

Síndrome nefrótico, cuando se van agotando las alternativas terapéuticas

María Herrero Goñi^{1,2}, Ana Vinuesa Jaca^{1,2}, Leire Gondra Sangroniz^{1,2,3}, Mireia Aguirre Meñica^{1,2}

1. Sección de Nefrología Infantil, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya.

2. IIS Biocruces Bizkaia.

3. Universidad del País Vasco.

RESUMEN

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía primaria más frecuente en pediatría, siendo idiopático en el 90 % de los casos entre 2 y 12 años. La evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento es muy variable. Abarca desde niños que no presentan recaídas hasta los que desarrollarán un SN con recaídas frecuentes (SNRF) o corticodependencia (SNCD), que requieren administración de múltiples inmunosupresores para mantener la remisión.

Se presenta el caso clínico de una paciente de 10 años con un SNRF y SNCD que precisa múltiples inmunosupresores para el control de su enfermedad.

La paciente debuta a los 23 meses de edad con respuesta parcial a corticoesteroides a dosis altas (60 mg/m²/hora). La biopsia renal muestra una enfermedad por cambios mínimos. Recibe tratamiento oral secuencial con ciclosporina y ciclosporina asociada a micofenolato mofetilo, a pesar de lo cual sufre recaídas frecuentes. Dada la necesidad de tratamiento corticoideo a dosis altas e inmunosupresión intensa, se administra rituximab a los 6 años de edad. La paciente responde adecuadamente permitiendo la desescalada de la inmunosupresión, pero reiniciando recaídas frecuentes a los pocos meses. Recibe en total 3 ciclos de rituximab (6 dosis de 375 mg/m²) con adecuada respuesta inicial (duración 6-9 meses) y sin presentar efectos secundarios adversos.

El uso de rituximab es una alternativa terapéutica en el SNCD. Sin embargo, actualmente no existe un consenso claro sobre el número de dosis que se deben administrar, por lo que es necesario sopesar sus efectos secundarios frente a los efectos adversos de otros inmunosupresores y la evolución propia del SN. Cada día surgen más alternativas terapéuticas cuyo efecto aún está por determinar.

Palabras clave:

Síndrome nefrótico, rituximab, síndrome nefrótico corticodependiente, síndrome nefrótico recaídas frecuentes.

Correspondencia:

Email: MARIA.HERREROGONI@osakidetza.eus
Recibido: 6/4/21. Aceptado: 28/4/21

CASO CLÍNICO

Niña de 10 años remitida a los 6 años desde otro centro hospitalario por un síndrome nefrótico corticodependiente a dosis altas (SNCD) y recaídas frecuentes (SNRF) (tabla I)^{1,2,3}. Debutó a los 23 meses de edad con un síndrome nefrótico (SN) clínico y bioquímico (edemas generalizados, albúmina 1,4 g/dl, proteinuria 33 mg/mg de creatinina), precisando albumina endovenosa y furosemina para manejo de edemas, con una respuesta tardía a corticoterapia a 60 mg/m²/día y negativización de la proteinuria a las 7 semanas.

En relación con los antecedentes personales, destaca una dermatitis atópica, por lo que recibe tratamiento con emolientes y corticoides tópicos sin otros antecedentes de interés.

