

Glomerulonefritis focal y segmentaria post COVID-19 en una paciente lúpica

Focal and segmental glomerulonephritis post COVID-19 in a lupus patient

Cristhian A. Vizcarra-Vizcarra^{1,3,a}, Vanessa Chávez-Barríos^{1,b}, Melannie Taco-Flores^{1,c}, Eduardo Chávez-Velásquez^{1,4,d}, Carmen Asato-Higa^{2,e}, Julia Sumire-Umeres^{2,f}

¹ Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Arequipa, Perú.

² Patólogas AS SAC. Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina, Universidad Católica de Santa María. Arequipa, Perú.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú.

^a Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1068-7793>

^b Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6920-0573>

^c Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4299-1216>

^d Médico nefrólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6544-4644>

^e Médico anatómo-patólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8274-8893>

^f Médico anatómo-patólogo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9505-3783>

An Fac med. 2024;85(2)./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27248>

Correspondencia:

Cristhian Adolfo Vizcarra Vizcarra
cristhianvizcarra12@hotmail.com

Recibido: 2 de febrero 2024

Aprobado: 3 de mayo 2024

Publicación en línea: 13 de mayo 2024

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de los autores: CVV contribuyó en la concepción y diseño del manuscrito, recolección y análisis de los datos. VCB contribuyó en la recolección y el análisis de los datos. MTF contribuyó en la recolección y el análisis de los datos. ECV, CAH, y JSU participaron en el análisis de datos. Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito, su revisión crítica, y aprobación de la versión final.

Citar como: Vizcarra-Vizcarra C, Chávez-Barríos V, Taco-Flores M, Chávez-Velásquez E, Asato-Higa C, Sumire-Umeres J. Glomerulonefritis focal y segmentaria post COVID-19 en una paciente lúpica. An Fac med. 2024;85(2): . DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i2.27248>

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 29 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica, lupus eritematoso sistémico, sin criterios de nefritis lúpica, quien desarrolló infección por SARS-COV-2, y cursó con injuria renal aguda, requiriendo diálisis. La biopsia renal mostró glomerulosclerosis focal y segmentaria, variante perihiliar y evidencia de esclerosis avanzada. Sin embargo, recuperó función renal varios meses después, sin inmunosupresión, por lo que se consideró que el daño glomerular y la injuria renal aguda fueron secundarios a la infección por COVID-19. Dado que la glomerulosclerosis focal y segmentaria, se presentó en pacientes con COVID-19, pero fue infrecuente su asociación en pacientes que, además tuvieron lupus eritematoso sistémico, se reporta este caso.

Palabras clave: Glomerulonefritis; Lesión Renal Aguda; COVID-19; Lupus Eritematoso Sistémico; Microscopía Electrónica (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

We present the case of a 29-year-old woman, with a diagnosis of chronic kidney disease, systemic lupus erythematosus without lupus nephritis criteria, who developed SARS-COV-2 infection, and had acute kidney injury, requiring dialysis. Renal biopsy showed focal segmental glomerulosclerosis, perihilar variant, and evidence of advanced sclerosis. However, renal function recovered several months later, without immunosuppression, so the glomerular damage and acute kidney injury were considered to be secondary to the COVID-19 infection. Since focal and segmental glomerulosclerosis occurred in patients with COVID-19, but its association was infrequent in patients who also had systemic lupus erythematosus, this case is reported.

Keywords: Glomerulonephritis; Acute Kidney Injury; COVID-19; Systemic Lupus Erythematosus; Electron Microscopy (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Tras la pandemia por el nuevo coronavirus (COVID-19), se ha reportado que la infección viral puede desencadenar daño renal, manifestado como injuria renal aguda, hematuria, albuminuria o proteinuria nefrótica ⁽¹⁾, producto de múltiples cambios glomerulares e intersticiales, que incluyen expansión mesangial, hialinosis arteriolar, arteriosclerosis, isquemia glomerular, trombos de fibrina, proliferación endotelial, edema intersticial, pérdida del borde en cepillo y necrosis tubular aguda ⁽²⁾. Este daño estaría mediado por diversos mecanismos como: la invasión directa del riñón, debido a la expresión de la enzima convertidora de angiotensina-2 en las células renales; la tormenta de citoquinas y nefritis intersticial aguda inducida por el propio virus y fármacos ⁽³⁾.

Se han descrito diversas glomerulopatías desencadenadas por el COVID-19 ⁽⁴⁾. El espectro clínico encontrado abarca desde glomerulopatía colapsante, glomeruloesclerosis focal y segmentaria no colapsante, podocitopatía, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis por inmunocomplejos, nefritis lúpica hasta nefritis túbulo intersticial aguda e infarto renal ⁽³⁻⁶⁾. Kudose *et al.* ⁽⁵⁾, encontraron que la glomerulopatía colapsante fue la forma histológica más frecuente en pacientes con COVID-19, y esto fue reportado por varios autores ⁽⁷⁻⁹⁾. También se encontró podocitopatía aislada o asociada a glomerulopatía colapsante ⁽⁶⁾.

Gran parte de los pacientes que desarrollaron injuria renal aguda y glomerulopatía colapsante post COVID-19, requirieron terapia de reemplazo renal ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Sólo en algunos casos se administró corticoides o inmunosupresores ^(8,11) y el pronóstico fue malo con una evolución tórpida y permanencia en diálisis.

Presentamos el caso de una paciente de 29 años, con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 4, lupus eritematoso sistémico (desde el 2011) y nefritis lúpica clase IV+V por biopsia renal en el 2017, con remisión de enfermedad y múltiples esquemas de tratamiento, quien, desde el 2021, tras desarrollar infección por COVID-19, presentó injuria renal aguda y compromiso de la función

renal con ingreso a diálisis por anuria, por lo que se le realizó nueva biopsia renal cuyo resultado fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), variante perihiliar. Debido a que se trata de una asociación infrecuente y que nuestra paciente presentó una evolución renal atípica inducida por la infección por COVID-19, es que se presenta este reporte, el cual cuenta con el consentimiento informado de la paciente.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 29 años, procedente de Arequipa, Perú, con antecedente de lupus eritematoso sistémico (LES) desde el 2011, que debutó con compromiso respiratorio, hematológico y articular, e inició tratamiento regular con prednisona y ciclofosfamida. Durante los años posteriores presentó múltiples recaídas y hospitalizaciones debido a actividad lúpica con compromiso pulmonar, sin actividad renal, recibiendo diversos esquemas inmunosupresores en base a corticoide y ciclofosfamida.

Posteriormente, el año 2017, ingresó por actividad lúpica renal y pulmonar con elevación de azoados, oliguria y hemorragia alveolar difusa, requiriendo pulsos de metilprednisolona e ingreso a unidad de cuidados intensivos. En dicha oportunidad, se le realizó biopsia renal (24/08/2017), la cual informó nefritis

lúpica clase IV G (A/C) + V (patrón morfológico membranoproliferativa) e inmunofluorescencia positiva “full house” y recibió prednisona y micofenolato al alta, con posterior remisión de la proteinuria. La evolución de la creatinina y la proteinuria desde el año 2017, se detallan en la figura 1.

En abril del 2021, paciente reingresó por síndrome nefrótico (proteinuria 3,8g), elevación de azoados, crisis hipertensiva e insuficiencia respiratoria aguda, recibiendo tratamiento con metilprednisolona 1 g/día por tres días y pulso con 1 g de rituximab (14/4/2021) por reumatología. Un mes después, fue nuevamente hospitalizada por anasarca y oliguria recibiendo el segundo pulso de rituximab 1 g (sólo recibió 2 dosis) y metilprednisolona 1 g/día por tres días, con reducción de proteinuria. Al alta, continuó con micofenolato 2 g/día, prednisona 20 mg/día y furosemida 20 mg/día con remisión de la proteinuria, pero con elevación de azoados persistente, siendo evaluada en forma irregular por la pandemia COVID-19 y por mala adherencia al tratamiento, además no fue consultada al servicio de nefrología, por lo que no se le realizó biopsia renal.

En noviembre del 2021, paciente ingresó en mal estado general con insuficiencia respiratoria severa por neumonía por SARS-CoV-2, requiriendo apoyo ven-

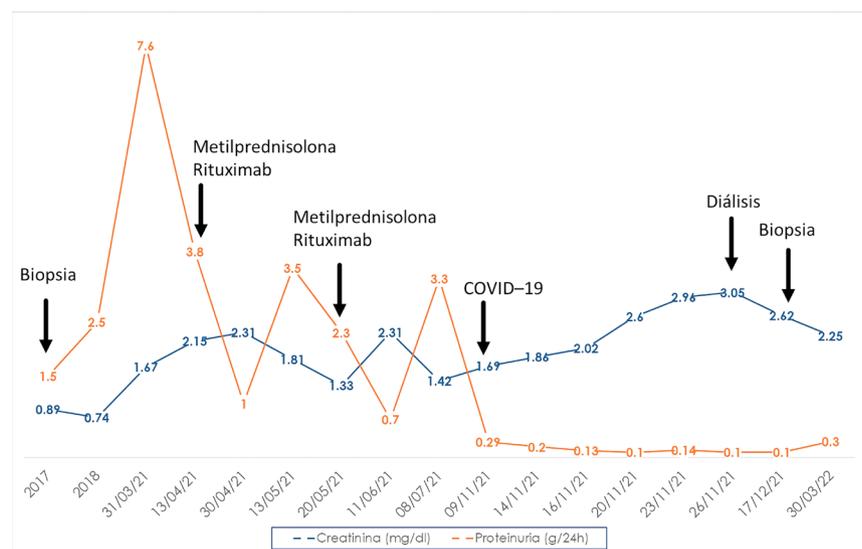


Figura 1. Evolución de creatinina y proteinuria.

tilatorio por cánula de alto flujo con evolución favorable del cuadro de COVID-19. Concomitantemente, presentó anasarca, anuria, acidosis metabólica, uremia y persistencia de azoemia, requiriendo terapia dialítica. También se encontró anemia (hemoglobina 9 mg/dL), ausencia de hipoalbuminemia, leucopenia, linfopenia y plaquetopenia, dímero D y ferritina elevados, ANA positivo 1:80 patrón homogéneo, complemento C3 y C4 normales, sedimento urinario no activo, y tamaño renal disminuido en la ecografía.

Un mes después, tras resolverse el cuadro de COVID-19 y debido a que no hubo mejoría de la función renal, persistía la anuria, y a pesar de la ausencia de proteinuria se le realizó la segunda biopsia renal por deterioro inexplicado y persistente de la función renal. La biopsia informó: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, variante perihiliar, con 25% de glomérulos esclerosados, 58% de glomérulos con esclerosis segmentaria, expansión mesangial leve, túbulos: atrofia tubular leve, algunos con epitelio atenuado e intersticio con discreto infiltrado a células linfomononucleares y fibrosis leve, además inmunofluorescencia (IgG, IgM, IgA, C3 y C1q) negativa. En la microscopía electrónica, se encontró escasos depósitos electrodenso de localización intramembranosa y mesangial, expansión mesangial leve sin hiper celularidad, con borramiento de los procesos podocitarios del 60% (Figura 2).

Actualmente, la paciente ha recuperado función renal, y ha sido retirada de

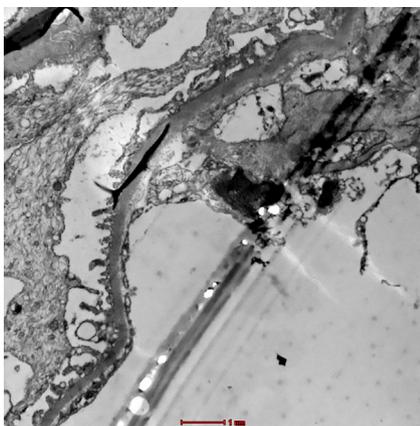


Figura 2. Microscopía electrónica que muestra borramiento del proceso pedicelar.

hemodiálisis, sin embargo, debido a la esclerosis avanzada y la ausencia de actividad serológica e histológica, se decidió no incrementar la inmunosupresión y sólo recibe micofenolato 2 g/día y prednisona 5 mg/día.

DISCUSIÓN

Durante la pandemia por COVID-19, se observó un aumento en la incidencia de lesión renal aguda y glomerulopatías, ya que el virus produce injuria renal y podocitaria de forma directa con la consecuente necrosis tubular aguda, proteinuria y daño mitocondrial, e indirecta mediante la tormenta de citoquinas, principalmente interleucina-6⁽¹²⁾.

