

Glomerulonefritis membranosa, psoriasis y etanercept. ¿Asociación casual o causal?

Enrique A. Florit, Isabel Úbeda-Aranda, Pablo Delgado-Conde, Beatriz Rodríguez-Cubillo, Tania Monzón-Vázquez, José C. de la Flor-Merino, Francisco Valga-Amado, Alberto Barrientos-Guzmán

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Nefrología 2012;32(2):228-32

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11112

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad cutánea con afectación sistémica, cuyo daño tisular se considera inmunomediado y que en la actualidad se trata eficazmente con etanercept. El daño renal de esta patología no está completamente aclarado en la literatura. Presentamos un caso de glomerulonefritis membranosa con depósitos de C1q que posteriormente desarrolló psoriasis. En este artículo hacemos una revisión de la posible asociación entre estas patologías y la respuesta a esta molécula biológica.

Palabras clave: Psoriasis. Glomerulonefritis membranosa. Etanercept. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Depósitos de C1q. Proteinuria.

INTRODUCCIÓN

Actualmente muchos autores consideran la psoriasis una enfermedad inmunomediada cuyo principal órgano diana es la piel. No hay consenso sobre si esta enfermedad afecta directamente al riñón, pero en la literatura se recogen varios casos de nefropatía asociada. El etanercept es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que se usa para tratar ésta y otras patologías. Sin embargo, se han descrito casos de lesión renal asociada a este fármaco. A continuación presentamos el caso de un paciente con una glomerulonefritis membranosa (GNM) que posteriormente desarrolló psoriasis tratada con etanercept; coincidiendo con dicho tratamiento, se objetivó una remisión completa de su proteinuria.

Membranous glomerulonephritis, psoriasis and etanercept. A chance or causal association?

ABSTRACT

Psoriasis is a cutaneous disease with systemic involvement. Tisular damage is consider to be immunomediated, and actually is being effectively treated with Etanercept. Kidney damage of this pathological condition is not completely clarified in the literature. We present a case of Membranous Nephropathy with C1q deposits that subsequently developed psoriasis. In this article we make a review of a possible association between these diseases and the respose to that biological molecule.

Keywords: *Psoriasis. Membranous nephropathy. Etanercept. Tumor necrosis factor alfa (TNF-alpha). C1q deposits. Proteinuria.*

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 43 años, hipercolesterolémico tratado con estatinas, no hipertenso ni diabético. Fumador y bebedor ocasional. La historia nefrológica comienza en abril de 2003, cuando presentó un síndrome nefrótico clínico y analítico, en el contexto de una otitis media tratada con amoxicilina-clavulánico. Por remisión parcial espontánea del cuadro, con proteinuria residual en torno a 1 g/24 h, y dado que mantuvo una función renal normal en todo momento, se decidió no biopsiar y efectuar seguimiento en la consulta externa de Nefrología.

A partir de entonces, la proteinuria fue incrementándose progresivamente hasta 14 g/24 h, de tipo selectivo, sin alteraciones en los sedimentos urinarios. En el estudio inmunológico no se detectó la presencia de autoanticuerpos y mantuvo cifras de complemento normales en repetidos estudios a lo largo del seguimiento. Las serologías para virus de hepatitis C, B y virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativas. Con función renal normal, en octubre de 2003 se practicó una biopsia renal que mostró una GNM en estadio II. En la inmu-

nofluorescencia se observaron depósitos granulares parietales intensos de IgG, C3 y C1q.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y se consiguió una remisión parcial de la proteinuria hasta cifras de 1,3-0,5 g/24 h. El tratamiento se prolongó durante 8 meses, con descenso progresivo de los esteroides. En ese momento, se inició tratamiento antiproteinúrico con enalapril y candesartán, persistiendo una proteinuria en torno a 0,5 g/24 h.

