Obinutuzumab en el tratamiento de la glomerulonefritis membranosa PLA2R positiva resistente a tratamiento

Obinutuzumab in the treatment of PLA2R-positive membranous glomerulonephritis resistant to treatment

Sr. Director,

El reconocimiento de determinados autoanticuerpos en la patogenia de la glomerulonefritis membranosa ha permitido el uso de terapias anti-CD20. Un 70-80% de los pacientes tiene autoanticuerpos séricos frente al receptor de la fosfolipasa A2 (PLA2R). El tratamiento con rituximab ha demostrado no ser inferior a ciclofosfamida; no obstante, su uso está asociado con recurrencias (27%), precisando dosis repetidas, y falta de respuesta (35-45%), necesitando tratamientos asociados a toxicidad a corto y largo plazo[1,2].

Exponemos el caso de un varón de 44 años de edad que presentó en noviembre de 2017 síndrome nefrótico severo (proteínas totales 4,9 g/dl [6,0-8,0], albúmina 2,5 g/dl [3,5-5,0], cociente proteínas/creatinina en orina 10.243,42 mg/g), con función renal normal (urea 31 mg/dl, creatinina 0,66 mg/dl, filtrado glomerular estimado CKD–EPI [FGe] 117,6 ml/min/1,73 m^2), y se diagnosticó de glomerulonefritis membranosa mediante biopsia renal, con presencia de anticuerpos anti-PLA2R en suero (positivo ++++). El estudio de causas secundarias fue negativo.

Se inició tratamiento con rituximab (inducción 1.000 mg/15 días, 2 dosis) y tacrolimus oral (con control de niveles séricos), precisando bolo de rituximab al sexto mes. En el noveno mes de evolución, por deterioro progresivo de la función renal y persistencia del síndrome nefrótico, se decide retirar tacrolimus e iniciar tratamiento con ciclofosfamida en bolos mensuales (6 bolos). Se continuó el tratamiento con rituximab semestral hasta completar 18 meses de tratamiento (5 bolos en total), con persistencia del deterioro de la función renal (urea 42 mg/dl, creatinina 1,86 mg/dl, FGe 42 ml/min/1,73 m^2), del síndrome nefrótico (albúmina 2,0 g/dl, proteínas totales 3,5 g/dl, proteína/creatinina en orina 5.660,65 mg/g) y de la positividad de los anti-PLA2R (positivo: 109,44 UR/ml).

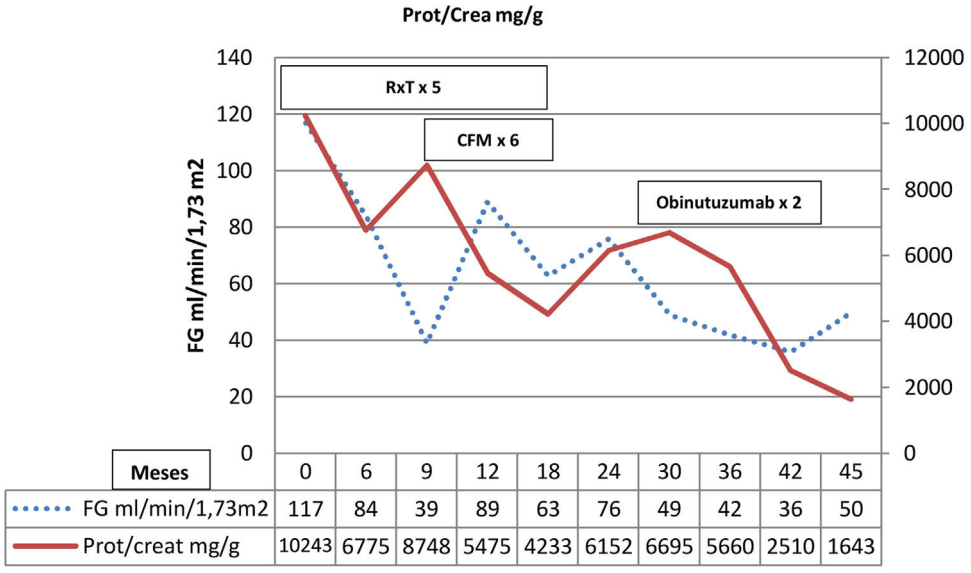
En febrero del 2022 se decide tratamiento con obinutuzumab (100 mg, 900 mg en días consecutivos, y 1 g a los 14 días), objetivándose al sexto mes respuesta parcial (albúmina 2,8 g/dl, proteínas totales 4,7 g/dl, proteína/creatinina 2.510,46 mg/g, urea 71 mg/dl, creatinina 1,99 mg/dl, FGe 38 ml/min/1,73 m^2), confirmándose al noveno mes (albúmina 3,1 g/dl, proteínas totales 5,0 g/dl, proteína/creatinina 1.643,19 mg/g), con mejoría de la función renal (urea 46 mg/dl, creatinina 1,59 mg/dl, FGe 50 ml/min/1,73 m^2) y negatividad de los anticuerpos PLA2R. El paciente no presentó efectos adversos relacionados con la infusión ni complicaciones infecciosas tras el tratamiento (fig. 1).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 tipo 1 que al unirse al receptor CD20 se internaliza y produce su degradación, lo que se traduce en un menor reclutamiento de macrófagos y menor fagocitosis, con menor eliminación de células B y mayor necesidad de anticuerpo.

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 tipo 2, con mayor citotoxicidad frente a células B *in vitro* que rituximab. Se une a un epítope del CD20 diferente del rituximab, evitando la internalización del complejo CD20/anticuerpo. Por una modificación en su carbohidrato presenta una mayor afinidad por el FcγRIIIa de las células B, lo que se traduce en mayor capacidad para reclutar células efectoras, mayor citotoxicidad directa, con menor dependencia de la citotoxicidad dependiente del complemento en comparación con rituximab. Además, induce muerte celular directa mediada por lisosomas y una menor dependencia a altos niveles de factor activador de células B, lo que contribuye a una mayor depleción de células B de memoria, que son más resistentes a la acción de rituximab.

La experiencia clínica de obinutuzumab en la glomerulonefritis membranosa se reduce a:

- Tres pacientes con glomerulonefritis membranosa anti-PLA2R positivos tratados con rituximab, sin remisión clínica e inmunológica, y en los que tras tratamiento con obinutuzumab se consigue remisión inmunológica completa en los 3 pacientes, lo que se siguió de mejoría de la proteinuria y normalización de la albúmina sérica[3].
- Una serie de 10 pacientes con glomerulonefritis membranosa resistente a rituximab, en los que se consigue, tras tratamiento con obinutuzumab, remisión completa en un 40% y remisión parcial en un 50%, con remisión inmunológica en todos los casos y respuesta mantenida a los 24 meses[4].
- Dos pacientes con glomerulonefritis membranosa anti-PLA2R positivos resistentes a prednisona, ciclosporina, ciclofosfamida y rituximab, con remisión inmunológica a los 12 meses del tratamiento con obinutuzumab, con normalización de la albumina sérica, mejoría de la proteinuria y función renal estable[5].
- Un paciente con glomerulonefritis membranosa secundaria a enfermedad relacionada con IgG4, con reacción anafiláctica a rituximab, con remisión completa y normalización de los niveles de IgG4 tras tratamiento con obinutuzumab[6].



Meses	0	6	9	12	18	24	30	36	42	45
FG ml/min/1,73m2	117	84	39	89	63	76	49	42	36	50
Prot/creat mg/g	10243	6775	8748	5475	4233	6152	6695	5660	2510	1643

Figura 1 – Evolución del filtrado glomerular estimado (línea discontinua) y el cociente proteína/creatinina (línea continua).

En conclusión, obinutuzumab es una alternativa terapéutica en pacientes con glomerulonefritis membranosa en los que no se consigue la remisión inmunológica y clínica con rituximab, evitando tratamientos con mayor toxicidad. Actualmente hay un ensayo clínico fase III para evaluar la eficacia y seguridad de obinutuzumab comparado con tacrolimus en pacientes con glomerulonefritis membranosa primaria (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04629248).

Consentimiento para la publicación

Los autores declaran que el paciente presentado en este artículo ha dado su consentimiento para usar su información médica para esta publicación.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna AA, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1416–25.
2. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. N Engl J Med. 2019;381:36–46.
3. Klomjit N, Fervenza FC, Zand L. Successful treatment of patients with refractory PLA_2R-associated membranous nephropathy with obinutuzumab: A report of 3 cases. Am J Kidney Dis. 2020;76:883–8.
4. Sethi S, Kumar S, Lim K, Jordan SC. Obinutuzumab is efective for the treatment of refractory membranous nephropathy. Kidney Int Rep. 2020;5:1515–8.
5. Hudson R, Rawlings C, Mon SY, Jeferis J, John GT. Treatment resistant M-type phospholipase A2 receptor associated membranous nephropathy responds to obinutuzumab: A report of two cases. BMC Nephrol. 2022;23:134.
6. Ginthor NE, Artinger K, Pollheimer MJ, Stradner MH, Eller K. Membranous nephropathy associated with immunoglobulin G4-related disease succesfully treated with obinutuzumab. Clin Kidney J. 2021;15:564–6.

Francisco José de la Prada Álvarez*, Melissa Cintra Cabrera, Marina Almenara Tejederas, Javier Burgos Martin, Fabiola Alonso García
y Mercedes Salgueira Lazo

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fdelaprada@senefro.org
(F.J. de la Prada Álvarez).

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.2023.03.003