En los pacientes con injuria renal aguda (IRA) asociada a COVID-19, se encontró injuria tubular aguda, glomerulopatía colapsante y microangiopatía trombótica, secundario a daño endotelial y activación del complemento; mientras que, en los que desarrollaron daño glomerular, se halló glomerulopatía colapsante y otras, como GEFS y enfermedad por cambios mínimos, aunque, algunos autores reportaron vasculitis ANCA positivo, enfermedad antimembrana basal glomerular, glomerulonefritis membranosa y nefritis lúpica^(4,5,13). En la paciente del caso, se encontró glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la cual ha sido reportada en pacientes con COVID-19, con cifras que varían entre 2.9% y 36.2%^(4,14). Sin embargo, la variante más frecuente en la mayoría de series, fue la glomerulopatía colapsante^(4,10,15,16).

También, se han reportado diversas glomerulopatías en pacientes que recibieron vacunación contra la COVID-19, como nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranosa, enfermedad por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ocasionadas por una disregulación inmunológica de linfocitos, con respuesta inmune alterada, activada por la vacuna⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Clínicamente, los pacientes cursaron con edema, proteinuria, elevación de azoados, disminución del flujo urinario y hematuria^(7,13,15,20), y fueron la proteinuria y la IRA, las indicaciones de biopsia más frecuentes⁽¹⁴⁾. Aquellos que presentaron glomeruloesclerosis

focal y segmentaria (no colapsante), cursaron con injuria renal aguda y síndrome nefrótico^(13,21), sin embargo, en nuestro reporte, no se encontró proteinuria ni síndrome nefrótico, lo cual nos llamó la atención, ya que sería lo esperable en un patrón de focal y segmentaria, aunque la variante perihiliar suele cursar con proteinuria subnefrótica, y podría explicarse por la esclerosis avanzada encontrada en la biopsia renal.

Por otro lado, algunos de los hallazgos a nivel tubular e intersticial (atrofia tubular y fibrosis intersticial) podrían explicar el cuadro clínico de la paciente y la ausencia de proteinuria. Asimismo, la enfermedad renal crónica explica la esclerosis glomerular y el daño tubular, y en etapas avanzadas de la enfermedad suele verse patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en la biopsia renal, similar a lo hallado en la paciente.

Entre el 47% y 63% requirieron diálisis, sobre todo aquellos que tuvieron glomerulopatía colapsante^(13,14,21). Se encontró una paciente de 77 años, que cursó con azoemia y proteinuria, a quien se le realizó biopsia renal con resultado de GEFS y microangiopatía trombótica y con pérdida difusa de los procesos pedicelares en la microscopía electrónica y que requirió diálisis al alta⁽²¹⁾, similar a nuestro caso. La mayoría de pacientes no recibió manejo inmunosupresor y sólo continuaron en diálisis, al igual que nuestra paciente.

Otro aspecto interesante es que, la infección por COVID-19, puede desencadenar la activación del lupus eritematoso sistémico (LES). Se encontró tres pacientes con LES que desarrollaron COVID y que tuvieron recaída de la enfermedad, dos de ellos cursaron con nefritis lúpica y actividad serológica⁽²²⁾. Otra mujer con LES y síndrome antifosfolípido desarrolló infección por COVID-19, proteinuria y azoemia, con resultado histopatológico de glomerulopatía colapsante sin evidencia de depósitos de inmunocomplejos o microangiopatía trombótica⁽²³⁾ y, a diferencia de nuestra paciente, no requirió diálisis y al seguimiento, tuvo una respuesta favorable a corticoides. Una paciente lúpica, presentó proteinuria y elevación de creatinina sin necesidad de diálisis, pero falleció por falla multiorgánica,

por lo que no pudo realizarse biopsia renal⁽⁵⁾. Debido a esto, consideramos que la infección por el SARS-CoV-2, induce activación del LES y daño glomerular, que puede manifestarse como glomerulopatía, como sucedió con nuestra paciente.