En diciembre de 2006, se presentó en la consulta con lesiones eritematosas, descamativas en manos, pies y codos. Visto en Dermatología, se le diagnosticó de psoriasis. Dado el fracaso del tratamiento con acitretina, en abril de 2009 se decidió utilizar un anti TNF- α (etanercept) durante 9 meses, mejorando significativamente las lesiones cutáneas hasta su desaparición. Paralelamente, la proteinuria descendió hasta la remisión completa a los 6 meses de iniciado dicho tratamiento.

Permaneció en remisión completa de su cuadro glomerular durante 11 meses, con ausencia total de lesiones cutáneas, y en diciembre de 2010 reaparecieron de forma lenta y progresiva manifestaciones psoriásicas en la piel. En ese momento, se detectó nuevamente proteinuria de 0,5 g/24 h.

En la figura 1 se expone un resumen de la evolución del caso.

DISCUSIÓN

Este caso nos llevó a la revisión de tres puntos y de su interrelación:

Psoriasis y afectación renal

La psoriasis es una enfermedad principalmente dermatológica, con repercusión sistémica¹. Se caracteriza por la infiltración cutánea de células T activadas y la proliferación de queratinocitos, células dendríticas y células de Langerhans, que tiene como consecuencia una alta concentración de TNF- α en las lesiones psoriásicas². La disminución de la concentración de TNF- α intralesional y sanguínea por medio de agentes bloqueantes de esta citocina se asocia con mejoría clínica de esta enfermedad³.

La mayoría de las revisiones concluyen que el compromiso renal en la psoriasis es infrecuente, y podría relacionarse con afectación directa en forma de glomerulonefritis (principalmente GNM y nefropatía IgA), microalbuminuria o amiloidosis secundaria (en la literatura hay comunicados unos 20 casos de amiloidosis asociada¹); o ser atribuible al tratamiento de la psoriasis con ciclosporina, metotrexate o ésteres de ácido fumárico^{1,2,4-9}. En un artículo con 109 pacientes con psoriasis frente a 178 controles, se objetivó que los primeros tenían significativamente más albuminuria y peor aclara-

miento de creatinina (110 vs. 109 ml/min) medido con la fórmula de Cockcroft-Gault. Sin embargo, el diseño y la discusión de este trabajo son muy cuestionables; entre otras cosas, los valores de creatinina sérica no presentan diferencias significativas entre sí¹⁰.

Según Zachariae, biopsias renales practicadas de forma incidental a psoriásicos eran normales⁴.

Con respecto a la función tubular, basándose en los niveles de beta 2-microglobulina en orina, estos pacientes mostraban niveles en el límite alto de la normalidad en dos estudios, por lo que se concluye que la función tubular está indemne en la psoriasis^{11,12}.

En la serie de Szepietowki, la única anomalía renal que se detecta es microalbuminuria, presente en el 22% de los casos y en el 42% de los que tienen lesiones cutáneas severas¹³. Estos datos se podrían homologar con los recientes hallazgos publicados por Dervisoglu, que observa un 24% de pacientes con microalbuminuria en los que encuentra una correlación entre la proteinuria y el índice de actividad psoriásica¹⁴. Cecchi demostró la presencia de microalbuminuria significativa (valores > 20 μ g/min) en 32 enfermos psoriásicos frente a un grupo control, correlacionándose con la extensión de las lesiones cutáneas¹⁵.

Hay varios casos descritos de nefropatía IgA asociada a psoriasis^{7,16}. El 50% de los pacientes con psoriasis tienen niveles elevados de IgA¹⁷. Sin embargo, a la luz de los nuevos hallazgos sobre esta nefropatía, deberían intervenir otros factores para que se produzca daño glomerular.

Sakemi et al. describieron un caso similar al nuestro con GNM y síndrome nefrótico, que posteriormente desarrolló un cuadro de psoriasis. Dichos autores proponen la posibilidad de que el mecanismo inmunológico que asocia el lupus eritematoso sistémico (LES) o la artritis reumatoide con la GNM secundaria sea el mismo que en la psoriasis¹⁸.

