

Glomerulopatía colapsante secundaria a infección por SARS-CoV-2.

Collapsing glomerulopathy secondary to SARS-CoV-2 infection.

Max Caballero-Linares¹, Julia Sumire-Umeres², Carlo Espino-Graña³

Caballero-Linares M, Sumire-Umeres J y Espino-Graña C. Glomerulopatía colapsante secundaria a infección por SARS-CoV-2. Rev Soc Peru Med Interna. 2022;35(2): 59-63. <https://doi.org/10.36393/spmi.v35i2.667>

RESUMEN.

Varón de 36 años con antecedente de neumonía moderada por SARS-CoV-2 tres meses antes, presentó Síndrome nefrótico con compromiso de la función renal, donde el diagnóstico histopatológico fue compatible con glomerulopatía colapsante y, en la microscopía electrónica del tejido renal, dio resultado positivo para el anticuerpo contra la nucleocápside del SARS-COV-2 MA5-35943. Refractario al tratamiento con prednisona, se logró la remisión de la proteinuria cuando se le trató con tacrolimus.

Se enfatiza que la infección por SARS-CoV-2 puede generar compromiso renal por diferentes mecanismos patológicos. Palabras claves: síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda, glomerulopatía, SARS-CoV-2, COVID-19, prednisona, tacrolimus.

ABSTRACT

A 36-year-old male with a history of moderate SARS-CoV-2 pneumonia three months earlier presented nephrotic syndrome with compromised renal function, where the histopathological diagnosis was compatible with collapsing glomerulopathy and, in electron microscopy of renal tissue, tested positive for the antibody against the nucleocapsid of SARS-COV-2 MA5-35943. Refractory to treatment with prednisone, remission of proteinuria was achieved when treated with tacrolimus. It is emphasized that SARS-CoV-2 infection can generate renal involvement by different pathological mechanisms.

Keywords: nephrotic syndrome, acute renal failure, glomerulopathy, SARS-CoV-2, COVID-19, prednisone, tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2, un coronavirus responsable de 191 281 182 infectados en el mundo y 4 112 538 de fallecidos a julio del 2021, donde la región de las Américas representó 39% del total de casos confirmados y 48% del total de defunciones.¹ Aunque los pulmones son los órganos más afectados, el

compromiso renal es frecuente, evidenciando proteinuria, hematuria o falla renal en 75,5% de pacientes con COVID-19 e influye en su mortalidad, aumentándola hasta el 11,2%. Además, la proteinuria y falla renal se hacen más frecuentes a medida que la neumonía COVID es más severa.^{2,3}

Varios mecanismos estarían involucrados en el daño renal, por acción directa del virus contra el tejido renal o indirectamente por liberación de mediadores inflamatorios como las citoquinas, activación de complemento o hipercoagulabilidad y trombosis.⁴

Se reporta el caso de un paciente con proteinuria y falla renal atribuidos a una podocitopatía en un paciente con el antecedente de haber tenido neumonía moderada por COVID-19.

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud, Bellavista, Callao, Perú.

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud, Lima, Perú..

³ Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud, Bellavista, Callao, Perú.



PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 36 años, que tres meses antes fue hospitalizado en una clínica privada por neumonía moderada, con tomografía de tórax con hallazgos sugestivos de neumonía atípica de probable etiología viral, categoría CO-RADS 5, y estudio de hisopado nasofaríngeo con PCR-RT positivo para SARS-CoV-2. Estuvo hospitalizado por dos semanas, con requerimiento de oxígeno, no necesitó ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos, evolucionó favorablemente y fue dado de alta sin complicaciones.

Dos semanas después, el paciente acudió con edema en miembros inferiores, progresivo y ascendente, dolor abdominal difuso y reducción de diuresis, presentó hiporexia, náuseas y vómitos, motivos por los cuales acudió al Servicio de Emergencia. El examen físico evidenció un paciente en anasarca; peso 98,5 kg, presión arterial 153/96 mm Hg, frecuencia cardíaca 95 latidos/min, frecuencia respiratoria 22 excursiones/min. Disminución del murmullo vesicular en la base de hemitórax derecho. Cardiovascular sin alteraciones. Abdomen distendido, algo tenso, leve dolor a la palpación superficial. Neurológico, despierto y orientado, sin signos de focalización.

Mostró los resultados de exámenes realizados de forma particular. Examen de orina: proteínas 3+, cilindros granulados; creatinina 1,82 mg/dl (creatinina basal tres meses 0,73 mg/dl); proteinuria en 24 horas 48,78 gramos; proteínas totales 3,6 gr/dl, albúmina 1,51 gr/dl; serología VIH no reactiva; ANA, ANCAc, ANCAp, antiDNA de doble cadena, negativos; TSH 36 μ UI/ml, T₄ libre 0,96 nmol/L, T₃ libre 1,54 pmol/L.

El paciente fue catalogado como síndrome nefrótico con compromiso de la función renal, falla renal aguda KDIGO 3, hipertensión arterial secundaria e hipotiroidismo primario de reciente diagnóstico.

Luego de admitido el paciente en el Servicio de Medicina Interna, se obtuvo los siguientes resultados: proteínas totales 3,27 gr/dl, albúmina 1,25 gr/dl; colesterol 1 046 mg/dl, LDL-colesterol 890 mg/dl, triglicéridos 536 mg/dl; dímero D 4,3 mg/dl. proteinuria en 24h 13,94 gr con 600 cc de diuresis. Serología para VIH, hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), sífilis, virus Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) y HTLV I - II no reactivos. Anticuerpos ANA, ANCA c, ANCA p, ENA y antiDNA de doble cadena negativos. Complemento C3 normal. Autoanticuerpos antimicrosomal y antitiroglobulina negativos. Bence Jones en orina negativa. Ecografía renal: ambos riñones de tamaño conservado.

Se evidenció mayor compromiso de la función renal, con creatinina 2,84 mg/dl y diuresis en 24 horas de 560 cc. Cuatro días después, creatinina en 3,14 mg/dl, con 650 cc de diuresis. Ante evidente sobrecarga hídrica y baja diuresis fue evaluado por el Servicio Nefrología que indicó hemodiálisis.

A su ingreso, el paciente fue tratado con diurético y albúmina endovenosa, antihipertensivo, trombo profilaxis, estatinas y hormona tiroidea. La anasarca y mayor uremia requirieron hemodiálisis previa a la biopsia renal, a la vez

que se completó el estudio de causas de proteinuria. A los 10 días, se realizó la biopsia renal, sin complicaciones y se inició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg.

Diagnóstico histopatológico: se evaluaron tres fragmentos de tejido renal, con 59 glomérulos, varios de ellos con colapso segmentario de capilares, hipertrofia e hiperplasia de podocitos, ninguno globalmente esclerosado.

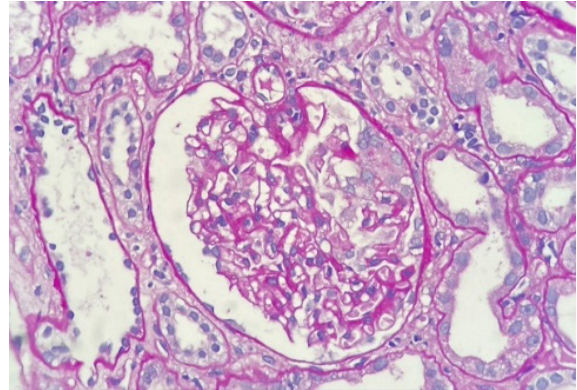


Figura 1. Tinción PAS. Glomérulo con colapso segmentario de capilares, hipertrofia e hiperplasia de podocitos.

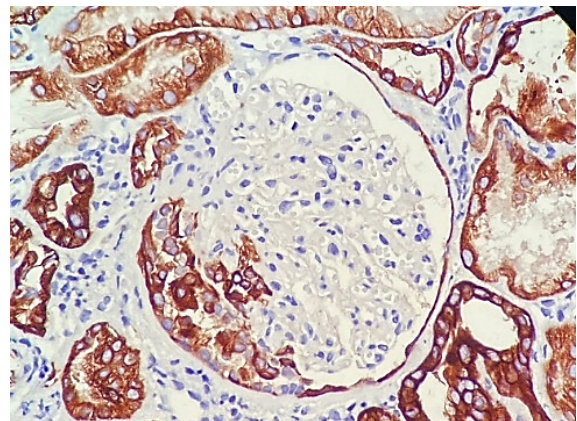


Figura 2. Pseudorecurrence. Expresión de panqueratina en podocitos, al igual que en el epitelio tubular, que hace de control interno (cromógeno: marrón).