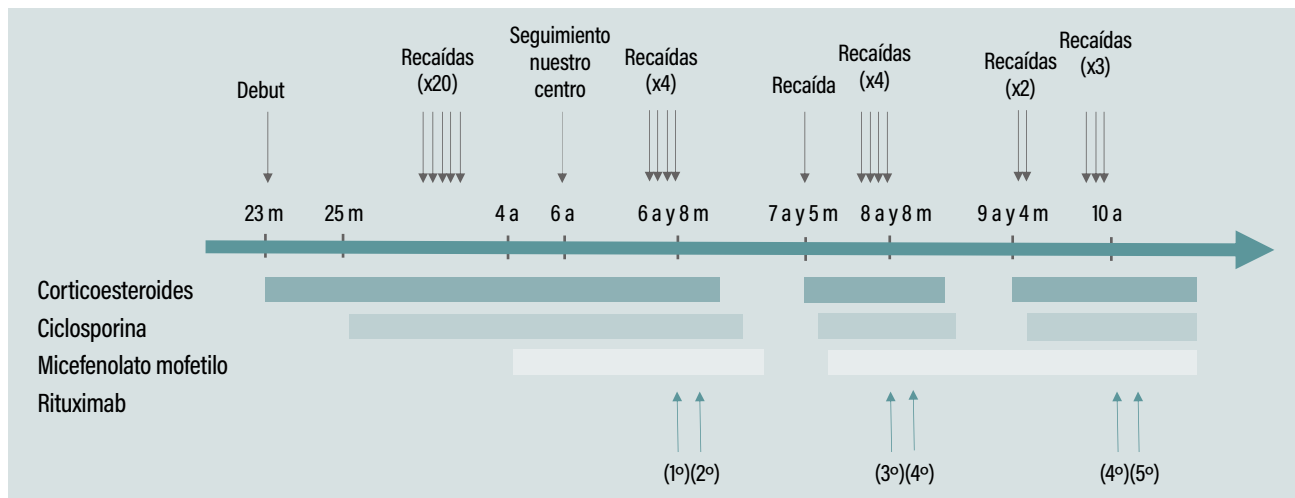
En su centro de origen se comportó desde el diagnóstico como SNCD/SNRF, por lo que inició ciclosporina oral (5 mg/kg/día) a los 3 meses del debut y se añadió micofenolato mofetilo (500 mg/12 h) a los 2 años. A los 6 meses del diagnóstico se realizó biopsia renal, que es compatible con glomerulonefritis por cambios mínimos y estudio genético inicial de los genes *NPHS2* y *WT1* sin encontrarse mutaciones. No recibió bolos de corticoesteroides en ningún momento. Durante el seguimiento mostró una adherencia terapéutica intermitente con cumplimiento variable de los horarios de los inmunosupresores.

En la primera consulta en nuestro centro presentaba un brote de SN. Recibía tratamiento con corticoesteroides 50 mg/m²/día, ciclosporina 5 mg/kg/día (niveles de 90 ng/ml), micofenolato mofetilo (500 mg/m²/12 h) y enalapril (0,06 mg/kg/día), con adherencia terapéutica intermitente (figura I).

Tabla I. Definiciones del síndrome de nefrótico en la infancia. Adaptado de las guías KDIGO 2012.

CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN
Síndrome nefrótico	Edemas, índice pr/cr ≥ 2000 mg/g (≥ 200 mg/mmol) o $\geq 3+$ proteinuria en tira de orina reactiva, hipoalbuminemia $\leq 2,5$ g/dl (≤ 25 g/l).
Remisión completa	Índice de pr/cr < 200 mg/g (< 20 mg/mmol) or $< 1+$ proteinuria en la tira reactiva de orina durante 3 días consecutivos.
Remisión parcial	Reducción de la proteinuria de ≥ 50 % respecto al valor inicial o índice de proteína/creatinina 200-2000 mg/g (20-200 mg/mmol).
Ausencia de remisión	Cuando no se consigue una disminución de la proteinuria de ≥ 50 % respecto al valor inicial o cuando persiste un índice de pr/cr > 2000 mg/g (> 20 mg/mmol).
Respuesta inicial	Remisión completa en las primeras 4 semanas del tratamiento con corticoide.
Ausencia de respuesta inicial/resistencia a corticoesteroides	Ausencia de respuesta completa tras 8 semanas de corticoterapia.
Recaída	Índice pr/cr ≥ 2000 mg/g (≥ 200 mg/mmol) o $\geq 3+$ proteinuria en la tira reactiva de orina durante 3 días consecutivos.
SN con recaídas infrecuentes	Una recaída en los primeros 6 meses tras la respuesta inicial, o 1-3 recaídas en 1 año en cualquier momento evolutivo.
SN con recaídas frecuentes	≥ 2 recaídas en 6 meses tras la respuesta inicial, o ≥ 4 recaídas en 1 año en cualquier momento evolutivo.
SN corticodependiente	≥ 2 recaídas durante el tratamiento con prednisona, o recaída en las primeras 2 semanas tras la supresión de corticoides.
SN corticodependiente a dosis altas	Dependencia a corticoides a dosis mayor de 0,5 mg/kg/48 h.
SN corticorresistente tardío	Tras una de las recaídas no existe remisión, habiendo sido corticosensible en su manifestación inicial.

Figura I. Representación gráfica de los tratamientos prescritos a lo largo de la evolución.



Inicialmente se adecuó el tratamiento con ajuste de horarios, se aumentó prednisona a 60 mg/m²/día y ciclosporina para conseguir niveles elevados (5,7 mg/kg/día): 230-240 ng/ml. Además, se repitió estudio de SN secundario con complemento, celiacúa, serologías y estudio de inmunidad, incluyendo autoinmunidad, inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias que fueron normales. Cabe destacar que se detectó una hipogammaglobulinemia en probable relación con el SN, con adecuada formación de anticuerpos medida por la respuesta a la vacuna de toxoide tetánico y neumococo. Se solicitó valoración oftalmológica y densitometría ósea por haber recibido corticoterapia prolongada que fueron normales. Asimismo, se amplió estudio genético, descartándose la presencia de variantes patogénicas en otros genes asociados a SN.

