

REACTIVACIÓN DE GLOMERULONEFRITIS LÚPICA EN ASOCIACIÓN TEMPORAL CON VACUNAS ANTI SARS-CoV-2

LEILA M. MUÑOZ¹, ANA MARÍA BERTOLI¹, DIEGO RIGO², MARCELO SANCHEZ FREYTES¹

¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Nefrología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina

Resumen Debido al alto impacto sanitario que causó el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se procedió al rápido desarrollo e implementación de vacunas en un intento de disminuir su transmisibilidad y las formas graves de la COVID 19. La aprobación de estas vacunas se basó en una adecuada relación riesgo/beneficio, sin embargo, en el año 2021 no disponíamos de sub-estudios en poblaciones especiales; entre ellas, pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Presentamos dos casos de brote de glomerulonefritis lúpica luego de la inmunización contra SARS-CoV-2 dado por el primer componente de Sputnik V y Sinopharm. Ambas pacientes se encontraban en remisión completa con tratamiento de mantenimiento en dosis estables de micofenolato y libre de glucocorticoides. El brote de glomerulonefritis se presentó con aumento de relación proteinuria/creatininuria y anticuerpos anti ADN positivos sin otros hallazgos acompañantes de relevancia. En ambas pacientes se reinició prednisona (20 y 10 mg/día en caso 1 y 2, respectivamente) y se aumentó la dosis de micofenolato (de 1.5 g/día a 2.0 g/día y de 1.08 a 1.44 g/día de micofenolato sódico en caso 1 y 2, respectivamente) con remisión completa del cuadro. Estos casos son de relevancia ya que introducen una posible asociación entre las diferentes plataformas vacunales anti SARS-CoV-2 y reactivación del LES, a la vez de sugerir la necesidad de un control estrecho en el período post-vacunal en esta población de pacientes.

Palabras clave: vacuna SARS-CoV-2, glomerulonefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico

Abstract *Relapse of lupus nephritis in temporal association with anti SARS-CoV-2 vaccination.* During the past two years we have witness a tremendous worldwide health crisis imposed by the coronavirus disease (COVID-19). This situation led to the urgent development and implementation of vaccines in an attempt to decrease not only the SARS-CoV-2 transmissibility but also the severe forms of COVID-19. Although these vaccines were approved based on an adequate benefit-risk ratio, at the moment of their implementation in 2021 we did not have sub-studies in special populations; patients with systemic lupus erythematosus (SLE) among them. We describe two cases of lupus nephritis flare following the immunization against SARS-CoV-2 with the first component of Sputnik V and Sinopharm. Both patients were in complete remission on maintenance therapy with mycophenolate and without glucocorticoids. The flare presented with an increased protein/creatinine ratio in urine and positive anti-DNA antibodies without other relevant accompanying findings. After treatment with prednisone (20 y 10 mg/day in case 1 and 2, respectively) and an increased dose of mycophenolate (from 1.5 g/day to 2.0 g/day and 1.08 to 1.44 g/day of sodic mycophenolate in case 1 y 2, respectively) both patients regained renal remission. These cases are of relevance as they introduce a possible association between the different anti-SARS-CoV-2 vaccine platforms and SLE flares; at the same time to suggest the need for close control in the post vaccination period in this population of patients.

Key words: vaccine, SARS-CoV-2, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus

En los inicios de la pandemia por SARS-CoV-2 hubo alarma e incertidumbre en toda la población, y en especial en los responsables de atención de la salud, debido al limitado conocimiento sobre la infección *per se*, sus probables complicaciones y los recursos para combatirla.

La alta transmisibilidad, la presencia de portadores asintomáticos y la aparición de nuevas variantes han tenido un efecto nocivo y prolongado en la población mundial durante los últimos dos años¹. Consecuentemente, se procedió al desarrollo e implementación de vacunas para contrarrestar el impacto sanitario de esta infección.

La aprobación de estas vacunas se basó en una adecuada relación riesgo/beneficio, sin embargo al momento de su implementación en el año 2021 no se disponía de sub-estudios en poblaciones especiales, entre ellas, pacientes con enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico (LES). Más recientemente,

Recibido: 4-IV-2022

Aceptado: 4-VII-2022

Dirección postal: Leila M. Muñoz, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Oncativo 1248, 5000 Córdoba, Argentina

e-mail: lei1990@outlook.com

un estudio demostró que hasta el 11% de los pacientes con LES presentan brotes de la enfermedad luego de la administración de estas vacunas, de los cuales el 1.3% son graves².

El proceso inflamatorio tanto en LES como en COVID-19 tienen en común la participación de interferón tipo I, entre otras citoquinas, lo que hace sospechar que las respuestas inmunitarias a las vacunas contra el SARS-CoV-2 podrían desencadenar la reactivación de LES en pacientes en estado previo de remisión². A continuación, presentamos dos casos de reactivación de glomerulonefritis (GN) lúpica luego de la administración de vacunas anti SARS-CoV-2.

Caso clínico 1

Mujer de 45 años de edad, con antecedente de LES y síndrome antifosfolípido secundario diagnosticado en el año 2007 con compromiso articular, eritema malar, anemia hemolítica, glomerulonefritis clase IV y tromboembolismo pulmonar. Al momento del diagnóstico la paciente tenía anticuerpos antinucleares (ANA) positivos 1/640 patrón granular fino, anti Ro positivo, anti La positivo, anti ADN positivo 1/40, anti Sm negativo, anti RNP negativo y consumo de complemento.

En su evolución presentó tres brotes de GN con hipertensión arterial y síndrome nefrótico con 6.3 g de proteinuria en 24 horas. Estas recaídas fueron tratadas con tres pulsos de 500 mg metilprednisolona, rituximab y posterior mantenimiento con micofenolato mofetil 2 g/día asociado a hidroxicloroquina 200 mg y dosis descendentes de glucocorticoides. A inicios del año 2021 la paciente se encontraba en remisión, libre de glucocorticoides y en pauta estable de micofenolato mofetil 1.5 g/día e hidroxicloroquina 200 mg/día.

En junio de 2021, recibe la primera dosis de vacuna anti SARS-CoV-2 (Sputnik V), presentando luego de la misma cefalea y artromialgias de 24 horas de duración. A los 20 días de la aplicación de dicha vacuna, se constata proteinuria de 1.2 g/día, sin otras alteraciones en el sedimento urinario. La proteinuria no se acompañó de manifestaciones correspondientes a síndrome nefrótico, ni alteración de la función renal. Los exámenes de laboratorio informaron hemoglobina 12.3 g/dl, hematocrito 36 %, leucocitos 5900/ul, plaquetas 330 000/ul, velocidad de sedimentación globular 7 mm/primer hora, C3 126 mg/dl, C4 32 mg/dl, creatinina 0.57 mg/dl, glucemia 97 mg/dl y anticuerpos anti DNA positivo 1/40. Debido a que la paciente ya había sido sometida a tres biopsias renales en el pasado y a que el brote renal fue leve, se decidió no realizar nueva biopsia renal.

La paciente inició tratamiento con prednisona 20mg/día y se aumentó la dosis de micofenolato mofetil a 2 g/día. A los tres meses, se observó remisión de la proteinuria con una relación proteinuria/creatininuria de 0.15 g/g. Los niveles de IgG contra proteína *spike* del SARS-CoV-2 medidos por electroquimioluminiscencia (Cobas E 411, Roche Diagnostics) resultaron positivos. En febrero 2022, la paciente accedió a colocarse segunda dosis de vacuna anti SARS-CoV-2 producida en una plataforma diferente (vacuna ARN, Comirnaty, BioNTech, Pfizer).

Caso clínico 2

Mujer de 37 años de edad, con antecedentes de hipotiroidismo y LES desde el año 2015, momento en que comenzó con

glomerulonefritis lúpica tipo IV caracterizada por síndrome nefrótico con proteinuria de 6.0 g/día, hematuria, injuria renal aguda con creatinina de 5 mg/dl, consumo de complemento, anti ADN negativo, ANA 1/320 patrón nuclear fino, anti Ro negativo, anti La negativo, anti Sm negativo, anti RNP negativo y anticuerpos antifosfolípidos negativos. Presentó respuesta completa con tres pulsos de 1 g de metilprednisolona, pulsos de ciclofosfamida y posterior mantenimiento con micofenolato mofetil.

En el año 2018 presenta nuevo brote de glomerulonefritis con proteinuria de 0.75 g/día, hematuria y artritis; se aumenta dosis de micofenolato mofetil a 3 g/día con lo que se logra nuevamente remisión clínica (ausencia de proteinuria, artritis) y serológica (anticuerpos anti ADN negativos) del cuadro.

En el año 2021 se encontraba libre de glucocorticoides y en pauta descendente de micofenolato sódico a 1.08 g/día asociado a hidroxicloroquina 200 mg/día. En marzo del mismo año recibe la primera dosis de vacuna anti SARS-CoV-2 (Sinopharm) sin efectos colaterales inmediatos. Al mes de la aplicación, presenta artralgiyas en manos y proteinuria 1.0 g/día, sin otras alteraciones en el sedimento urinario. Al examen de laboratorio presentó hemoglobina 13.1 g/dl, hematocrito 38.7%, leucocitos 6100/ul, plaquetas 249 000/ul, velocidad de sedimentación globular 6 mm/primer hora, proteína C reactiva 1.0 mg/l, glucemia 85 mg/dl, creatinina 0.92mg/dl, anticuerpos anti ADN positivo 1/10, C3 98 mg/dl, C4 16 mg/dl (valor normal \geq 20).

Ante la negativa de la paciente de realizar nueva biopsia renal, se modifica tratamiento aumentando la dosis de micofenolato sódico a 1.44 g/día, reiniciando prednisona 10 mg/día y enalapril 5 mg/día. A los cuatro meses, se encontraba en remisión tanto clínica (relación proteinuria/creatininuria 0.29 g/g) como serológica (anticuerpos anti ADN negativo, normalización de complemento). La paciente decidió no dosar niveles de IgG contra proteína *spike* de SARS-CoV-2 y no completar el esquema de vacunación.

Discusión

Durante la pandemia por SARS-CoV-2 se desarrollaron rápidamente una serie de vacunas dirigidas a mitigar el impacto de la misma a nivel mundial, mostrando una alta eficacia en la prevención de desenlaces severos de la COVID-19, y un adecuado perfil de seguridad.

Dada la urgencia de la implementación de la vacunación contra el SARS-CoV-2, estas plataformas no fueron evaluadas *a priori* en poblaciones especiales, incluyendo las enfermedades reumáticas autoinmunes. Sin embargo, y atendiendo a la mortalidad mayor por COVID-19 en los pacientes con este tipo de enfermedades, el Colegio Americano de Reumatología se expidió tempranamente a favor de las mismas, posición que fue aceptada ampliamente entre la comunidad reumatológica mundial³.

A fines del año 2021, se publicó el primer reporte de *EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX)*, un registro que incluye datos de más de 30 países, en el que se demostró un 4.4% de casos de reactivaciones de la enfermedad reumática de base luego de la vacunación anti SARS-CoV-2, siendo solo en el 0.6% de los casos de tipo grave⁴. Estos brotes se identificaron con mayor frecuencia entre aquellos pacientes con actividad de la enfermedad moderada/

alta al momento de la vacunación. Aunque utilizando una metodología de captura de datos diferente, los Países Bajos reportaron resultados similares, con una proporción del 5% de los pacientes que reactivaron su enfermedad autoinmune reumatológica luego de la vacunación anti SARS-CoV-2⁵. Localmente, el registro de vacunas anti SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR-COVAC) reportó brote de la enfermedad en el 2.1% de la población estudiada⁶.

Los pacientes con LES, por su parte, constituyen una población especial en relación al riesgo de infección por SARS-CoV-2 y su desenlace, en consonancia con las comorbilidades prevalentes y los tratamientos utilizados en estos pacientes. Datos publicados reflejan un mayor riesgo de hospitalización, alcanzando un 50% en algunos registros^{7,8}. Estos datos, junto a la persistencia de la inmunidad generada por la infección alentaron a la posible utilidad de la inmunización activa en el LES⁹.

