión más frecuente fue la necrosis tubular aguda, seguida de la glomerulosclerosis focal y segmentaria (variante colapsante en una mayoría de casos, casi todos de raza negra, y en un par de casos con variante APOL1). Estos hallazgos son también los más descritos en otros trabajos<sup>1,2</sup>. El siguiente hallazgo más descrito fue la microangiopatía trombótica, que es una complicación conocida de la infección por el SARS-CoV-2<sup>3,4</sup>. En 4 pacientes se acompañaba de manifestaciones hematológicas, aunque en 3 de estos 4 pacientes había factores de confusión (fármacos o tóxicos) que podrían haber desempeñado un papel en el desarrollo de esta entidad. En estos pacientes no se describe un estudio del complemento que permita saber si tienen una predisposición genética a padecer la microangiopatía trombótica. Por último, se describe a 3 pacientes con otras patologías subyacentes que al parecer no tienen ninguna relación con la infección por SARS-CoV-2 (2 nefropatía diabética y 1 macroglobulinemia de Waldenström) y por ello no aportan información sobre la etiopatogenia del virus. Sin embargo, uno de estos casos presenta, además, una glomerulonefritis postinfecciosa, que no se había descrito hasta ahora en relación con el SARS-CoV-2.

En cuanto a los pacientes trasplantados, en un caso el diagnóstico es un rechazo agudo mediado por anticuerpos, pero no se especifica si se ha retirado la inmunosupresión y, por tanto, queda la duda sobre si el rechazo se desencadenó por la infección o hubo otros motivos. El segundo caso es una nefropatía por IgA en una paciente de raza asiática, no diagnosticada previamente, y probablemente la infección por SARS-CoV-2 desencadenó el brote que permitió el diagnóstico, como está descrito<sup>5</sup>. El último caso es un paciente con un mínimo deterioro de la función renal, sin desarrollo de anticuerpos, proteinuria ni alteraciones en el sedimento, y sin hallazgos específicos en la biopsia, aparte de necrosis tubular aguda leve.

En ningún caso se encontraron las partículas virales en el tejido renal.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Con todos estos resultados, podemos deducir que la infección por SARS-CoV-2 actúa como desencadenante de eventos renales en pacientes con una predisposición (APOL-1, glomerulosclerosis focal y segmentaria previa, brote de nefropatía por IgA, desarrollo de rechazo humoral, brote de microangiopatía trombótica, etc.) y no tanto como una lesión directa por el propio virus. Sin embargo, harían falta más datos para extraer conclusiones definitivas.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Nefropatología

**Tema:** Anatomía patológica

**Tipo de artículo:** Serie de casos

**Palabras clave:** Insuficiencia renal. Proteinuria. SARS-CoV-2

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 3

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** C

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1959-68.
2. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:1948-58.
3. Rambaldi A, Gritti G, Micò MC, Frigeni M, Borleri G, Salvi A, et al. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab. *Immunobiology.* 2020;225:152001.
4. Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:657-62.
5. Farooq H, Aemaz Ur Rehman M, Asmar A, Asif S, Mushtaq A, Qureshi MA. The pathogenesis of COVID-19-induced IgA nephropathy and IgA vasculitis: A systematic review. *J Taibah Univ Med Sci.* 2022;17:1-13.