Actualmente existen varios enfoques sobre la patogenia de la GNM. Uno de ellos postula que se produciría por inmunocomplejos (formados por IgG1 e IgG4 contra antígenos en el lado epitelial de la membrana basal glomerular y en los podocitos, asociados al complemento) que alterarían la permeabilidad de la barrera de filtración. En este daño contribuye la inmunidad celular con expresión incrementada de TNF- α en el glomérulo¹⁹⁻²¹ y altos niveles de TNF- α circulante^{22,23}. Por este motivo, la inhibición de esta citocina se planteó como un objetivo terapéutico en esa patología²⁰.

El rol del factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- α es una citocina producida por muchas células con actividad inmunológica en respuesta a la inflamación²⁴. Es la principal citocina proinflamatoria, aunque hay evidencia de que es también un inmunomodulador^{25,26}.

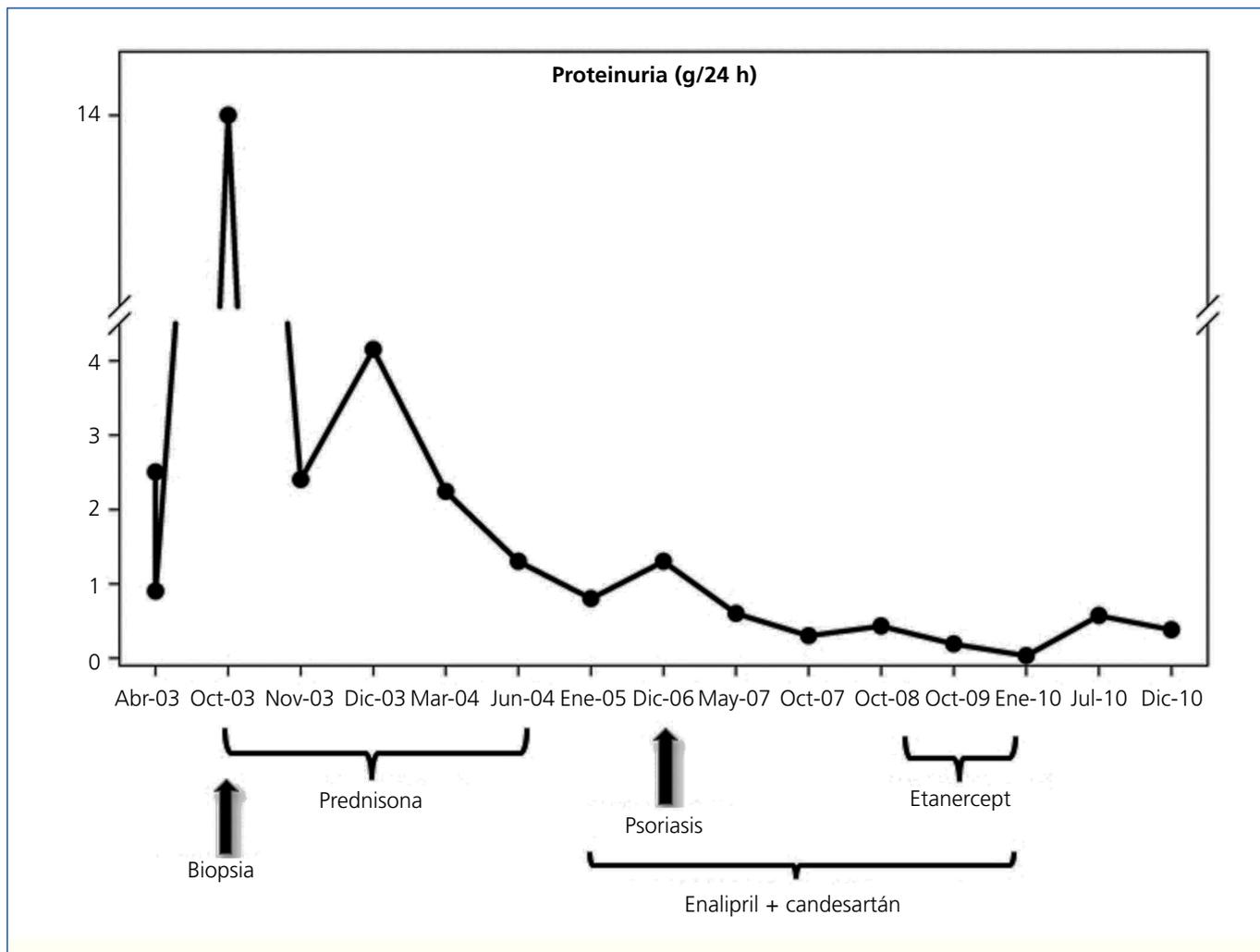


Figura 1. Resumen de la evolución del caso expuesto y el tratamiento recibido.

