

Glomerulopatía membranosa con proliferación extracapilar

Reporte de un caso de sobreposición con vasculitis ANCA-PR3 positivo

Membranous glomerulopathy with extracapillary proliferation

A case report of overlap with PR3-ANCA-positive vasculitis

ELKIN MANUEL CHAPARRO-FLECHAS, CAMILO ANDRÉS CHAVARRO-GUIO, MAURICIO SANABRIA-ARENAS, RAFAEL ENRIQUE ANDRADE-PÉREZ, JAVIER ENRIQUE CELY-DELGADO. BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA).

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4766>

Resumen

Introducción: la nefropatía membranosa (NM) es la causa más importante del síndrome nefrótico en los adultos.

Presentación de caso: se describe un caso de una variante rara de NM con proliferación extracapilar y hemorragia alveolar difusa (HAD) con positividad para anti-proteinasa 3 (anti-PR3). La histología renal reveló cambios atípicos para una NM (semilunas) y clínicamente asociado con HAD más anti-PR3 positivo.

Conclusión: en casos de HAD con compromiso renal y ANCA o anti-MBG positivos, aunque inusual, puede reportarse en la histología renal hallazgos de NM proliferativa extracapilar. (*Acta Med Colomb* 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4766>).

Palabras clave: nefropatía membranosa, vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, hemorragia alveolar; anticuerpos anti-receptor de fosfolipasa A2; glomerulopatía membranosa con proliferación extracapilar.

Abstract

Introduction: membranous nephropathy (MN) is the leading cause of nephrotic syndrome in adults.

Case presentation: we describe a case of a rare MN variant with extracapillary proliferation, diffuse alveolar hemorrhage (DAH) and anti-proteinase 3 (anti-PR3) positivity. There were renal histological changes that were atypical for MN (semilunar lesions) and clinically associated with DAH with anti-PR3 positivity.

Conclusion: although rare, cases of DAH with kidney involvement that are ANCA or anti-MBG positive may have renal histological findings of extracapillary proliferative MN. (*Acta Med Colomb* 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4766>).

Keywords: membranous nephropathy, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, alveolar hemorrhage; anti-phospholipase A2 receptor antibodies; membranous glomerulopathy with extracapillary proliferation.

Dr. Elkin Manuel Chaparro-Flechas, Dr. Camilo Andrés Chavarro-Guio: Médicos Generales. Baxter Renal Care Services; Dr. Mauricio Sanabria-Arenas: Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Baxter Renal Care Services; Dr. Rafael Enrique Andrade-Pérez: Patólogo. Departamento de Patología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Facultad de Medicina Universidad de los Andes; Dr. Javier Enrique Cely-Delgado: Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Baxter Renal Care Services. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dr. Elkin Manuel Chaparro-Flechas. Bogotá, D.C. (Colombia).

E-Mail: chfl.emch@gmail.com

Recibido: 01/VI/2025 Aceptado: 23/X/2025

Introducción

La nefropatía membranosa (NM) es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos. Su forma primaria está asociada a anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R) y la proteína 7A que contiene el dominio de la trombospodina tipo 1 (THSD7A). Por otra parte, dentro de las causas secundarias se encuentran medicamentos, lupus

eritematoso sistémico (LES), infecciones por virus hepatotropos o neoplasias (1). Histológicamente se caracteriza por engrosamiento uniforme y difuso de la pared capilar glomerular secundario a depósitos de inmunocomplejos de clase IgG subepiteliales y sin proliferación celular (2).

A continuación, se describe una variante rara denominada glomerulopatía membranosa con proliferación extracapilar

(GMPE), que corresponde aproximadamente a 0.4% de los casos de NM (3). En la histología con microscopía de luz pueden observarse semilunas y, usualmente, se asocia a causas secundarias, con mayor frecuencia LES o la presencia de anticuerpos circulantes contra la membrana basal glomerular (anti-MBG) (1, 4, 5). Exóticamente, se ha reportado en la literatura casos de NM con proliferación extracapilar concomitante a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA), anti-MBG o primaria (1, 6, 7).

La serie de casos más grande de GMPE primaria es la de Rodríguez et al, donde describe 19 casos. En dicho estudio se tamizaron 5108 biopsias de la Clínica Mayo (Estados Unidos) entre los años 1994 a 2013 y solo 0.39% de los casos correspondieron a GMPE primaria (ANCA y anti-MBG negativos). Su pronóstico fue variable, la mayoría tuvo compromiso de la tasa de filtración glomerular (TFG) y 21% progresó hasta la insuficiencia renal terminal (4).

Por otra parte, la serie de casos más grande para GMPE asociada a ANCA o anti-MBG es la descrita por Nikolopoulou et al, donde se analizaron 5679 biopsias entre los años 2004 a 2018 (3). En esta se identificaron únicamente 15 casos de GMPE con ANCA o anti-MBG positivos (0.26%). De estos 15 casos, solo un paciente se caracterizó por tener positividad para Anti-proteinasa 3 (anti-PR3) y niveles de anti-PLA2R negativo. Teniendo en cuenta lo exótico de esta condición, en este manuscrito nos disponemos a presentar un reporte de caso de GMPE con ANCA positivo (anti-PR3) y hemorragia alveolar.

Caso clínico

Paciente masculino en la octava década de la vida el cual consultó por 10 días de tos con expectoración hemoptoica, asociado a disminución de clase funcional y desaturación al ambiente. A la revisión por sistemas negó, síntomas de enfermedad otorrinolaringológica. Como antecedente patológico presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no oxígeno requiriente sin pruebas de función pulmonar e hipotiroidismo. Recibía manejo farmacológico con fluticasona/vilanterol una inhalación al día y levotiroxina 75 microgramos al día.

Al ingreso, los signos vitales mostraban un presión arterial diastólica elevada (128/109 mmHg), taquicardia (100 lpm), taquipnea (28 rpm) y saturación de oxígeno de 91% con fracción inspirada de oxígeno a 100%. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por falla ventilatoria hipoxémica manejado con cánula nasal de alto flujo ante la negación anticipada del paciente para recibir ventilación mecánica invasiva.

Se realizó tomografía de tórax de alta resolución, la cual describió opacidades alveolares en lóbulos inferiores y superiores, en segmentos posteriores, con parches de componente alveolar y broncograma aéreo (Figura 1-A). Dentro de la bioquímica sanguínea se encontró alteración de la función renal con creatinina inicial de 2.32 mg/dL (referencia 0.67-1.17 mg/dL) y nitrógeno ureico en 60 mg/

dL (referencia 7-18 mg/dL). En el uroanálisis se documentó hematuria microscópica y proteinuria leve.

Ante la afectación renal aguda con hallazgos tomográficos de ocupación alveolar y clínica de hemoptisis, se estableció como impresión diagnóstica inicial un síndrome pulmón-riñón. Se iniciaron pulsos de metilprednisolona, se solicitaron estudios complementarios de autoinmunidad y se realizó biopsia renal; adicionalmente, se inició de forma empírica tratamiento con ciclofosfamida con la principal sospecha diagnóstica de vasculitis asociada a ANCA. Por persistencia de la hemoptisis y la progresión de la enfermedad renal con presencia de uremia, se adicionó tratamiento con cinco sesiones de recambio plasmático terapéutico y hemodiálisis. El comportamiento de la función renal (FR) se resume en la Figura 2.

Dentro de los estudios complementarios de autoinmunidad se reportaron títulos elevados de anti-PR3, estableciéndose el diagnóstico inicial de granulomatosis con poliangeitis, dando tratamiento empírico acorde a esta condición clínica. Posteriormente, en la histopatología renal se reportó hallazgos de NM (engrosamiento de membrana basal glomerular y proyecciones espiculares en la coloración de plata metenamina), asociados a semilunas en fase fibrocelular y fibrosa (grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular de 26-50%). La inmunofluorescencia apoyó el diagnóstico de NM por marcación intensa para IgG +++ y C3 +++ granular en membrana basal capilar. Finalmente, la microscopia electrónica confirmó una enfermedad mediada por depósitos de complejos inmunes de ubicación subepitelial e intramembranoso (Figura 1: B, C, D).

Con base en los hallazgos histopatológicos mencionados se redireccionó el diagnóstico a NM crescentica con vasculitis anti-PR3 positivo sobreimpuesta. Se solicitaron títulos séricos de anti-PLA2R por inmunofluorescencia indirecta los cuales fueron negativos. Cabe resaltar que los niveles de anti-PLA2R fueron tomados posterior al resultado de la biopsia renal, cuando el paciente ya había recibido cinco sesiones de recambio plasmático terapéutico. No fue posible establecer la presencia de anti-PLA2R en el tejido renal pues no está disponible en nuestro medio. Los demás estudios de autoinmunidad y de causas secundarias de glomerulonefritis también fueron negativos (Tabla 1).

En un seguimiento a los cuatro meses después de tratamiento inmunomodulador (Tabla 2), el paciente no presentó recaída de la hemorragia alveolar difusa, ni complicaciones infecciosas o trombóticas. No obstante, persistió anúrico y continúa dependiente de hemodiálisis interdiaria a la fecha.

Discusión

Este reporte caso describe a un paciente con glomerulopatía membranosa con proliferación extracapilar y positividad concomitante para anti-PR3 en contexto de vasculitis, cuyo debut clínico se caracterizó por hemorragia alveolar y deterioro acelerado del filtrado glomerular. Si bien la GMPE es una entidad rara, como se ha descrito en la literatura mundial,

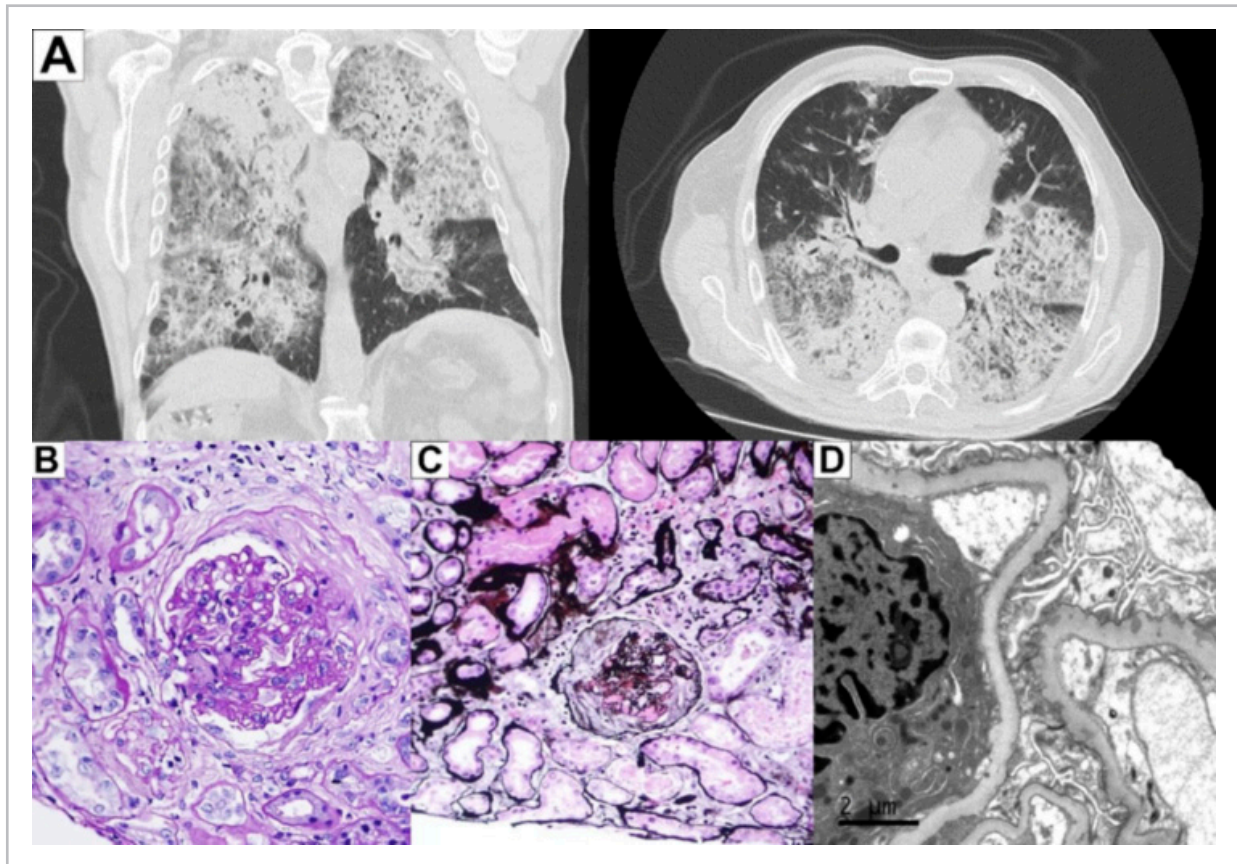


Figura 1. Estudio imagenológico y anatomopatológico.

A: corte coronal y transversal de tomografía computada de tórax donde se observan extensas áreas de consolidación multilobar que respeta parcialmente las regiones no declives de ambos parénquimas pulmonares; mayor para el pulmón derecho. **B:** microscopía de luz, tinción PAS 40x. Proliferación extracapilar en fase fibrosa en la porción derecha de glomérulo. **C:** microscopía de luz, tinción de plata metenamina 40x. Retracción de asas y fragmentación de membranas basales capilares con ensanchamiento mesangial. **D:** microscopia electrónica. Retracción focal con expansión de la lámina rara interna con presencia de depósitos electrodenso de complejos inmunes de localización subepitelial. Incipientes proyecciones espículas.

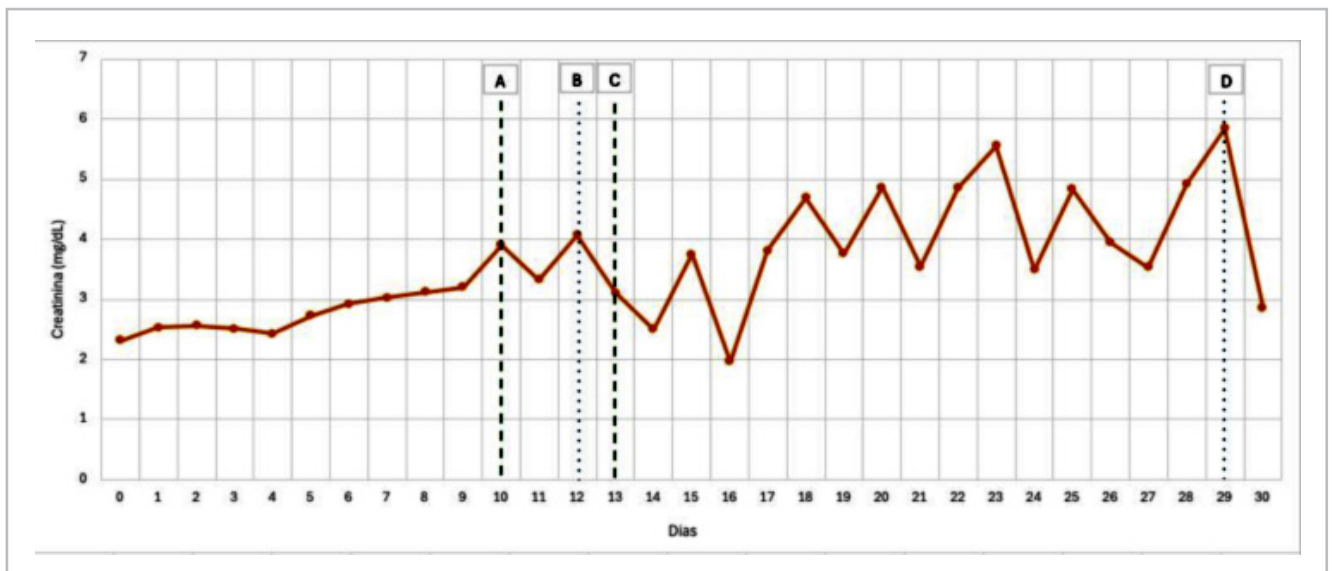


Figura 2. Comportamiento de creatinina durante el seguimiento. Se delimitan en líneas punteadas.

A: dosis #1 de ciclofosfamida; **B:** inicio de hemodiálisis convencional; **C:** inicio de recambio plasmático terapéutico; **D:** dosis #2 de ciclofosfamida; mg: miligramos; dL: decilitro.

Tabla 1. Estudios de autoinmunidad y causas secundarias.

Analítica	Resultado	Valor de referencia
Ag-HBS	Negativo	Negativo
Anti-HVC	Negativo	Negativo
Ac-VIH 1 y 2	No reactivo	No reactivo
Complemento C3	130 mg/dL	82-185 mg/dL
Complemento C4	23 mg/dL	15-53 mg/dL
ANCA p	Negativo	Sin diluciones
ANCA c	1:1280	Sin diluciones
Anti-MBG	< 1:20	< 1:20
Factor reumatoideo	83 UI/mL	< 30 UI/mL
AntiDNA IgG	< 1:10	< 1:10
ANAS	1:160	<= 1:160
Anticoagulante lúpico	1.02	< 1.2
Anticuerpos cardiolipina IgM	< 2 U IgG-FL/ml	< 12 U IgG-FL/mL
Anticuerpos cardiolipina IgG	< 2 U IgG-FL/ml	< 12 U IgG-FL/mL
Beta 2 Glicoproteína IgG	< 2 UR/mL	< 20 UR/mL
Beta 2 Glicoproteína IgM	< 2 UR/mL	< 20 UR/mL
Anti-PLA2R	< 1:10	< 1:10
Anti-MPO	< 0.2	< 3.5
Anti-PR3	> 177	< 2
ENAS	< 2	< 20
Proteinuria 24 horas	1.1 gr/24 h	-
Hemoglobina	6,4 gr/dL	> 13 gr/dL
Esofagogastroduodenoscopia	Esófago de Barrett, gastritis crónica erosiva.	-
Colonoscopia	Pólipo sénil resecado – Histología descarta malignidad.	-

Ag-HBS: Antígeno de superficie contra la hepatitis B; Anti-HVC Anticuerpos contra la hepatitis C; Ac-VIH Ac 1 y 2: Anticuerpos virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2; ANCA: anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos; Anti-MBG: Anticuerpos contra la membrana basal glomerular; AntiDNA IgG: Anticuerpos IgG anti-DNA doble cadena; ANAS: Anticuerpos antinucleares ; Anti-PLA2R: Anticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A2; Anti-MPO: Antimieloperoxidasa; Anti-PR3: Anti-proteinasa 3 ; ENAS: Antígenos nucleares extractables; gr: gramos; dL: decilitro; mL: mililitro; h: horas; UR: Unidades relativas; UI: Unidades internacionales.

es mucho más exótico que tenga positividad concomitante para anti-PR3 (6, 7), siendo más frecuente su asociación con anti-mieloperoxidasa y anti-MBG circulante.

El único caso reportado en la literatura similar al nuestro está descrito por Nikolopoulou et al. En su serie, solo uno

Tabla 2. Resumen de tratamiento inmunomodulador.

Tratamiento	Dosis
Metilprednisolona.	Pulsos 1 gramo/día x 3 dosis.
Recambio plasmático terapéutico.	Cinco sesiones.
Ciclofosfamida.	850 mg primera dosis de inducción, luego 7.5 mg/kg/dosis cada 15 días x 3 dosis.
Prednisolona	1 mg/kg/día por 1 mes, posterior destete gradual hasta suspensión.
mg: miligramos; kg: kilogramo.	

de los 15 pacientes de nefropatía membranosa crescética, presentó anticuerpos circulantes para anti-PR3. Al analizar las características clínicas, ambos pacientes comparten el género masculino, la presencia de hemorragia alveolar, la hematuria microscópica y niveles de creatinina elevados al debut de la enfermedad.

Por otra parte, se destaca en estos dos pacientes la negatividad para títulos de anti-PLA2R cuando es bien conocido su positividad hasta en 80% de los casos para NM primaria (2, 3, 8). Inclusivo, la elevada expresión de anti-PLA2R se considera como un marcador de gravedad y pronóstico renal (9). En nuestro caso, planteamos tres hipótesis que explican este comportamiento. La primera es el tratamiento empírico con recambio plasmático terapéutico previo a la medición de anti-PLA2R. La segunda posibilidad es que esta GMPE sea positiva para anticuerpos contra THSD7A, que desafortunadamente aún no tenemos disponibilidad de realizar en nuestro medio.

La tercera hipótesis es que los hallazgos de NM en la biopsia estén asociados a un proceso neoplásico oculto. En cuanto a esto, nuestro paciente fue sometido a una exhaustiva búsqueda de neoplasia, documentándose como único hallazgo anormal la presencia de esófago de Barrett en la endoscopia de vías digestivas, entidad conocida como factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, en la literatura no encontramos asociación entre el esófago de Barrett y NM. No obstante, no se descarta que nuestro paciente pueda debutar con una neoplasia en su seguimiento a largo plazo.

En cuanto al tratamiento inmunomodulador, este fue similar en ambos casos, con el uso de esteroide sistémico y ciclofosfamida; sin embargo, nuestro paciente nunca recibió rituximab. A diferencia de nuestro caso, el paciente en la serie de Nikolopoulou et al., recuperó filtrado, mientras que nuestro paciente continúa en hemodiálisis y sin expectativas de recuperación renal. Cabe resaltar que nuestro paciente reporta mayor índice de cronicidad en la histopatología en su debut y no existe suficiente evidencia para concluir una mejor respuesta terapéutica con rituximab. En la literatura se describen varios esquemas inmunosupresores; no obstante, el pronóstico renal no es alentador a pesar de un tratamiento inmunomodulador temprano. Quizás su severidad radica más

en la presencia de ANCA circulantes que por los depósitos de complejos inmunes subepiteliales (4, 5, 10).

La nefropatía membranosa con proliferación extracapilar representa una condición excepcional cuando se presenta en superposición con vasculitis ANCA-PR3 positiva, y podría constituir un marcador de mal pronóstico renal (4,11,12). En las series de casos publicadas, la edad media de presentación corresponde a la sexta década de la vida, con predominio en el sexo masculino (3, 4, 9). Su presentación clínica se caracteriza por proteinuria, hematuria microscópica y deterioro del filtrado glomerular. Una alteración severa de la función renal al momento de la biopsia puede asociarse con un peor pronóstico (5). A diferencia de la nefropatía membranosa clásica, no es habitual que esta entidad debute con compromiso renal grave ni con hemorragia alveolar, lo que dificulta su sospecha clínica inicial y resalta la importancia fundamental de la biopsia renal para establecer el diagnóstico.

Se requiere investigación futura orientada a la identificación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos específicos distintos al anti-PLA2R (por ejemplo, EXT1/EXT2), con el fin de caracterizar mejor estas entidades glomerulares (13). Hasta la fecha, no está claro si estos casos representan la coexistencia de dos entidades independientes (vasculitis ANCA y nefropatía membranosa) o una sola entidad fisiopatológica, y no se han identificado nuevos antígenos diana que expliquen el desarrollo de nefropatía membranosa en el contexto de vasculitis sistémica.

Conclusión

La nefropatía membranosa con proliferación extracapilar en una entidad exótica usualmente asociada a ANCA o anti-MBG circulantes o primaria y la biopsia renal es mandatoria

para su diagnóstico. En el contexto de glomerulonefritis rápidamente progresiva, inclusive con hemorragia alveolar concomitante, no se puede descartar a la GMPE como posible etiología.

Referencias

1. Alawieh R, Brodsky S V, Satoskar AA, Nadasdy T, Parikh S V, Rovin B, et al. Membranous Nephropathy With Crescents. *Kidney Int Rep.* 2020;5(4):537–41.
2. Ronco P, Beck L, Debiec H, Fervenza FC, Hou FF, Jha V, et al. Membranous nephropathy. *Nature Reviews Disease Primers.* 2021;7(1):1–23.
3. Nikolopoulou A, Huang-Doran I, McAdoo SP, Griffith ME, Cook HT, Pusey CD. Membranous Glomerulonephritis With Crescents. *Kidney Int Rep.* 2019;4(11):1577–84.
4. Rodriguez EF, Nasr SH, Larsen CP, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD. Membranous nephropathy with crescents: A series of 19 cases. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014;64(1):66–73.
5. Ghandour M, Osman H, Samer Alkassis, Charles A, Zalewski K, Weinberger J, et al. Crescentic Glomerulonephritis and Membranous Nephropathy: A Rare Overlap. *Case Reports in Nephrology.* 2022;2022:1–8.
6. Balafa O, Kalaitzidis R, Liapis G, Xiomeriti S, Zarzoulas F, Baltatzis G, et al. Crescentic glomerulonephritis and membranous nephropathy: a rare coexistence. *International Urology and Nephrology.* 2015;47(8):1373–7.
7. Chen M, Kallenberg CGM, Zhao MH. ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nature Reviews Nephrology.* 2009;5(6):313–8.
8. Terente MP. Nefropatía membranosa [internet]. *Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.* Nefrologiaaldia.org.2024. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/167>
9. Pan Y, Liu L, Chen W, Yang H, Zhang J, Wang Y. Clinicopathological features and prognosis of primary membranous nephropathy in combination with crescent. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(6):1523–30.
10. Nasser M, Cottin V. Alveolar Hemorrhage in Vasculitis (Primary and Secondary). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(4):482–93.
11. Wang J, Zhu P, Cui Z, Qu Z, Zhang YM, Wang F, et al. Clinical features and outcomes in patients with membranous nephropathy and crescent formation. *Medicine (United States).* 2015;94(50).
12. Surindran S, Ayalon R, Hasan N, Beck LH, Salant DJ, Barisoni L, et al. Coexistence of ANCA-associated glomerulonephritis and anti-phospholipase A2 receptor antibody-positive membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2012;5(2):162–5.
13. Sethi S, Fervenza FC. Antigens in membranous nephropathy: discovery and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology.* 2025;21(10):653–70.

