

ESTUDIO GLOSEN DE GLOMERULONEFRITIS ANTI-MBG ATÍPICA

I. INTRODUCCIÓN:

La enfermedad de Goodpasture (o por anticuerpos anti- membrana basal glomerular o anti-MBG) es una vasculitis rara que habitualmente cursa con insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar en un 40% de los casos.

Habitualmente se diagnostica mediante la presencia de autoanticuerpos anti- MBG y unos hallazgos histológicos típicos en la biopsia renal. La presencia de reacción extracapilar con semilunas y necrosis se observa en el 90% de casos, y es definitiva la inmunofluorescencia en la que se observan depósitos lineares de IgG definiendo la MBG (1).

Estos autoanticuerpos circulantes, causantes de la enfermedad, están dirigidos contra el dominio no colagenoso-1 (NC1) de las cadenas α 3-5 del colágeno tipo IV presente en las membranas basales glomerulares y alveolares (2). El test convencional de ELISA para anticuerpos anti-MBG puede dar falsos negativos hasta en un 5% de los casos (3). Esto puede ser debido a diferentes motivos: I) la sensibilidad del test, especialmente para anticuerpos de baja afinidad, II) los anticuerpos sean de otro subtipo o clase de inmunoglobulina diferente a la que se detecta en el ELISA (IgA o IgG4) (4,5), III) los anticuerpos hayan desaparecido de la sangre anteriormente a la resolución de la enfermedad, IV) sea “efecto del sustrato” por el que los anticuerpos presentes reaccionarían frente a otro epítipo no detectado en el test convencional.

La *enfermedad anti-MBG atípica* se diagnostica en pacientes con ausencia de autoanticuerpos séricos y que, sin embargo, tienen la inmunofluorescencia típica lineal en la biopsia renal. Además, estos casos suelen características histológicas algo diferentes a la enfermedad “típica” como la proliferación endocapilar y morfología mesangioproliferativa y/o membranoproliferativa con o sin semilunas. Algunas de las variantes descritas en este grupo son casos sin afectación pulmonar y autoanticuerpos IgG4, superpuesta a una GN membranosa PLA2R negativa, en relación a nuevas inmunoterapias; o también clásicamente los doble positivos ANCA y anti-MBG y la nefritis post-TR en pacientes con enfermedad de Alport (7-9).

En la literatura existen únicamente dos series descriptivas a nivel clínico- patológico de esta enfermedad, la primera en 2015 por Nasr H. (10) et al en la que presentaban 20 casos y la segunda en 2018 con 17 pacientes de origen chino (11).

Dada la escasez de información de esta entidad, en este estudio nos proponemos recoger y analizar los casos de nuestro país, así como las características histológicas de los mismos a través del grupo GLOSEN.

BIBLIOGRAFÍA:

1. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jul 7;12(7):1162-1172.
2. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, Wieslander J, Kashtan C, Borza DB, Neilson EG *et al*: Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010, 363(4):343-354.
3. Glassock RJ. Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J*. 2016 Oct;9(5):653-6.
4. Qu Z, Cui Z, Liu G, Zhao M hui. The distribution of IgG subclass deposition on renal tissues from patients with anti-glomerular basement membrane disease. *BMC Immunol*. 2013;14(1):2-9.
5. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, Selga D, Mölne J, Wieslander J, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):289-93.
6. Henderson SR, Salama AD. Diagnostic and management challenges in Goodpasture's (anti-glomerular basement membrane) disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):196-202.
7. Jasna Bacalja et al. IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease. A case report. *Revista Nefrología* Vol. 38. Núm. 3. Mayo - Junio 2018, 247-346
8. Clatworthy MR *et al*. *Anti-Glomerular Basement Membrane Disease after Alemtuzumab*. *N Engl J Med* 2008; 359:768-769

9. Xiao-yu Jia et al. The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014 Apr;85(4):945-52.
10. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, Schraith DF, Herrera Hernandez L, Fidler ME, Sethi S, Leung N, Fervenza FC, Cornell LD. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerularbasement membrane nephritis. *Kidney Int.* 2016 Apr;89(4):897-908. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.001.
11. Dandan Liang et al. Clinicopathological features and outcome of antibody-negative anti-glomerular basement membrane disease. *J Clin Pathol.* 2019 Jan;72(1):31-37.

II. OBJETIVOS:

Primario:

Describir las características clínico- patológicas de los pacientes diagnosticados con enfermedad anti-MBG atípica

Secundarios:

- Analizar la evolución clínica de estos pacientes en cuanto a supervivencia del paciente y renal.
- Establecer los patrones histológicos presentes en estos casos.
- Estudiar la presencia de patologías asociadas (mieloma, gammapatías monoclonales, otras glomerulonefritis) y de su posible relación fisiopatológica.
- Analizar la eficacia de los tratamientos inmunosupresores en estos casos.

III. DISEÑO ESTUDIO: estudio retrospectivo observacional, promovido desde el servicio de Nefrología del CHN, en el que se recogerán casos de pacientes que cumplan los criterios de inclusión procedentes de los hospitales españoles que colaboran con el grupo de enfermedades glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN).

Dado que es una enfermedad rara se espera recoger una serie limitada de número de casos (dos series previas descritas de 17 y 20 pacientes).

El nefrólogo responsable de cada paciente pasará el consentimiento informado adjunto. Se analizarán los datos clínicos y anatomopatológicos descritos en la hoja de recogida de datos adjunta.

IV. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes diagnosticados mediante biopsia renal de enfermedad anti-MBG por inmunofluorescencia lineal inmunoglobulinas (IgG, IgA) y estudio anticuerpos anti-MBG por ELISA negativo.

V. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes con enfermedad anti-MBG típica.

V. VARIABLES A ESTUDIO:

Se adjunta en tabla de recogida de datos.

Se trata fundamentalmente de datos procedentes de la historia clínica del paciente: demográficos (edad, sexo, presencia de hipertensión o antecedentes de fumador por ejemplo), analíticos (de sangre y orina) y hallazgos de la biopsia renal diagnóstica para la enfermedad estudiada.

VI. CONFIDENCIALIDAD Y MODO DE RECOGIDA DE DATOS:

Cada paciente será identificado con el nombre de su centro originario seguido de un número.

La base de datos y el análisis de los mismos será llevada a cabo en nuestro centro y no será compartida con los demás centros colaboradores del grupo GLOSEN.

La confidencialidad de los datos personales obtenidos estará amparada, respetando en todo momento lo establecido por la legislación aplicable, básicamente Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), la Ley 41/2002 reguladora de la Autonomía del Paciente y de los Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Sanitaria y la Ley 14/1986 General de Sanidad.

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos.