

# Nefropatía membranosa asociada a enfermedad injerto contra el huésped en trasplante alogénico de médula ósea tratada con éxito con rituximab: Reporte de caso.

Jorge Oswaldo Quinchuela Hidalgo [ID](#)<sup>1</sup>, Ricardo Fabián Mosquera Cordero [ID](#)<sup>1</sup>, Karla Valeria Arcentales [ID](#)<sup>1</sup>, Genesis Amada Velastegui Muñoz [ID](#)<sup>1</sup>, Nicolás Felipe Larrea Parra [ID](#)<sup>1</sup>, Verónica Piedad Remache Otañez [ID](#)<sup>2</sup>.

1. Servicio de Nefrología, Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, SOLCA, Núcleo de Quito, Ecuador.
2. Centro de Patología, Vpropath Anatomía Patológica, Quito, Ecuador.

## Resumen

**Recibido:** Junio 1, 2024.  
**Aceptado:** Agosto 29, 2024.  
**Publicado:** Agosto 31, 2024.  
**Editor:** Dr. Franklin Mora Bravo.


### Como citar:

Quinchuela J, Mosquera R, Arcentales K, Velastegui G, Larrea N, Remache V. Nefropatía membranosa asociada a enfermedad injerto contra el huésped en trasplante alogénico de médula ósea tratada con éxito con rituximab: Reporte de caso. REV SEN 2024;12(2):183-188.

DOI: <http://doi.org/10.56867/90>

Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplantes.

ISSN-L: 2953-6448

 Copyright 2024, Jorge Quinchuela, Ricardo Mosquera, Karla Arcentales, Genesis Velastegui, Nicolás Larrea, Verónica Remache. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution, citing the source and the original author for non-commercial purposes.

**Introducción:** La incidencia de enfermedades renales en pacientes que han recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas es relativamente bajo. Sin embargo, el síndrome nefrótico ocurre en algunos pacientes y la nefropatía membranosa es la causa más común.

**Caso clínico:** Mujer de 58 años, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica tratada con nilotinib. Fue sometida a trasplante alogénico de médula ósea relacionado HLA compatible 100%. A los 6 meses post-trasplante medular desarrolla la enfermedad injerto contra huésped afectando la boca y las glándulas salivales. Recibió tacrolimus en dosis terapéuticas. Sin mejoría desarrolla síndrome nefrótico y anasarca.

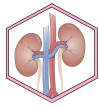
**Taller diagnóstico:** Creatinina sérica 0.64 mg/dl, albúmina 3.58 gr/dl, colesterol 689 mg/dl, Anticuerpos antinucleares positivos. C3 y C4 normales, ANCA C, P y Anti DNA negativos, serologías virales de hepatitis B, C y HIV negativas, proteinuria en orina de 24 horas 4.9 g, sedimento de orina: micro hematuria eumórfica (20-30 hematíes/campo). La biopsia renal fue concluyente glomerulopatía membranosa. Se solicitó tinción con PLA2R (receptor tipo M de la fosfolipasa A2) el cual fue positivo.

**Evolución:** Recibió prednisona oral a 1 mg/kg/día por dos semanas, sin remisión. Se añadió Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> /Semana por 4 dosis. El síndrome nefrótico mejoró gradualmente hasta su resolución completa después del tratamiento sin ningún signo de recaída de la leucemia mieloide crónica.

### Palabras clave:

Nefropatía membranosa, Trasplante de células madre hematopoyéticas, Enfermedad injerto contra el huésped.

\* Autor de correspondencia



# Membranous nephropathy associated with graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation successfully treated with rituximab: A case report.

## Abstract

**Introduction:** The incidence of renal disease in patients who have received a hematopoietic stem cell transplant is relatively low. However, nephrotic syndrome occurs in some patients, and membranous nephropathy is the most common cause.

**Clinical case:** A 58-year-old woman diagnosed with chronic myeloid leukemia was treated with nilotinib. She underwent an allogeneic bone marrow transplant with 100% HLA compatibility. Six months after the bone marrow transplant, she developed graft-versus-host disease affecting the mouth and salivary glands. She received tacrolimus at therapeutic doses. Without improvement, she developed nephrotic syndrome and anasarca.

**Diagnostic workshop:** Serum creatinine 0.64 mg/dl, albumin 3.58 gr/dl, cholesterol 689 mg/dl, positive antinuclear antibodies. C3 and C4 were standard, ANCA C, P, and Anti DNA were negative, viral serologies for hepatitis B, C, and HIV were negative, 24-hour urine proteinuria was 4.9 g, urine sediment: eumorphic micro hematuria (20-30 red blood cells/field). Renal biopsy was conclusive of membranous glomerulopathy. PLA2R staining (phospholipase A2 receptor type M) was requested, which was positive.

**Evolution:** The patient received oral prednisone at 1 mg/kg/day for two weeks without remission. Four doses of rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/week were added. The nephrotic syndrome gradually improved until it wholly resolved after treatment without any sign of relapse of chronic myeloid leukemia.

## Keywords:

Membranous nephropathy, Hematopoietic stem cell transplantation, Graft versus host disease.

La incidencia de enfermedades renales en pacientes que han recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas es relativamente bajo. Sin embargo, el síndrome nefrótico ocurre en algunos pacientes y la nefropatía membranosa es la causa más común. La nefropatía membranosa se ha clasificado en dos tipos: idiopática cuando no hay una enfermedad subyacente, y la secundaria cuando se asocia a una enfermedad sistémica causal. Esta nefropatía puede desarrollarse en asociación con la enfermedad injerto contra el huésped y se considera como secundaria. El 20% de los pacientes no responde a terapia estándar y puede progresar a enfermedad renal terminal. Debido a que la monoterapia con glucocorticoides generalmente no es eficaz en nefropatía membranosa primaria, se considera como alternativa terapéutica el uso de rituximab en función de la evidencia publicada actualmente basada en informe de casos [1, 2].

## Caso clínico

### Resumen del caso

Paciente femenina de 58 años de edad con diagnóstico de leucemia mieloide crónica tratada con nilotinib como primera línea. Fue sometida a trasplante alogénico de médula ósea relacionado (hermano) con HLA compatible 100%. A los 6 meses post-trasplante medular desarrolla la enfermedad injerto contra huésped afectando la boca y las glándulas salivales por lo que se calificó de EICH-oral. Recibió tacrolimus en dosis terapéuticas.

### Evolución

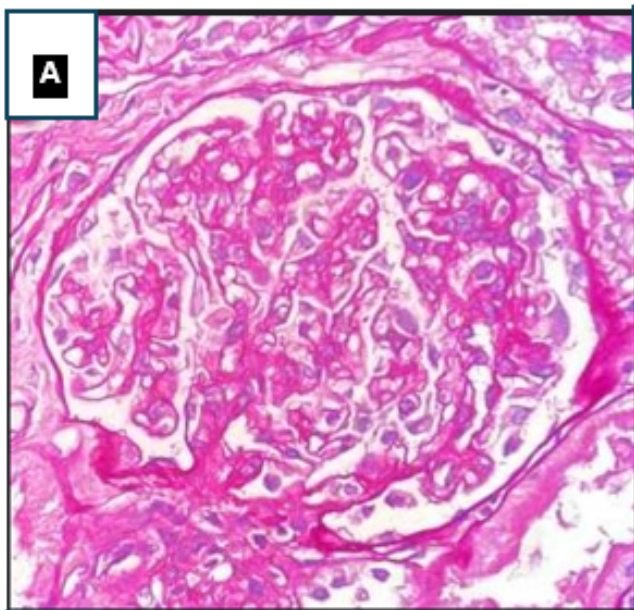
La paciente fue ingresada por el desarrollo de síndrome nefrótico con edema generalizado y en la última semana presentó anasarca. En el

ingreso se realizaron los siguientes estudios de laboratorio: creatinina sérica 0.64 mg/dl, albúmina 3.58 gdl, colesterol 689 mg/dl, triglicéridos 295 mg/dl, Anticuerpos antinucleares positivos, C3 y C4 normales, ANCA C, P y Anti DNA negativos, serologías virales de hepatitis B, C y HIV negativas, proteinuria en orina de 24 horas 4.9 g, sedimento de orina: micro hematuria eumórfica (20-30 hematíes/campo) sin acantocitos, cilindros ni cristales.

### Patología renal

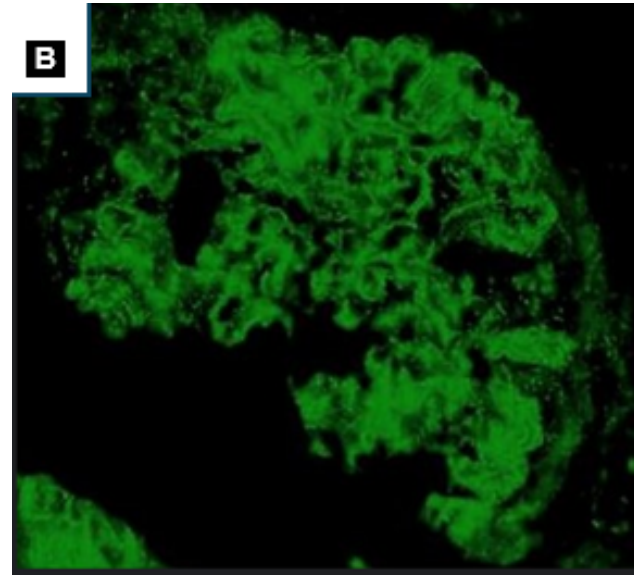
La biopsia renal mostró en la microscopía óptica: 7 glomérulos, sin esclerosis global ni segmentaria, todos con engrosamiento global y difuso de las membranas basales glomerulares, con defectos de llenado y espículas, celularidad mesangial conservada, sin hiper celularidad endocapilar ni lesiones extracapilares. Los túbulos con atrofia entre 15-20%. El intersticio mostró focos de fibrosis entre 15-20%. La inmunofluorescencia directa evidenció: IgG con depósitos granulares finos en membrana basal glomerular y focal mesangio; C3, Kappa y Lambda con depósitos granulares finos en membrana basal glomerular; IgA, IgM y C1q negativos. Se solicitó tinción con PLA2R (receptor tipo M de la fosfolipasa A2) el cual fue positivo ([Figura 1](#), [Figura 2](#), [Figura 3](#)).

**Figura 1.** Tinción de PAS.



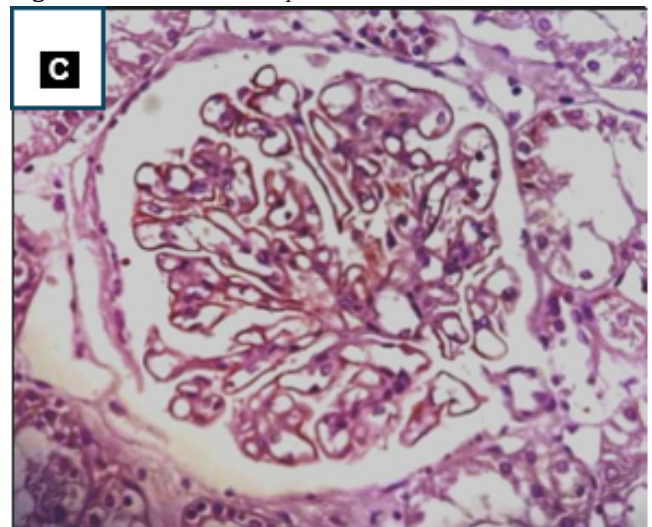
Engrosamiento basal y difuso de membranas basales y glomerulares.

**Figura 2.** Inmunofluorescencia para Inmunoglobulina G.



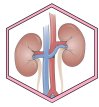
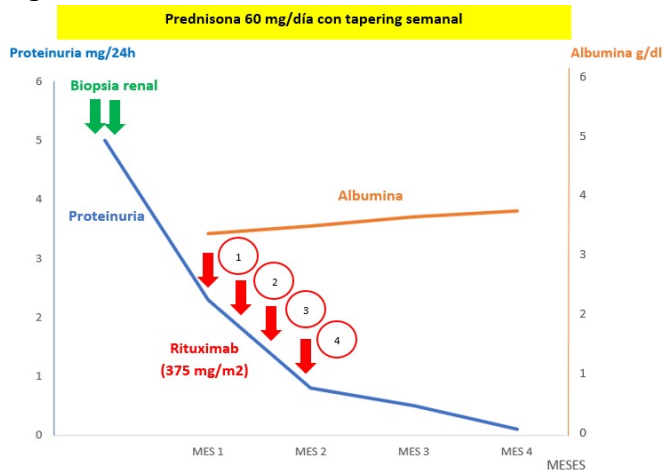
Depósitos granulares finos de inmunoglobulina G +++/+++ en membrana basal glomerular.

**Figura 3.** Tinción PLAR 2 positivo.



### Tratamiento

Inicialmente la paciente recibió prednisona oral a 1 mg/kg/día por dos semanas, sin remisión. Se añadió Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> /Semana por 4 dosis ([Figura 4](#) y [Tabla 1](#)). El síndrome nefrótico mejoró gradualmente hasta su resolución completa después del tratamiento sin ningún signo de recaída de la leucemia mieloide crónica. Los niveles de proteínas en orina y albúmina sérica se han mantenido menores a 1 g/día y mayor a 3 g/dl respectivamente durante los 6 meses del período de seguimiento.

**Figura 4.** Evolución con uso de Rituximab.**Tabla 1.** Evolución en proteinuria y albúmina sérica.

Tiempo	Proteinuria	Albúmina sérica
Mes 1	2.3 g/24 horas	3.42 g/dL
Mes 2	0.8 g/24 horas	-
Mes 3	-	3.71 g/dL
Mes 4	0.1 g/24 horas	3.8 g/dL

## Discusión

Una de las causas más importantes del síndrome nefrótico en la población con trasplante autólogo de células hematopoyéticas es la enfermedad injerto contra el huésped, la cual está relacionada con la suspensión o la reducción de la dosis de inmunosupresores [3, 4].

La nefropatía membranosa es la causa más común del síndrome nefrótico en el paciente oncológico, y representa aproximadamente dos tercios de los pacientes afectados, seguida de la enfermedad por cambios mínimos [5, 6]. Aunque el mecanismo patogénico preciso que subyace a la nefropatía membranosa asociada a la enfermedad injerto contra el huésped sigue sin estar claro, recientemente se identificó a la protocadherina FAT1 como el antígeno objetivo principal, con menos frecuencia se producen asociadas a PLA2R y NELL1. Y por otro lado, se considera que las células B aloreactivas que producen anticuerpos con antígenos en órganos o tejidos, juegan un papel importante.

En la nefropatía membranosa primaria, la terapia exclusiva con corticoides no es eficiente, por lo tanto se ha usado el Rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra las células B como una opción terapéutica razonable [7-9]. En nefropatía membranosa secundaria hay muy pocos casos reportados asociados a enfermedad injerto contra el huésped tratados con rituximab [9, 10]. En el presente caso clínico la respuesta al uso del anticuerpo monoclonal.

Aunque se necesitan más estudios para comprender completamente los mecanismos involucrados, se plantea que el rituximab podría mejorar el síndrome nefrótico en pacientes con enfermedad injerto contra huésped a través de los siguientes mecanismos:

Reducción de la actividad humoral: al disminuir la cantidad de células B, disminuye la producción de anticuerpos, esto modula la respuesta inmunológica en la enfermedad injerto contra huésped. Es importante considerar que aunque existen reportes aislados como el presentado en este reporte que sugieren un beneficio potencial del rituximab en esta población, la evidencia aún es limitada y se necesitan más investigaciones para confirmar su eficacia y seguridad. El tratamiento con rituximab debe ser individualizado y considerado en conjunto con otros factores, como la gravedad de la enfermedad, los posibles efectos secundarios, la respuesta y combinación con otros tratamientos y los posibles efectos secundarios.

## Conclusiones

En este estudio de caso, se presenta a una paciente que, tras un trasplante de médula ósea y el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH), desarrolló nefropatía membranosa. El tratamiento con rituximab demostró ser eficaz en el manejo de esta complicación renal, logrando una mejoría significativa de los marcadores clínicos y una evolución favorable de la enfermedad.

## Perspectiva del paciente

Nunca imaginé que después de un trasplante de médula, tendría que enfrentar nuevamente otro desafío tan grande. Cuando me diagnosticaron el síndrome nefrótico, sentí como si el mundo se me viniera encima. La idea de perder mi trasplante de médula y tener que depender de diálisis era abrumadora. Sin embargo, gracias al apoyo de mi equipo médico y mi familia, decidí enfrentar esta nueva batalla con optimismo. El tratamiento con rituximab fue largo y a veces difícil, con algunos efectos secundarios que me causaron molestias. Pero siempre tuve presente que era un paso necesario para recuperar mi salud. Recuerdo sentir una gran emoción cuando los análisis comenzaron a mostrar mejoras y los médicos me confirmaron que estaba respondiendo al tratamiento. Hoy, puedo decir con alegría que he superado esta etapa. Volví a tener una vida normal, puedo disfrutar de las cosas que más amo y estoy profundamente agradecida por la oportunidad de seguir adelante. Este proceso me ha enseñado la importancia de la resiliencia, la esperanza y el valor de la vida. Quiero que otros pacientes sepan que, aunque el camino puede ser difícil, hay esperanza. La medicina avanza a pasos agigantados y existen tratamientos efectivos para muchas enfermedades. Lo más importante es mantener una actitud positiva y confiar en el equipo médico. Mi experiencia me ha demostrado que con el apoyo adecuado y un espíritu luchador, es posible superar cualquier obstáculo".

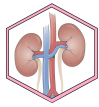
### Abreviaturas

PLA2R: receptor tipo M de la fosfolipasa A2.  
EICH: la enfermedad injerto contra el huésped.  
C3: Complemento 3.

### Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.





## Agradecimientos

No aplica.

## Contribuciones de los autores

Jorge Quinchuela, Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología.

Ricardo Mosquera, Administración del proyecto, Recursos, Software, Supervisión. Karla Arcentales, Validación, Visualización, Redacción – borrador original.

Genesis Velastegui, Redacción – revisión y edición, investigación, metodología.

Nicolás Larrea, Conceptualización, metodología, investigación, Escritura – Borrador original.

Verónica Remache: Conceptualización, metodología, investigación, Escritura – Borrador original, Administración del proyecto, Supervisión, validación, visualización, Escritura – revisión y edición.

## Financiamiento

El estudio fue autofinanciado por los autores.

## Disponibilidad de datos o materiales

No aplica.

## Declaraciones

### Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No aplica para casos clínicos.

### Consentimiento para publicación

Los autores cuentan con el permiso de publicación en forma escrita por parte de la paciente.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Información de los autores

**Verónica Piedad Remache Otañez**, Médico por la Universidad Central del Ecuador (Quito, 2011). Especialista en Anatomía Patológica por la Universidad Central del Ecuador (Quito, 2016). Médica de planta del servicio de Patología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo del Ministerio de Salud Pública, en Quito, Ecuador.