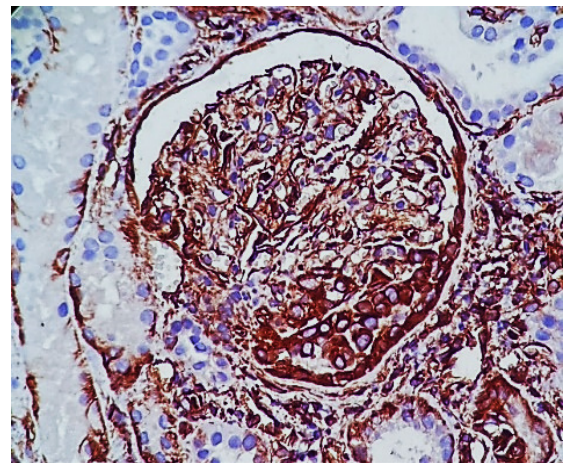


Figura 3. Pseudorecurrence. Vimentina con expresión en los podocitos.

La inmunofluorescencia para IgG, IgM, IgA y C3 fue negativa. En la microscopía electrónica no se evidenció partículas virales, pero sí el borramiento difuso de los procesos pedicelares. El estudio con FISH es negativo, lo cual no confirma ni niega la presencia del virus en el tejido. Para hacer el diagnóstico de la glomerulopatía colapsante basta un glomérulo que tenga colapso de capilares con hiperplasia e hipertrofia de podocitos. La inmunohistoquímica corrobora la dediferenciación del podocito que ha perdido la expresión del podocito del adulto para expresar marcadores propios de la etapa fetal. La glomerulopatía colapsante forma parte del grupo de podocitopatías, caracterizada desde el punto de vista histológico por el colapso de las luces de capilares y la hipertrofia e hiperplasia de podocitos “pseudo crecientes” (Figuras 1-3). Esta glomerulopatía parece ser la consecuencia de la “dediferenciación del fenotipo de los podocitos”, los cuales expresan marcadores fetales; así tenemos que WT1, que se expresa durante la glomerulogénesis, vuelve a expresarse en la colapsante, y es el factor de transcripción que inhibe la proliferación celular (Figura 4), lo cual se refuerza con la expresión del Ki 67, un factor de proliferación celular (Figura 5). La expresión de panqueratina confirma que las células que proliferan son podocitos, que expresan además vimentina (Figura 2).

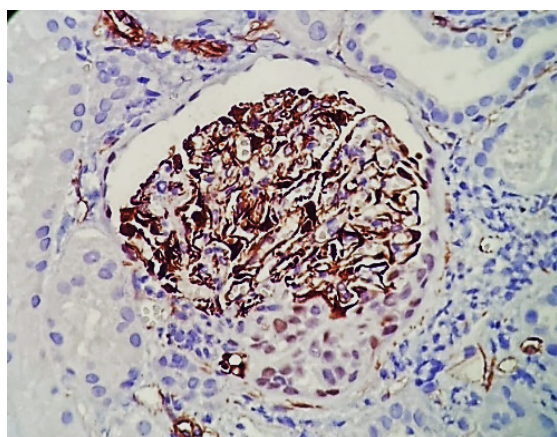


Figura 4. Pseudocreciente. WT1 tinción nuclear en podocitos.

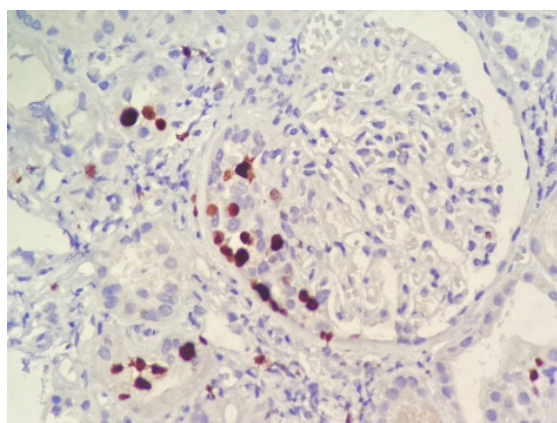


Figura 5. Pseudocreciente. Expresión de Ki 67 en los núcleos de los podocitos.

Tabla 1. Valores de creatinina y proteinuria de 24 horas en glomerulonefritis colapsante.