Al momento, disponemos de reportes sobre LES en que se advirtieron brotes posvacunales de la enfermedad en un 11% de los pacientes estudiados, siendo menos del 2% correspondientes a exacerbaciones graves². De hecho, se publicaron dos casos de recaída de GN lúpica tras la primera dosis de una vacuna anti SARS-CoV-2 basada en ARNm^{10,11} y un caso *de novo* de nefritis lúpica luego de la colocación de vacuna a virus inactivado¹². Estos casos publicados son similares a los nuestros, no solo en lo relacionado a la asociación temporal, ya que las mismas ocurrieron dentro de las 4 a 6 semanas posteriores de la aplicación de la vacuna, sino también en la forma de presentación clínica y en el enfoque terapéutico¹³. Tanto los casos previamente publicados como los nuestros tuvieron tratamiento y control ambulatorios y requerimiento de dosis bajas a moderadas de glucocorticoides. También existen reportes de casos de aparición de otras enfermedades glomerulares, tanto reactivación como *de novo* (esclerosis focal y segmentaria, enfermedad de cambios mínimos, nefropatía por IgA) en asociación con vacunas contra SARS-CoV-2¹⁴.

La inmunogenicidad producida luego de la vacunación anti SARS-CoV-2 en pacientes con LES alcanza el 90%, lo que demuestra que más allá del estado del estado de inmunosupresión que suelen acarrear estos pacientes, tienen capacidad de desarrollar respuesta frente a estas vacunas, lo que confirma que la vacunación anti SARS-CoV-2 está justificada en este grupo de enfermos¹⁵.

Finalmente, cabe mencionar que si bien no se recomienda el dosaje de anticuerpos contra la proteína *spike* de SARS-CoV-2 de rutina, disponer de esta medición en casos particulares como los que se presentan en este reporte, podría ser de utilidad al momento de la toma de decisiones médicas individualizadas.

En conclusión, se informan dos casos de reactivación de GN lúpica en relación temporal con la vacunación anti

SARS-CoV-2. Ambos casos son de relevancia ya que introducen una posible asociación entre las diferentes plataformas vacunales anti SARS-CoV-2 y reactivación del LES; a la vez de sugerir la necesidad de un control estrecho en el período post-vacunal en esta población de pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Corey L, Beyrer C, Cohen M, Michael N, Bedford T, Rolland M. SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression. *N Engl J Med* 2021; 385: 562-6.
2. Tang W, Askanase A, Khalili L, Merrill J. SARS-CoV-2 vaccines in patients with SLE. *Lupus Sci Med* 2021; 8: e000479.
3. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1093-107.
4. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EU-LAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021; 81: 695-709.
5. Boekel L, Kummer L, van Dam Koos PJ, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3: e542-e545.
6. Isnardi CA, Schneeberger EE, Roberts K, et al. Vacunación contra SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas: primer reporte del registro SAR-COVAC. *Rev Arg Reumatol*. 2021; 32 (supl): 55.
7. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, Izadi Z, et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 970-8.
8. Fernandez-Ruiz R, Masson M, Kim MY, et al. Leveraging the United States Epicenter to provide insights on COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 1971-80.
9. Saxena A, Guttman A, Masson M, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody reactivity in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of a multi-racial and multi-ethnic cohort. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: 585-94.
10. Tuschen K, Hinrich Bräsen J, Schmitz J, Vishedyk M, Weidemann A. Relapse of class V lupus nephritis after vaccination with COVID-19 mRNA vaccine. *Kidney Int* 2021; 100: 941-4.
11. Sekar, A. Lupus nephritis flare post Moderna mRNA-1273 coronavirus vaccine. *QJM* 2021; 114: 882-3.
12. Hassanzadeh S, Mubarak M, Akhavan Sepahi M, Nasri H. Exacerbation of an undiagnosed pre-existing lupus nephritis following an inactivated COVID-19 vaccination. *J Nephroarmacol* 2022; 11(1): e02.
13. Klomjit N, Alexander M, Fervenza F, et al. COVID-19 Vaccination and Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 2969-78.
14. Caza TN, Cassol CN, Messias N, et al. Glomerular Disease in Temporal Association with SARS-CoV-2 Vaccination: A Series of 29 Cases. *Kidney* 2021; 2: 1770-80.
15. Felten R, Kawka L, Dubois M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e613-15.