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7883-4580>

## Referencias

1. Sakai T, Uchida T, Iwama S, Sugisaki K, Yamada M, Inamoto Y, Oda T. Chronic Graft-versus-host Disease-associated Membranous Nephropathy Following Bone Marrow Transplantation, Successfully Treated with Rituximab. *Intern Med.* 2023 Jan 15;62(2):269-273. doi: [10.2169/internalmedicine.9655-22](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9655-22). Epub 2022 Jun 21. PMID: [35732451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732451/); PMCID: PMC9908386.
2. Benoit SW, Khandelwal P, Grimley MS. A case of treatment-resistant membranous nephropathy associated with graft versus host disease successfully treated with daratumumab. *Pediatr Transplant.* 2022 Jun;26(4):e14263. doi: [10.1111/ptr.14263](https://doi.org/10.1111/ptr.14263). Epub 2022 Mar 6. PMID: 35249254.
3. Mrabet S, Aicha NB, Abdessayed N, Mokni M, Achour A. Membranous nephropathy succeeding autologous hematopoietic stem cell transplant: a case report. *BMC Nephrol.* 2018 Mar 9;19(1):57. doi: [10.1186/s12882-018-0855-z](https://doi.org/10.1186/s12882-018-0855-z). PMID: 29523091; PMCID: PMC5845168.
4. Roy G, Iordachescu I, Royal V, Lamarche C, Ahmad I, Nadeau-Fredette AC, Laurin LP. Kidney Biopsy Findings Among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With Kidney Injury: A Case Series. *Kidney Med.* 2023 May 16;5(7):100674. doi: [10.1016/j.xkme.2023.100674](https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100674). PMID: 37492111; PMCID: PMC10363560.
5. Byrne-Dugan CJ, Collins AB, Lam AQ, Batal I. Membranous nephropathy as a manifestation of graft-versus-host disease: association with HLA antigen typing, phospholipase A2 receptor, and C4d. *Am J Kidney Dis.* 2014 Dec;64(6):987-93. doi: [10.1053/j.ajkd.2014.09.001](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.001). Epub 2014 Oct 8. PMID: 25304985.
6. Huang X, Qin W, Zhang M, Zheng C, Zeng C, Liu Z. Detection of anti-PLA2R autoantibodies and IgG subclasses in post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy. *Am J Med Sci.* 2013 Jul;346(1):32-7. doi: [10.1097/MAJ.0b013e318267b5cd](https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318267b5cd). PMID: 23103439.
7. Abudayyeh A, Truong LD, Beck LH Jr, Weber DM, Rezvani K, Abdelrahim M. Membranous nephropathy in autologous hematopoietic stem cell transplant: autologous graft-versus-host disease or autoimmunity induction? *Clin Kidney J.* 2015 Aug;8(4):440-4. doi: [10.1093/ckj/sfv036](https://doi.org/10.1093/ckj/sfv036). Epub 2015 Jun 1. PMID: 26251713; PMCID: PMC4515891.
8. Caza TN, Jhaveri KD. Glomerular diseases post-hematopoietic stem cell transplantation: pathologic spectrum and plausible mechanisms. *Clin Kidney J.* 2023 Feb 6;16(6):896-900. doi: [10.1093/ckj/sfad023](https://doi.org/10.1093/ckj/sfad023). PMID: 37261003; PMCID: PMC10229267.
9. Nasr SH, Leung N, Said SM, Alkhateeb HB, Madden BJ, Charlesworth MC, Beck LH Jr, Larsen CP, Sethi S. Membranous Nephropathy With Extensive Tubular Basement Membrane Deposits Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2022 Jun;79(6):904-908. doi: [10.1053/j.ajkd.2021.07.021](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.021). Epub 2021 Sep 8. PMID: 34508832.
10. John EE, Roy S, Devasia AJ, Karuppusami R, Jose N, Mani SSR, Eapen JJ, Yusuf S, Thomas A, Valson AT, David VG, Mathews V, Biju George, Varughese S, Alexander S. Patterns



---

of Renal Dysfunction and Profile of Kidney Biopsies in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Glomerular

Dis. 2023 Mar 14;3(1):98-115. doi: [10.1159/000529699](https://doi.org/10.1159/000529699). PMID: 37064012; PMCID: PMC10098275.

**DOI:** Digital Object Identifier. **PMID:** PubMed Identifier.

---

## Nota del Editor

REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.

---