Tiempo de tratamiento (semanas)	Creatinina (mg/dl)	Proteinuria (g/24h)
Hospitalización	1,82	48,3
Hemodiálisis + ultrafiltración	2,80	
Biopsia renal	3,20	13,9
Inicio de tratamiento con prednisona 1mg/kg/día		
2	1,30	3,40
4	0,75	7,06
6	0,69	6,20
10	0,86	5,60
Inicio de tratamiento con tacrolimus (5-8 ng/dl en sangre)		
5	0,81	2,27
10	0,94	1,24
18	0,65	0,71
27	0,81	0,51

Diagnóstico: Glomerulopatía colapsante. Injuria renal aguda.

La muestra fue enviada al Departamento de Patología de la University Health Network, Canadá, y en el tejido renal dio resultado positivo para el anticuerpo contra la nucleocápside del SARS-COV-2 MA5-35943.

Tras inicio de hemodiálisis con ultrafiltrado, diurético en infusión más albumina humana endovenosa y corticoterapia (prednisona 1 mg/kg), se evidenció una disminución progresiva de azoados, proteinuria y peso, además mejoría de diuresis. Previo al alta, con dos semanas de tratamiento con prednisona, se obtuvieron los siguientes resultados: creatinina 1,33 mg/dl, proteinuria en 3,4 gr/24h, con diuresis de 2 300 cc, peso al alta 78 kg. Salió de alta con diurético vía oral, antihipertensivo, estatina y hormona tiroidea.

Durante las siguientes semanas, el paciente cursó asintomático, con mejoría de la función renal, pero persistencia de proteinuria en rango nefrótico. A las diez semanas de tratamiento, proteinuria en 5,69gr/24h y creatinina en 0,86mg/dl, por lo que se decidió suspender la prednisona e iniciar tacrolimus a 0,06mg/kg/día buscando niveles en sangre de 5 a 8 ng/dl.

El tratamiento con tacrolimus fue bien tolerado, no se presentaron complicaciones y el paciente ha continuado asintomático y, lo más importante, ha presentado remisión completa de la proteinuria. El paciente se encuentra en buen estado general y se plantea continuar con tacrolimus hasta completar un año de tratamiento.

La evolución de los resultados del tratamiento con prednisona y tacrolimus se muestran en la tabla 1.

DISCUSIÓN

COVID-19 es una enfermedad emergente causada por el SARS CoV 2, su presentación clínica varía desde ser asintomático o tener síntomas similares a un resfrío común



a manifestaciones de una neumonía severa. Los pulmones son los órganos principalmente comprometidos, pero puede estar afectados el tracto gastro intestinal, hígado, corazón, sangre o riñones.⁵ El síndrome de distrés respiratorio agudo y la falla multiorgánica asociados a un síndrome de liberación aguda de citoquinas son los responsables de la mayoría de las muertes.⁶

Las manifestaciones renales están presentes en más del 75% de pacientes con COVID-19, presentando algún grado de proteinuria, hematuria o falla renal; además, el compromiso renal adicional estaría asociado a un aumento en la mortalidad.^{2,3} En la patología renal post mortem, 42 pacientes con COVID-19 revelaron una injuria tubular aguda como lesión predominante en la microscopia de luz, la microscopia electrónica y la inmunofluorescencia no fueron relevantes y la hibridización in situ para SARS-CoV-2 no mostró positividad definitiva, hallazgos que van a favor que el mecanismo de daño del virus también es indirecto.⁷

El caso que presentamos tuvo un único antecedente importante: infección por SARS-CoV-2 tres meses antes de haber sido admitido al hospital, presentó síndrome nefrótico con compromiso de la función renal, donde el diagnóstico histopatológico fue compatible con glomerulopatía colapsante. Se desconoce exactamente cuál es el mecanismo por el cual esta infección produce compromiso de la función renal, pero se plantean las siguientes hipótesis: daño viral directo de los podocitos, hipovolemia por inestabilidad hemodinámica, trastorno de hipercoagulabilidad con microtrombosis, tormenta de citocinas, activación del complemento y alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{4,8}

Larsen et al⁹, Peleg et al¹⁰ y Kissling et al¹¹ reportaron independientemente tres casos de glomerulopatía colapsante asociada a COVID-19, los cuales presentaron falla renal aguda, proteinuria severa e hipoalbuminemia; dos de ellos presentaron la falla renal aguda durante el proceso respiratorio moderado; y, el otro presentó la falla renal una semana después de la resolución del cuadro respiratorio. A pesar de la mejoría de neumonía COVID, la falla renal no mejoró y los dos pacientes necesitaron diálisis. Estos hallazgos sugieren que la evolución renal es independiente de la evolución pulmonar. En la histología se encontró una glomerulopatía colapsante severa, injuria tubular, borramiento difuso de podocitos e inclusiones túbulo-reticulares endoteliales. En el paciente reportado por Kissling¹¹ se encontraron partículas virales en el citoplasma del podocito en la microscopia electrónica; en los otros dos casos, la hibridización in situ no demostró el ARN viral ni se encontraron inclusiones virales en la microscopia electrónica.

