Hablemos del Síndrome Neurorrenal: nuevas dianas en la Nefropatía Membranosa Primaria. A propósito de un caso.

García Conejo, G.[1], Romera Segorbe, A.M.[1], González López, L.[2], Yuste Domínguez, L.J.[3], Cox Conforme, R.A.[1]

[1]*Servicio de Nefrología. GAI-CR.* [2]*Servicio de Anatomía Patológica. GAI-CR.* [3]*Servicio de Medicina Intensiva. GAI-CR.*

Resumen

Estudios recientes describen la asociación entre algunos casos de Nefropatía Membranosa primaria (NM) y Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC) en paciente con anticuerpos anti contactina-1 (anti-CNTN1). El uso de estos anticuerpos como biomarcador podrían facilitar un diagnóstico precoz, permitiendo un tratamiento específico y la prevención del daño renal adicional. A continuación, presentamos el primer caso de NM asociada a PDCI con anticuerpos anti-CNTN1 positivos, diagnosticado en nuestro servicio.

Recent studies describe an association between some cases of primary membrane nephropathy (NM) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (ICPD) in patients with anti contactin-1 antibodies (anti-CNTN1). The use of these antibodies as a biomarker could facilitate early diagnosis, allowing specific treatment and prevention of additional kidney damage. Below, we present the first case of NM associated with PDCI with positive anti-CNTN1 antibodies, diagnosed in our service.

Palabras clave: Nefropatía Membranosa primaria, Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica, anticuerpos anti-contactina1

Keywords: Primary membranous nephropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, Anticontactin-1 antibodies

1. Introducción

La Nefropatía Membranosa (NM) es una enfermedad glomerular autoinmune producida por autoanticuerpos contra antígenos podocitarios. En la mayoría de los casos, el principal antígeno es el receptor 1 de la fosfolipasa A2 (PLA2R1). Recientemente, se ha establecido una asociación entre algunos casos de Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC) y la NM en pacientes con anticuerpos anti-CNTN1 positivos [1, 2].

A continuación, presentamos el caso de un paciente con NM asociada a PDIC y anticuerpos anti-CNTN1 positivos, su diagnóstico, manejo inicial y evolución. Además, nos planteamos la posibilidad de considerar estos anticuerpos como un marcador precoz de daño renal.

2. Caso Clínico

Varón de 65 años derivado a consultas de Nefrología por molestias abdominales y proteinuria no nefrótica con microhematuria y función renal normal. Como antecedentes, destacan hipotiroidismo tratado e infección pasada por virus de la hepatitis B (VHB). Además, fue diagnosticado de polineuropatía axonal sensitivo-motora tras la segunda dosis de la vacuna para el SARS-COV2, por lo que recibió tratamiento con corticoides consiguiendo remisión parcial de los síntomas.

Ante la sospecha de patología glomerular, se solicitó protocolo inmunológico (incluyendo anticuerpos anti-PLA2R), serologías para VIH y virus hepatotropos y marcadores tumorales, con resultados negativos o normales. La ecografía renal y el TAC de abdomen resultaron anodinos. Se observó un aumento progresivo de la proteinuria hasta rango nefrótico, con síndrome nefrótico clínico y analítico a pesar de optimizar el tratamiento.

Se programó biopsia renal, cuyo informe microscópico describe el estudio de 14 glomérulos con solo uno esclerosado. Todos muestran engrosamiento difuso de membranas basales (Figura 1), con ocasionales imágenes de "spikes"(Figura 2). La inmunofluorescencia directa describe depósitos granulares parietales policlonales de IgG y C3 (Figura 3). Además, se informa de fusión pedicelar extensa y depósitos subepiteliales sin depósitos mesangiales ni subendoteliales al microscopio electrónico, todo ello compatible con NM en estadio II. Los estudios de inmunohistoquímica para anti-PLA2R y trombospondina fueron negativos.

Se contactó con el servicio de Neurología para seguimiento conjunto debido al empeoramiento progresivo del cuadro neurológico, decidiendo su ingreso. Se inició tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas con escasa respuesta, necesitando finalmente siete sesiones de plasmaféresis. Durante el ingreso, se amplió el estudio inmunológico, resultando positivo para anticuerpos anti-CNTN1 en suero a título 1/8100 (IgG totales).

Con el diagnóstico de NM asociada a polineuropatía axonal sensitivo-motora con anticuerpos anti-CNTN1 positivos, se planteó el inicio de tratamiento con Rituximab. Previamente, se administró tratamiento tuberculostático por Mantoux positivo y Tenofovir profiláctico debido a antecedentes de infección por VHB. Desde el punto de vista renal, la evolución clínica y analítica ha sido favorable, con función renal conservada y ausencia de proteinuria tras la última dosis de Rituximab.

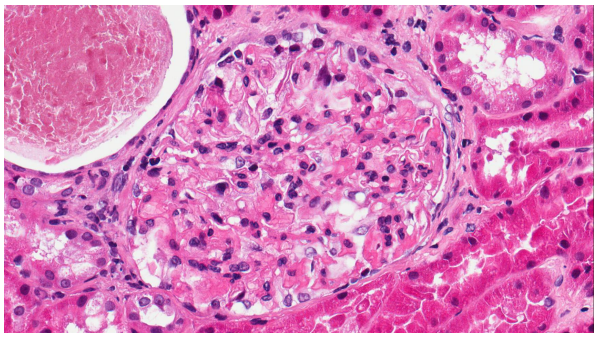

Figura 1: Engrosamiento difuso de membranas basales.

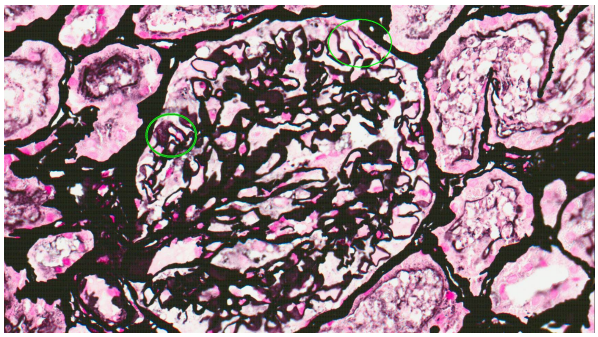

Figura 2: Imágenes de "spikes".

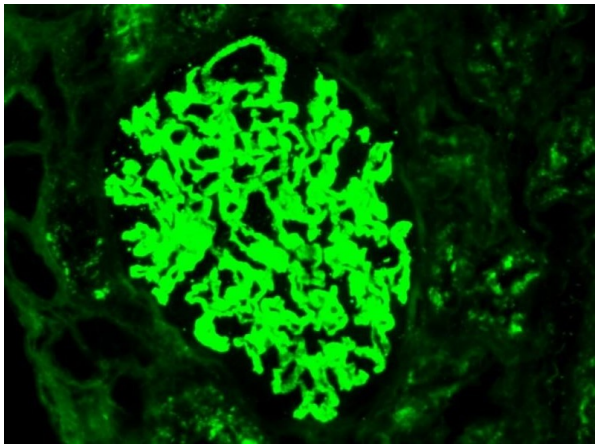

Figura 3: Depósitos granulares parietales policlonales de IgG y C3.

3. Discusión

La NM primaria es una enfermedad glomerular autoinmune causada por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de los podocitos. Hasta en el 80 % de los casos, se detectan anticuerpos IgG4 frente al receptor de fosfolipasa A2. Sin embargo, en el 20 % restante, el agente responsable no está completamente definido [1, 2]. En nuestro paciente, a pesar de la presencia de depósitos de IgG en la membrana glomerular, los anticuerpos anti-PLA2R y trombospondina fueron negativos.

Estudios recientes han revelado una posible asociación entre la NM y la PDIC, una enfermedad autoinmune del sistema nervioso periférico. Ambas entidades podrían compartir un mecanismo patogénico común, dado que los autoanticuerpos

anti-CNTN1, también IgG4, actuarían tanto a nivel axonal como podocitario [3, 4].

En la PDIC, los anticuerpos anti-CNTN1 impiden la interacción entre la proteína axonal CNTN1 y la proteína de unión transglial neurofascina155 (NF155), lo que altera las interacciones axogliales y provoca enlentecimiento de la conducción nerviosa y debilidad muscular. Sin embargo, su papel en la NM no está del todo claro. Algunos autores sugieren que el daño podocitario es ocasionado por el depósito secundario de inmunocomplejos de CNTN1 en el subepitelio de la membrana basal glomerular, mientras que otros sostienen que el anticuerpo anti-CNTN1 se une in situ a la CNTN1, desencadenando un ataque inmunológico directo al riñón [5–7].

Los estudios han mostrado una brecha temporal entre las manifestaciones neurológicas y la aparición del daño renal. Pacientes con manifestaciones neurológicas graves y anticuerpos anti-CNTN1 positivos en plasma suelen presentar NM en estadios tempranos [4, 6]. Nuestro caso sigue esta tendencia: la proteinuria subnefrótica apareció pocos meses después del inicio del cuadro neurológico, mientras que el síndrome nefrótico no se objetivó hasta casi un año después.

En consecuencia, podríamos considerar los anticuerpos anti-CNTN1 como un biomarcador precoz de daño glomerular, justificando el estudio renal temprano en pacientes con PDIC agresiva [6, 7].

4. Conclusión

El uso de anticuerpos anti-CNTN1 como biomarcador para la evaluación renal podría permitir la detección temprana de insuficiencia renal y, en consecuencia, la posibilidad de iniciar un tratamiento específico que prevenga un daño renal avanzado.

5. Bibliografía

Referencias

[1] Le Quintrec M, Teisseyre M, Bec N, Delmont E, et al. Contactin-1 is a novel target antigen in membranous nephropathy associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Kidney Int.* 2021 Dec;100(6):1240-1249. doi:10.1016/j.kint.2021.08.014. PMID: 34600965.

[2] Hashimoto Y, Ogata H, Yamasaki R, Sasaguri T, et al. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy With Concurrent Membranous Nephropathy: An Anti-paranode and Podocyte Protein Antibody Study and Literature Survey. *Front Neurol.* 2018 Nov 27;9:997. doi:10.3389/fneur.2018.00997. PMID: 30538665; PMCID: PMC6277699.

[3] Santoro D, Debiec H, Longhitano E, Torreggiani M, et al. Contactin 1, a Potential New Antigen Target in Membranous Nephropathy: A Case Report. *Am J Kidney Dis.* 2022 Aug;80(2):289-294. doi:10.1053/j.ajkd.2021.08.025. PMID: 34762973.

[4] Tang Y, Liu J, Gao F, Hao H, et al. Jia Z. CIDP/autoimmune nodopathies with nephropathy: a case series study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 May;10(5):706-718. doi:10.1002/acn3.51754. PMID: 36932648; PMCID: PMC10187714.

[5] Taieb G, Le Quintrec M, Pialot A, Szwarc I, et al. "Neuro-renal syndromerelated to anti-contactin-1 antibodies. *Muscle Nerve.* 2019 Mar;59(3):E19-E21. doi:10.1002/mus.26392. PMID: 30488516.

[6] Fehmi J, Davies AJ, Antonelou M, Keddie S, et al. Contactin-1 links autoimmune neuropathy and membranous glomerulonephritis. *PLoS One.* 2023 Mar 9;18(3):e0281156. doi:10.1371/journal.pone.0281156. PMID: 36893151; PMCID: PMC9997925.

[7] Xu Q, Liu S, Zhang P, Wang Z, et al. Characteristics of Anti-Contactin1 Antibody-Associated Autoimmune Nodopathies With Concomitant Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2021 Oct 5;12:759187. doi:10.3389/fimmu.2021.759187. PMID: 34675937; PMCID: PMC8523937.