El etanercept es un dímero formado por el receptor del factor de necrosis tumoral asociado a la porción Fc de la IgG1. Esta proteína recombinante humana inhibe competitivamente la unión del TNF- α a sus receptores TNFR1 (55 kDa) y TNFR2 (75 kDa)^{3,20}.

El etanercept ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la artritis juvenil idiopática^{3,27,28}.

Sin embargo, debido a sus complejas interacciones con otros actores del sistema inmune, se ha observado que puede estimular la autoinmunidad. Esto se puso en evidencia en los casos publicados de aparición de nuevas patologías autoinmunes durante el tratamiento con este agente, como vasculitis ANCA positivas²⁶ y síndromes *lupus like*²⁹⁻³³. En el LES se observó un papel importante del TNF- α en la producción de autoanticuerpos, ya que tiene diferentes efectos (y a veces contrapuestos) sobre linfocitos B, células dendríticas, linfocitos T y en el proceso de apoptosis. Estos efectos complejos ex-

plicarían la producción de anticuerpos antinucleares (anti-ADN, anti-ADNsd) y anticardiolipina que se observa durante el tratamiento con anti TNF- α ²⁶.

Pese a la importancia del TNF- α en la patogenia de la GNM ya mencionada, su inhibición con etanercept demostró una disminución del TNFR1 sin ninguna mejoría clínica significativa en un estudio piloto de Lionaki et al.²⁰. Los autores concluyen que dicha ineficacia pudo ser producida por una insuficiente inhibición del TNF- α , provocada principalmente por una farmacocinética desconocida en el síndrome nefrótico^{20,34}.

C1q y daño renal

Algo llamativo en nuestro caso es la presencia de depósitos intensos de C1q en los glomérulos.

El C1q es un factor del complemento muy importante para iniciar la activación de la vía clásica. Al unirse la porción Fc de

los inmunocomplejos (principalmente IgG e IgM) con el C1q, se produce un cambio conformacional de la molécula que divide C4 y C2 en sus subfracciones, que, entre otras funciones, estimula la fagocitosis y aumenta la producción de citocinas (TNF- α e IFN- γ)³⁵. A diferencia de la mayoría de las proteínas del complemento, es sintetizada por las células presentadoras de antígenos en vez del hepatocito³⁶.

Los mecanismos por los que se encuentra C1q en las biopsias renales serían: 1) que vaya unido a la porción Fc de las Ig implantadas o de inmunocomplejos circulantes; 2) restos apoptóticos podrían captar C1q facilitando su aclaramiento; 3) el C1q podría unirse a la proteína C reactiva, amiloide o Ig atrapadas en el glomérulo; 4) unión directa del C1q en forma específica con células del parénquima renal; 5) atrapamiento pasivo, y 6) reacción cruzada con antígenos similares al C1q. De este modo se explica que cada vez que estamos frente a una nefropatía con intervención de la vía clásica del complemento se puedan observar depósitos de C1q en la biopsia³⁵.

Sólo cuando los depósitos de C1q son predominantes en la biopsia renal se podría plantear el diagnóstico de nefropatía C1q, con sustratos histológicos tan variables que abarcan desde lesiones proliferativas diversas hasta nefropatías membranosas^{37,38}.

Se ha publicado en la literatura la presencia de estos depósitos en la nefropatía IgM, el LES^{34,35}, en la glomerulopatía del trasplante^{35,36,39-43}, así como en muchas otras entidades tan diferentes como nefroangiosclerosis, nefropatías tubulointersticiales e incluso en dos riñones de donante sin ninguna alteración clínico-analítica (hasta un 19,4% en la serie de biopsias de Vizjak et al.³⁷).

CONCLUSIONES

Por su desarrollo, nuestro caso plantea una posible relación entre daño renal y psoriasis, dada la evolución clínica, como una forma de GNM secundaria, que entra en remisión completa al mismo tiempo que la enfermedad cutánea y reaparece la proteinuria cuando se detectan nuevamente lesiones psoriásicas en la piel. No se puede excluir la participación de la suspensión de los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona en la reaparición de la proteinuria. Además, no es descartable una remisión espontánea de una forma idiopática de GNM. Dada la presencia de C1q también podría tratarse de una forma asociada a LES, pero no cumple criterios clínicos ni analíticos de dicha enfermedad sistémica en 9 años de seguimiento, sabiendo que la nefropatía membranosa puede preceder al LES en años. El diagnóstico de nefropatía C1q es improbable en nuestro caso, al no ser estos depósitos dominantes en la inmunofluorescencia.

Consideramos también la posibilidad de que los depósitos de C1q en esta biopsia sean un testigo de la activi-

dad del complemento como amplificador del daño glomerular.

No se han descrito hasta ahora beneficios terapéuticos directos del etanercept en las GNM, por lo que en este caso podría haber actuado a través del control de la enfermedad primaria.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singh NP, Prakash A, Kubba S, Ganguli A, Singh AK, Sikdar S, et al. Psoriatic nephropathy-does an entity exist? *Ren Fail* 2005;27(1):123-7.
2. Heuvels J, Maximus A, Bosmans JL, Lambert J, De Broe ME. Renal abnormalities in psoriatic patients: a review. *Nephron* 1999;82(1):1-6.
3. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al.; Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2014-22.
4. Zachariae H, Grunnet E, Sogaard H. Accidental kidney biopsies in psoriasis. *Br J Dermatol* 1976;94(6):655-7.
5. Grcevska L, Polenakovič M, Ferluga D, Vizjak A, Stavrić G. Membranous nephropathy with severe tubulointerstitial and vascular changes in a patient with psoriatic arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Nephrol* 1993;39(5):250-3.
6. Kaji T, Tsukada Y, Shimada A, Miyamoto K, Yoshida M, Yano S, et al. Membranous nephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Clin Nephrol* 1994;42(1):63-4.
7. Tani Y, Yamamoto T, Shimazaki K, Kawai K, Nishide K, Abe T. [A case of psoriasis vulgaris associated with nephrotic syndrome histologically overlapping of membranous nephropathy and IgA nephropathy]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1988;77(7):1081-4.
8. Yamaji H, Shikata K, Wada J, Hayashi Y, Ikeda S, Makino H. A case of membranous nephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Nephron* 1998;80(1):111-2.
9. Zadrazil J, Tichý T, Horák P, Nikorjaková I, Zíma P, Krejčí K, et al. IgA nephropathy associated with psoriasis vulgaris: a contribution to the entity of 'psoriatic nephropathy'. *J Nephrol* 2006;19(3):382-6.
10. Cassano N, Vestita M, Panaro M, Carbonara M, Vena GA. Renal function in psoriasis patients. *Eur J Dermatol* 2011;21(2):264-5.
11. Kaftan O, Kaftan B, Toppare MF, Eksioğlu M. Renal involvement in psoriasis. *Dermatology* 1996;192(2):189-90.
12. Piscator M. Early detection of tubular dysfunction. *Kidney Int Suppl* 1991;34:S15-7.
13. Szepietowski JC, Szepietowski T. Is renal function altered in patients with psoriasis vulgaris?-A short review. *J Dermatol* 2000;27(9):569-72.

14. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol* 2011 Apr 20. [Epub ahead of print].
15. Cecchi R, Seghieri G, Gironi A, Tuci F, Giomi A. Relation between urinary albumin excretion and skin involvement in patients with psoriasis. *Dermatology* 1992;185(2):93-5.
16. Ahuja TS, Funtanilla M, de Groot JJ, Velasco A, Badalamenti J, Wilson S. IgA nephropathy in psoriasis. *Am J Nephrol* 1998;18(5):425-9.
17. Guilhou JJ, Clot J, Meynadier J, Lapinski H. Immunological aspects of psoriasis I Immunoglobulins and anti-IgG factors. *Br J Dermatol* 1976;94(5):501-7.
18. Sakemi T, Hayashida R, Ikeda Y, Baba N, Nishihara G, Kohda H. Membranous glomerulonephropathy associated with psoriasis vulgaris. *Nephron* 1996;72(2):351-2.
19. Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):157-67.
20. Lionaki S, Siamopoulos K, Theodorou I, Papadimitraki E, Bertias G, Boumpas D, et al. Inhibition of tumour necrosis factor alpha in idiopathic membranous nephropathy: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2144-50.
21. Neale TJ, Rüger BM, Macaulay H, Dunbar PR, Hasan Q, Bourke A, et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed by glomerular visceral epithelial cells in human membranous nephropathy. *Am J Pathol* 1995;146(6):1444-54.
22. Nakajima M, Kawahara S, Sakagami Y, Takagawa K, Akazawa H, Kamitsuji H, et al. Immunogold labelling of cytokines in glomeruli in children with various renal diseases. *Nephron* 1999;83(2):132-8.
23. Ihm CG, Park JK, Hong SP, Lee TW, Cho BS, Kim MJ. Circulating factors in sera or peripheral blood mononuclear cells in patients with membranous nephropathy or diabetic nephropathy. *J Korean Med Sci* 1997;12(6):539-44.
24. Zhu LJ, Yang X, Yu XQ. Anti-TNF-alpha therapies in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:465898.
25. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1400-6.
26. Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):202.
27. Ferraccioli G. [Biologic therapy with anti-TNFalpha in rheumatoid arthritis]. *Reumatismo* 2005;57(4 Suppl):17-21.
28. Beresford MW. Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Paediatr Drugs* 2011;13(3):161-73.
29. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Slifman N, Lee JH, Siegel JN, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31(10):1955-8.
30. Doulton TW, Tucker B, Reardon J, Velasco N. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 2004;62(3):234-8.
31. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359(9306):579-80.
32. Saint Marcoux B, De Bandt M, CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73(6):710-3.
33. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008;126(1):13-30.
34. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(5 Suppl1):12-8.
35. Wenderfer SE, Swinford RD, Braun MC. C1q nephropathy in the pediatric population: pathology and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2010;25(8):1385-96.
36. Müller W, Hanauske-Abel H, Loos M. Biosynthesis of the first component of complement by human and guinea pig peritoneal macrophages: evidence for an independent production of the C1 subunits. *J Immunol* 1978;121(4):1578-84.
37. Vizjak A, Ferluga D, Rozic M, Hvala A, Lindic J, Levart TK, et al. Pathology, clinical presentations, and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(11):2237-44.
38. Davenport A, Maciver AG, Mackenzie JC. C1q nephropathy: do C1q deposits have any prognostic significance in the nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(5):391-6.
39. Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, Lanewala A, Hashmi S, Akhter F. Clinicopathologic characteristics and steroid response of IgM nephropathy in children presenting with idiopathic nephrotic syndrome. *APMIS* 2011;119(3):180-6.
40. Kazi JI, Mubarak M, Malik SS. Clinicopathologic study of IgM nephropathy in children presenting with idiopathic nephrotic syndrome in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2010;60(10):878-9.
41. Meyer OC, Nicaise-Roland P, Cadoudal N, Grootenboer-Mignot S, Palazzo E, Hayem G, et al. Anti-C1q antibodies antedate patent active glomerulonephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):R87.
42. Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Regenass S, Frémeaux-Bacchi V, et al. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(11):3115-21.
43. Yabu JM, Higgins JP, Chen G, Sequeira F, Busque S, Tyan DB. C1q-fixing human leukocyte antigen antibodies are specific for predicting transplant glomerulopathy and late graft failure after kidney transplantation. *Transplantation* 2011;91(3):342-7.