En nuestro caso, el paciente presentó una falla renal aguda que requirió diálisis, con proteinuria e hipoalbuminemia severas, la microscopia fue compatible con una glomerulopatía colapsante, aunque no se encontraron partículas virales en la microscopia electrónica, esto es posible como ocurrió en los casos antes descritos, pero si se

encontró positividad del anticuerpo contra la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Por otro lado, el descubrimiento de las variantes G1 y G2 de la apolipoproteína L1 (APOL1) podría dar una explicación que ayude al entendimiento de la glomerulopatía colapsante, estas variantes serían responsables de la carga de enfermedad renal no diabética y de la progresión a enfermedad renal crónica terminal en afrodescendientes.¹² En un estudio de seis pacientes afrodescendientes con COVID y síndrome nefrótico, todos ellos tuvieron falla renal y la biopsia renal mostró una glomerulopatía colapsante. Los seis pacientes tuvieron un genotipo de riesgo para la APOL1.¹³

Kudose et. al reportaron una serie de hallazgos en biopsias renales de pacientes con infección por SARS-CoV-2 más compromiso de la función renal asociado a proteinuria en rango nefrótico, donde se evidenció como principal hallazgo una glomerulopatía colapsante y enfermedad de cambios mínimos, ambas asociadas a la mutación del gen APOL1, entre otros patrones histológicos.⁸

Shetty et al publicaron los casos de seis pacientes con proteinuria y COVID-19, todos ellos con podocitopatía importante e inclusiones túbulo-reticulares, y tres con glomerulopatía colapsante en la biopsia renal. La podocitopatía en todos los casos sugiere, para el autor, el tropismo del virus por el podocito. Además, todos los pacientes eran afrodescendientes, tres de ellos portaban la mutación del gen APOL1. Se resalta también que todos los casos tuvieron un compromiso renal serio, con afectación respiratoria leve a moderada.¹⁴

En conclusión, las manifestaciones renales de la COVID-19 son frecuentes, la presentación de falla renal y proteinuria severa están más asociadas a una glomerulopatía colapsante, donde el mecanismo de daño está relacionado a la liberación de citoquinas más que a la acción directa del virus y la presencia de la variante de genotipo G1 y G2 de la APOL1 que constituyen mayor riesgo de mala evolución de la enfermedad renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus (COVID-19). 22 de julio del 2021. URL disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-22-julio-2021>
2. Pei G., Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia, *JASN*. 2020 Jun;31(6):1157-1165
3. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):356.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
5. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-1062
6. Liu B, Li M, Zhou Z. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020:102452
7. Santoriello D, Khairallah P, Bomback A, Xu K, Kudose S, Batal I, Barasch J. Postmortem kidney pathology findings in patients with

- COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep;31(9):2158-2167.
8. Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(9):1959-1968.
 9. Larsen C, Bourne T, Wilsoo J, Saqqa O, Sharshir M. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int Rep*. 2020 Apr 9;5(6):935-939.
 10. Peleg Y, Kudose S, D'Agati VD, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney International Reports*. 2020 Apr 28;5(6):940-945.
 11. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney International*. 2020 Jul;98(1): 228-231.
 12. Freedman BI, Kopp JB, Langefeld CD et al. The apolipoprotein L1 (APOL1) gene and nondiabetic nephropathy in African Americans. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 1422-1426.
 13. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. Collapsing glomerulopathy associated with COVID-19 and APOL1 high-risk genotype. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug;31(8):1688-1695.
 14. Shetty A, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, et al. COVID-19-associated glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Jan;32(1):33-40. doi: 10.1681/ASN.2020060804. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33214201; PMCID: PMC7894674.

CORRESPONDENCIA:

Carlo André Espino-Graña,
carloespino27@gmail.com

Fecha de recepción: 25-02-2022.

Fecha de aceptación: 16-03-2022.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.

Financiamiento: por los autores.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES: concepción y recolección de información: Carlo André Espino-Graña y Max Caballero-Linares. Redacción y aprobación final del texto: Max Caballero-Linares, Julia Sumire-Umeres y Carlo André Espino-Graña.