Con esta modificación del tratamiento, negativizó la proteinuria en 1 semana y se intentó descenso de la corticoterapia a 40 mg/m²/48 h sin éxito, realizando una recaída clínica y bioquímica. Dada la corticodependencia a dosis altas y las recaídas frecuentes a pesar de los tratamientos referidos, se decidió de forma consensuada con la familia, tras valorar riesgos y beneficios y previa firma de consentimiento informado por uso fuera de ficha técnica, la administración de rituximab a los 4 años del debut (6 años y 8 meses de edad)⁴⁻¹¹. Puesto que puede provocar una depleción de células B, antes de su administración realizamos cuantificación de linfocitos B CD19 en sangre periférica, que fueron normales para la edad de la paciente (figura II), y también se realizó cribado de virus hepatitis B por el riesgo de reactivación con el tratamiento.

Una vez conseguida la remisión con corticoterapia, se administraron 2 dosis de rituximab (375 mg/m²) espaciadas por una semana, con posterior retirada total y progresiva de prednisona, ciclosporina y micofenolato. Nueve meses después de recibir el primer ciclo de rituximab, y coincidiendo con la normalización de las poblaciones

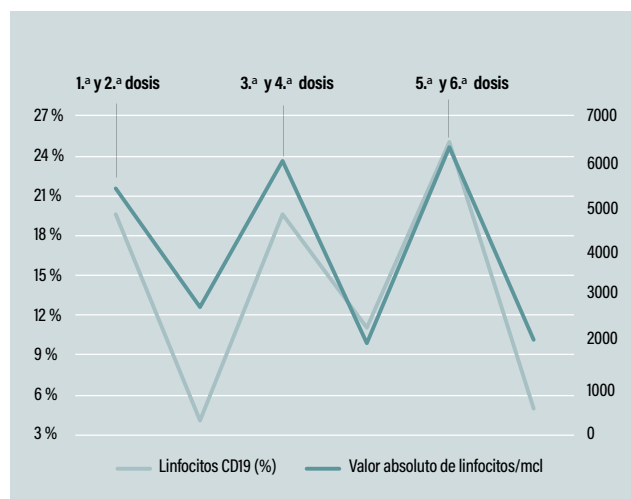
linfoides B CD19, la paciente sufrió una recaída clínica con respuesta parcial a corticoterapia que precisó reintroducción de la ciclosporina (4,5 mg/kg/día). No se reinició enalapril en ese momento por mala tolerancia clínica previa. Presentó múltiples recaídas, algunas en contexto de infecciones virales, volviéndose a comportar en este momento como un SNCD/SNRF con corticodependencia inicial a dosis bajas que se transforma en dependencia a dosis altas en pocos meses³. Se monitorizaron los niveles de ciclosporina y se constató que se mantenían cifras superiores a 150 ng/ml. Dada la evolución clínica, se añadió micofenolato (600 mg/m²/12 h).

Dos años después de haber recibido las 2 primeras dosis de rituximab y estando con los 2 inmunosupresores y corticoesteroides a 60 mg/m²/día, se administró segundo ciclo de rituximab (tercera y cuarta dosis separadas por una semana a 375 mg/m²). En esta ocasión, tras el rituximab se realizó un descenso progresivo de prednisona y ciclosporina hasta suspenderlos, manteniendo el micofenolato mofetilo. Como en el ciclo anterior, coincidiendo con la remisión, la paciente experimentó una depleción total de linfocitos B CD19 a la semana (figura II).

Tras 6 meses, y como en la ocasión previa, coincidiendo con el incremento de los linfocitos B en sangre periférica, inició recaídas frecuentes, por lo que se recuperó de forma escalonada el tratamiento anterior con corticoesteroides (60 mg/m²/día), dosis elevadas de ciclosporina (niveles de hasta 250 ng/ml) y se aumentó el micofenolato (1000 mg/m²/12 h), comportándose de nuevo como un SNCD/SNRF.

A los dos años del segundo ciclo, se administraron la quinta y sexta dosis de rituximab, con respuesta completa en una semana (figura I). En la actualidad, 5 semanas tras la administración del tercer ciclo de rituximab, la paciente está en pauta descendente de corticoterapia y ciclosporina sin haber presentado brotes.

Figura II. Representación de los valores de linfocitos absolutos y de linfocitos CD19 en sangre previos y posteriores a la administración de rituximab.



DISCUSIÓN

El SNRF y SNCD son susceptibles de tratamiento con agentes inmunosupresores como ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, ciclosporina, tacrolimus y levamisol, entre otros^{1,2}. Sin embargo, no son desdeñables los efectos secundarios que estos provocan. El efecto adverso más importante del tacrolimus y la ciclosporina es la nefrotoxicidad, que puede conducir a una enfermedad renal crónica, siendo por ello deseable no mantenerlos durante más de 24 meses. En este sentido, nuestra paciente mantiene un filtrado glomerular normal a pesar de haber recibido de forma interrumpida ambos tratamientos durante años; frecuentemente, descontinuar este tratamiento suele conllevar recaídas del SN y requerir de terapia con corticoesteroides².

En nuestra paciente, el SN ha sido tan agresivo que ha recibido tratamiento inmunosupresor a dosis altas y

durante largos períodos de tiempo. Es la necesidad de mantenimiento de corticoesteroides a 60 mg/m²/día, a pesar de inmunosupresión, lo que hace valorar la administración de rituximab. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que ha demostrado ser eficaz para prolongar la remisión en pacientes corticodependientes y/o dependientes de anticalcineuríticos, al tiempo que permite reducir el uso de otros agentes inmunosupresores. Sopesamos de manera activa su administración en esta paciente debido a los efectos adversos graves descritos, la incertidumbre con respecto a su óptima dosificación y la eficacia a largo plazo⁴⁻¹¹.

Las reacciones relacionadas con la perfusión ocurren generalmente dentro de los primeros 30 a 120 minutos de exposición y van desde una erupción cutánea hasta la anafilaxia. La paciente presentó en una ocasión un exantema cutáneo que se solventó con la interrupción del tratamiento, que pudo retomar a menor velocidad de infusión sin incidencias. No obstante, en reacciones graves puede ser necesaria la suspensión definitiva. El rituximab se relaciona con hipogammaglobulinemia, que puede ser mantenida y condicionar infecciones de repetición. Sin embargo, en nuestro caso, la hipogammaglobulinemia previa que presentaba, a pesar de ser un riesgo añadido a la inmunosupresión causada por el rituximab, no produjo infecciones graves^{10,11}. Tuvo leucopenia puntual (valor mínimo leucocitos, 4400/mcl; linfocitos, 2100/mcl) y recibió intermitentemente profilaxis antibiótica con trimetropin-sulfametoxazol.

Por otro lado, no se ha establecido la dosificación óptima, intervalo de administración ni dosis máxima para rituximab en niños. Clásicamente se ha puesto un límite de 4 dosis que ha sido franqueado por muchos grupos de trabajo (reportadas más de 10 dosis) cuando han manejado pacientes tan complicados como la que presentamos¹¹. De igual modo, se desconoce qué pacientes responderán a la administración de rituximab y durante cuánto tiempo, o si el incremento de linfocitos B puede predecir la aparición de nuevos brotes. Esto supone un reto a la hora de ofrecer este tratamiento, ya que ni siquiera en el mismo paciente se puede predecir que vaya a tener la misma respuesta con dosis repetidas⁴⁻¹¹.

Para tratar de establecer cuál es la dosis de rituximab más eficaz y el papel de la terapia inmunosupresora de mantenimiento, se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo internacional en niños con SNCD/SNRF complicado¹². La dosis de rituximab recibida se clasificó en baja (375 mg/m²), intermedia (750 mg/m²) y alta (1125-1500 mg/m²), y además los pacientes fueron divididos en función de si recibieron o no tratamiento inmunosupresor de mantenimiento posterior. Los resultados mostraron que, sin inmunosupresión de mantenimiento, la dosis baja de rituximab se relacionaba con un período libre de recaídas más corto (8,5 meses) respecto a las dosis intermedias y altas (12,7 y 14,3 meses respectivamente). Sin embargo, con el empleo de inmunosupresores, el período libre de recaídas con dosis bajas de rituximab (14

meses) fue similar a las dosis intermedias y altas (10,9 y 12 meses respectivamente). De esta manera, los autores concluyen que tanto la dosis de rituximab como la inmunosupresión de mantenimiento influyen en los resultados del tratamiento. Según lo mencionado, esta paciente se mantuvo con micofenolato mofetilo tras el segundo y tercer ciclo de rituximab. No obstante, hasta ahora ha repetido el mismo patrón de respuesta y recaída tras la administración del rituximab, estando libre de enfermedad durante 9 y 6 meses tras el primer ciclo (en el que se retiró la inmunosupresión de mantenimiento) y segundo ciclos respectivamente (momento en que se mantuvo con micofenolato mofetilo tras el rituximab). En nuestra opinión, de acuerdo con la literatura publicada, si recae post-rituximab, es necesario mantener tratamiento inmunosupresor con el fin de evitar nuevas recaídas.

Recientemente se han publicado otras alternativas terapéuticas que ofrecen la posibilidad de tratar a pacientes que no responden a los tratamientos inmunosupresores clásicos^{1,13-19}. Entre ellos, un nuevo agente bloqueante del CD20 como el ofatumumab¹³⁻¹⁶. Se valoró activamente la posibilidad de administración en vez del tercer ciclo; sin embargo, parece más relegado a pacientes con resistencia o hipersensibilidad a rituximab, que no es el caso de nuestra paciente.

Se valoró la realización de una LDL-aféresis, utilizada en casos de SN corticorresistente refractario con dislipemia grave, pero se desestimó debido a que clínicamente se ha comportando durante todo el seguimiento como un SNCD/SNRF.

Aunque no podemos predecir cuál será el comportamiento del SN de esta paciente tras el tercer ciclo de rituximab, es posible que, por el curso que ha presentado a lo largo de la evolución, vaya a experimentar nuevas recaídas y precise nuevamente terapia inmunosupresora a dosis altas.

Nos planteamos en este momento si debería recibir un cuarto ciclo de rituximab o intentar nuevas terapias, como ofatumumab, o incluso nuevos anticuerpos monoclonales, aún con escasa evidencia en pediatría y contemplados en el SN corticorresistente, como abatacept/belatacept, abadimumab o fresolimumab¹. Recientemente se ha publicado también la utilización de una estrategia global anticélulas B combinando obinutuzumab (anti-CD20 de segunda generación) con daratumumab (anti-CD38 contra células plasmáticas) como posible opción terapéutica en el SNCD de difícil tratamiento^{18, 19}.

Conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):747-761. doi:10.1007/s00467-020-04476-9.
2. Kemper, M.J., Valentin, L. & van Husen, M. Difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome: established drugs, open questions and future options. *Pediatr Nephrol* 33, 1641-1649 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3780-7>.
3. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl* 2, 139-274.
4. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4:CD002290.
5. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher M, Maisin A, Couderc A, Niel O, Baudouin V, Deschenes G. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 253 – 259.
6. Iijima K, Sako M, Nozu K (2017) Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol* 21:193–202. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1313-5>
7. Iijima K, Sako M, Nozu K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384:1273.
8. Kamei K, Ogura M, Sato M, Sako M, Iijima K, Ito S. Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 89 – 95.
9. Kim JH, Park E, Hyun HS, Cho MH, Ahn YH, Choi HJ, Kang HG, Ha I-S, Cheong HI. Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 36: 257–263
10. Sellier-Leclerc A-L, Baudouin V, Kwon T, Macher M-A, Guérin V, Lapillonne H, Deschênes G, Ulinski T. Rituximab in steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood—follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1083–1089
11. Takahashi, T., Okamoto, T., Sato, Y. et al. Periodically repeated rituximab administrations in children with refractory nephrotic syndrome: 2-year multicenter observational study. *Pediatr Nephrol* 34, 87–96 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4063-7>.
12. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int.* 2020;97(2):393-401.
13. Vivarelli, M., Colucci, M., Bonanni, A. et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol* 32, 181–184 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3498-y>.
14. Wang CS, Liverman RS, Garro R, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):835-841. doi:10.1007/s00467-017-3621-8.
15. Ravani, P., Pisani, I., Bodria, M. et al. Low-dose ofatumumab for multidrug-resistant nephrotic syndrome in children: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 35, 997–1003 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04481-y>.
16. Ravani P, Bonanni A, Ghiggeri GM. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open* 2017;7:e013319. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013319.
17. Raina, R., Krishnappa, V. An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 34, 1655–1669 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4061-9>.
18. Dossier C, Prim B, Moreau C, Kwon T, Maisin A, Nathanson S, De Gennes C, Barsotti K, Bourrassi A, Hogan J, Deschênes G. A global antiB cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021 May;36(5):1175-1182. doi: 10.1007/s00467-020-04811-0. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33118048; PMCID: PMC7594934.
19. Klomjit N, Fervenza FC, Zand L. Successful Treatment of Patients With Refractory PLA2R-Associated Membranous Nephropathy With Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2020 Dec;76(6):883-888. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.444. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311405.