En conclusión, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria al COVID-19 fue descrita por varios autores, pero es infrecuente su presentación en pacientes con lupus eritematoso sistémico, y es menos frecuente la ausencia de proteinuria. Además, la infección por COVID-19 puede causar falla renal aguda o empeorar una ERC de base, por lo que se reporta el presente caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97(5):824–8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.001
- Malik P, Patel K, Akmah M, Donthi D, Patel U, Khader SN, *et al.* COVID-19: a Disease with a Potpourri of Histopathologic Findings—a Literature Review and Comparison to the Closely Related SARS and MERS. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(12):2407. DOI: 10.1007/s42399-021-01029-5
- Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021;14(10):2151–7. DOI: 10.1093/ckj/sfab107
- May RM, Cassol C, Hannoudi A, Larsen CP, Lerma E V., Haun RS, *et al.* A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int.* 2021;100(6):1303–15. DOI: 10.1016/j.kint.2021.07.015
- 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(9):1959–68. DOI: 10.1681/ASN.2020060802
- Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, *et al.* COVID-19-associated glomerular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):33–40. DOI: 10.1681/ASN.2020060804
- Craig T, Ansari M, Foster P, Abdelgadir Y, Abdelghani A, Jha P. A Case of COVID-Associated Nephropathy (COVAN). *Cureus.* 2022;14(10). DOI: 10.7759/cureus.30872
- Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, *et al.* Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):940–5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017
- Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, *et al.* AKI and collapsing glomerulopathy associated with covid-19 and apo11 high-risk genotype. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(8):1688–95. DOI: 10.1681/ASN.2020050558
- Larsen CP, Boume TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):935–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006
- Miao J, Fidler ME, Nasr SH, Larsen CP, Zoghby ZM. Membranous nephropathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. *Clin Nephrol Case Stud.* 2021;9(01):11. DOI: 10.5414/CNCS110379
- Faour WH, Choaib A, Issa E, Choueiry F El, Shbaklo K, Alhajj M, *et al.* Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies. *Inflamm Res.* 2022;71(1):39. DOI: 10.1007/s00011-021-01520-8
- Sharma P, Ng JH, Bijol V, Jhaveri KD, Wanchoo R. Pathology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2021;14(Supplement_1):i30–9. DOI: 10.1093/ckj/sfab003
- Ferlicot S, Jamme M, Gaillard F, Oniszczuk J, Couturier A, May O, *et al.* The spectrum of kidney biopsies in hospitalized patients with COVID-19, acute kidney injury, and/or proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(7):1253–62. DOI: 10.1093/ndt/gfab042
- Sharma Y, Nasr SH, Larsen CP, Kemper A, Ormsby AH, Williamson SR. COVID-19-Associated Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Report of 2 Cases. *Kidney Med.* 2020;2(4):493–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.005
- Kesiena O, Papadopoulos P, Amakye D, Hama E, Mackay R. COVID-19 associated collapsing glomerulopathy presenting as acute kidney injury on chronic kidney disease: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep.* 2022;11(2):273–7. DOI: 10.1007/s13730-021-00667-x
- Fenoglio R, Lalloni S, Marchisio M, Oddone V, De Simone E, Del Vecchio G, *et al.* New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. *Am J Nephrol.* 2022;53(4):325–30. DOI: https://doi.org/10.1159/000523962
- Timmermans SAMEG, Busch MH, Abdul-Hamid MA, Frenken LAM, Aarnoudse AJ, van Paassen P. Primary Podocytopathies After COVID-19 Vaccination. *Kidney Int Rep.* 2022;7(4):892–4. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.023
- Arellan Bravo L, León-Gonzales R, Chávez-Bustamante SG, Cerrón Ventocilla K, Asato-Higa C. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria post vacuna COVID-19. *An Fac Med.* 2023;84(3):307–10. DOI: https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.25296
- Gupta RK, Bhargava R, Shaukat AA, Albert E, Leggat J. Spectrum of podocytopathies in new-onset nephrotic syndrome following COVID-19 disease: A report of 2 cases. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):1–7. DOI: 10.1186/s12882-020-01970-y
- 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(1):82–93. e1. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.001
- Naranjo-Millán JA, Bedoya-Joaqui V, Cañas CA. Systemic lupus erythematosus flare during SARS-CoV-2 infection: Report of 3 cases presented during the fourth wave of the pandemic in Colombia. *Int J Rheum Dis.* 2023; 26(9):1807–1810. DOI: 10.1111/1756-185X.14657
- Hoilat GJ, Das G, Shah Nawaz M, Shanley P, Bukhari SH. COVID-19 induced collapsing glomerulopathy and role of APOL1. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2021;114(4):263–4. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa335