

# Nefritis Lúpica

Eduardo R. Coste

---

En nuestro país el 2,5 % de los pacientes sometidos a tratamiento de terapias sustitutiva de la función renal, con posibilidad de ser trasplantados, pertenecen al grupo de nefritis lúpica (NL) como causa subyacente de la IRC en estadio terminal <sup>1</sup>.

Aproximadamente 10-20 % de los afectados por NL fallecen después de los diez años de evolución.

Analizaremos si es posible realizar una aproximación racional al tratamiento de esta entidad, sobre la base de conocimientos patogénicos actuales y de parámetros evolutivos que pueden evaluarse durante el seguimiento longitudinal de estos pacientes (tabla 1).

<b>tabla 1. Nefritis lúpica</b>
Clasificación de la OMS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Clase I</li><li>• Clase II<ul style="list-style-type: none"><li>-IIa</li><li>-IIb</li></ul></li><li>• Clase III</li><li>• Clase IV</li><li>• Clase V</li></ul>

Del análisis anatomopatológico se pueden realizar las siguientes apreciaciones :

En primer lugar, la NL tipo II presenta depósitos mesangiales de inmunocomplejos de número y tamaños suficientes como para que el sistema de aclaramiento mesangial pueda eliminarlos por completo sin que se sature <sup>2</sup>. Siendo su aclaramiento completo, no quedan inmunocomplejos acumulados en la zona que pueden ser accesibles a los mediadores inflamatorios. Es en consecuencia una clase de NL caracterizada por depósitos de inmunocomplejos mesangiales sin signos o evidencias de inflamación.

Respecto de las clases de NL III y IV, nosotros concordamos con los autores que sugieren que ambas representan un mismo problema, con diferencias de tipo cuantitativo <sup>3</sup>. El mecanismo de patogenia propuesto es la presencia de depósitos granulosa mesangiales y subendoteliales, que se observan en la inmunofluorescencia (IF) y en la microscopía electrónica (ME). Estos depósitos de moléculas grandes activan a los mediadores inflamatorios circulantes, lo cual genera entonces la producción de lesiones con elevado contenido de componentes inflamatorios, necrosis, esclerosis o ambas <sup>4</sup>.

Tanto la necrosis como la esclerosis residual, si este proceso no es detenido y persiste la actividad inflamatoria de manera intensa, va llevando a la disminución de la superficie de filtración glomerular. En la NL de clase IV los depósitos son más extensos y las lesiones proliferativas son difusas; se trata por lo tanto de un proceso con compromiso mucho más extenso con respecto al del tipo III.

Sin duda, las dos variedades más graves de NL son las de tipo III y IV, las cuales creemos que requieren un tratamiento agresivo e inmediato. En ellas se aprecia como paso crítico la localización subendotelial de inmunocomplejos, que son los que han de iniciar esta localización, la respuesta inflamatoria severa.

La clase V es muy similar a la glomerulonefritis membranosa idiopática; tiene el aspecto de una membrana difusa en la microscopía óptica (MO) y de depósitos granulosos periféricos de inmunoglobulinas y mesangiales, en algunos casos, en la IF, en la ME se comprueba la presencia de depósitos subepiteliales e intramembranosos.

El mecanismo patogénico de esta clase es la presencia de complejos inmunes circulantes inestables que característicamente se disocian y permiten que los antígenos se fijen en la cara externa de la membrana basal glomerular y desencadenen la formación de inmunocomplejos *in situ* en presencia de anticuerpos dirigidos a ellos, produciendo este tipo de lesión, que altera la permeabilidad glomerular sin producción de lesión inflamatoria<sup>5</sup>. Esta es una lesión con un pronóstico similar al de la NL de tipo II.

### Indices de actividad y cronicidad

A partir de los trabajos del grupo HNI se inició la búsqueda de marcadores que nos permitieran elaborar hipótesis de pronóstico de la NL, a corto y a largo plazo, basados en elementos clínicos y anatomopatológicos<sup>6-9</sup>.

Al cabo de los últimos diez años se han ido acumulando evidencias sobre la utilidad del índice de cronicidad y actividad<sup>6,7,9</sup>. Muchos de los estudios al respecto han subrayado que el análisis semicuantitativo de las biopsias renales permite una estimación de la intensidad de actividad inflamatoria y de la cronicidad de las lesiones. Se han descrito que estos parámetros tienen un alto valor predictivo. Además son de suma utilidad, a nuestro criterio, para decidir si el tratamiento agresivo está o no indicado en un paciente determinado (tabla 2 y 3).

<b>Tabla 2. Índice de actividad</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anormalidades glomerulares<ol style="list-style-type: none"><li>1. Proliferación celular</li><li>2. Necrosis fibrinoide, cariorrexis</li><li>3. Semilunas epiteliales</li><li>4. Trombos hialinos, asa de alambre</li><li>5. Infiltración leucocitaria</li></ol></li> <li>• Anormalidades tubulointersticiales<ol style="list-style-type: none"><li>1. Infiltración células mononucleares</li></ol></li></ul>

<b>Tabla 3. Índice de cronicidad</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anormalidades glomerulares<ol style="list-style-type: none"><li>1. Esclerosis glomerular</li><li>2. Semilunas fibrosas</li></ol></li> <li>• Anormalidades tubulointersticiales<ol style="list-style-type: none"><li>1. Fibrosis intersticial</li><li>2. Atrofia tubular</li></ol></li></ul>

## Escalas de actividad de LES.

Otros elementos que en los últimos diez años han ido creciendo en su desarrollo son las escalas de actividad global de LES <sup>10-13</sup>.

Nosotros, en nuestro Hospital, ya llevamos aproximadamente seis años utilizando el SLEDAI y el M-LAI (tabla 4), dos escalas que permiten una aproximación objetiva del grado de extensión de la enfermedad que presenta el paciente a su ingreso al servicio. Estas escalas agrupan distintos elementos de la observación clínica, del laboratorio y la serología. Incluso el M-LAI incorpora dos elementos muy interesantes: la apreciación subjetiva inicial de médico que recibe al paciente a su ingreso y los distintos esquemas de tratamiento que se le administran al cabo de sus evoluciones y que son también puntuados.

Sin embargo, para los nefrólogos estas escalas no presentan una utilidad segura en cuanto a la evaluación y pronóstico de la NL, porque han sido instrumentos no elaborados para analizar este aspecto en particular. Por otra parte, recientemente Le Riche y colaboradores desarrollaron un índice de actividad de la enfermedad en una población de pacientes en el que el 96 % tenían NL <sup>13</sup>.

Esto implica la posibilidad de que ese índice pueda medir con mayor precisión que los otros la actividad de la NL. Cuando observamos el contenido del índice de Le Riche, apreciamos con claridad que analiza ampliamente las manifestaciones de compromiso renal en el sedimento urinario.

Esdaile y col. han estudiado y seguido un importante grupo de pacientes con NL y utilizaron el SLEDAI y el índice de Le Riche <sup>14</sup>. Sus apreciaciones apoyan la idea de que estos sistemas de puntaje de actividad de la enfermedad permiten elaborar la hipótesis de que los pacientes con mayor actividad global del proceso tienen peor pronóstico de su enfermedad renal en el largo plazo.

Otro aspecto que debemos analizar respecto de su utilidad pronóstica en la NL es el papel del laboratorio.

En este tipo de evaluación el laboratorio aparentemente aporta utilidades para los primeros años posteriores a la biopsia. No brinda elementos de importancia para el seguimiento pronóstico a largo plazo <sup>15</sup>.

**Tabla 4. Score de actividades del LES**

- BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)
- SLE-DAI (University of Toronto SLE Disease Activity Index)
- SLAM (Systemic Lupus Activity Measure)
- M-LAI (UCSF/JHU Lupus Activity Index + Physician's Global Assessment)
- Índice de la Riche (NHI)

Los factores anti-nucleares (FAN) presentan grandes controversias en cuanto a su interpretación y/o utilidades pronósticas <sup>16</sup>. Sin embargo, parece interesante el aporte de Tokano y cols., quienes han referido que la presencia en el momento del diagnóstico de anticuerpos anti-Sm se asocia con una mayor severidad de la enfermedad. Además existen mayores probabilidades de detectar títulos elevados de anti-DNA y anticuerpos de la clase IgG<sub>1</sub> o IgG<sub>3</sub>; esto último se vincula con una respuesta inflamatoria más intensa <sup>17</sup>.

En el laboratorio se cuenta con tres elementos simples de evaluación del paciente: la proteinuria de 24 horas, el sedimento urinario por campos y el clearance de creatinina.

En los trabajos de Esdaile y cols. referidos al valor de ciertos marcadores pronósticos a largo plazo se hace referencia a la utilidad de la proteinuria y no tanto a la del sedimento urinario. Esto contrasta con nuestro interés en observar, al ingreso de un paciente con sospecha de NL, el sedimento urinario en busca de elementos "activos". Sin embargo, ello se explica porque estos hallazgos tienen importancia pronóstica en el corto plazo, pero no tanta en la evaluación longitudinal a largo plazo.

Respecto a la utilidad de la complementemia, son conocidas las propuestas de encarar el tratamiento según sus variaciones, lo cual no ha sido convalidado por ningún estudio controlado y no se ha demostrado tampoco que tenga comprobación patogénica<sup>18</sup>.

Otro elemento que se debe analizar es el denominado factor anticoagulante lúpico, un anticuerpo antifosfolípido, que puede estar presente en los pacientes con LES. Cuando este elemento se identifica, los pacientes pueden padecer trombosis glomerular, la cual es independiente de la presencia o no de un proceso inflamatorio glomerular. En tales pacientes la trombosis es el elemento patogénico primario algunas veces, que lleva hacia un deterioro progresivo y permanente de la función renal. Sin embargo, no todos los pacientes con factor anticoagulante lúpico tienen esta complicación. La dificultad radica en que pueden existir pacientes con trombosis glomerular y anticardiolipinas negativas, y otros sin trombosis glomerular y anticardiolipinas positivas. Desde este ángulo, solamente una biopsia renal ha de permitir identificar los grupos de pacientes<sup>15</sup>.

En la evaluación pronóstica a corto plazo los elementos clínicos de mayor utilidad predictiva fueron la edad de los pacientes y la coexistencia de hipertensión arterial en el momento de la biopsia. La evaluación pronóstica a corto plazo se refiere al seguimiento de los valores de la creatinina sérica durante los primeros 12 meses posteriores a la biopsia. El grupo de Esdaile y cols. determinó que los pacientes que tenían mayor edad e hipertensión arterial en el momento de la biopsia presentaban peor pronóstico de la función renal a corto plazo. A este respecto los datos de laboratorio de mayor importancia fueron: la creatinina sérica, la proteinuria cuantitativa y el recuento de plaquetas. El recuento de plaquetas disminuido era un elemento independiente de evaluación pronóstico al corto plazo.

En el corto plazo, los hallazgos de biopsia más significativos fueron la presencia de clase IV con índice de actividad elevados y la comprobación de depósitos subendoteliales. Esto demuestra la importancia de un diagnóstico temprano y objetivo que permita iniciar un tratamiento vigoroso para evitar la progresión del proceso inflamatorio y sus consecuencias secuelas de fibrosis.

En la evaluación de los factores pronósticos al largo plazo Esdaile y cols. observaron que el peor pronóstico funcional estaba determinado por la duración de la enfermedad antes de la biopsia, la coexistencia de fenómenos vasculíticos y de hipertensión arterial, el grado de extensión sistémica de la enfermedad evaluada por la escala SLEDAI y Le Riche y el agregado de otros factores de comorbilidad como la existencia de arteriosclerosis hialina<sup>15</sup>.

Por último, el elemento quizá más totalizador de todos los de predicción pronóstica a largo plazo fue la evaluación de la extensión de lesión tubulointersticial, lo cual es ofrecido por el índice de cronicidad de la biopsia<sup>12, 15</sup>.

Como surge en el transcurso de este trabajo, somos evidentemente partidarios de proceder a la biopsia. Consideramos que es la forma más objetiva y segura de definir las lesiones que requieren de un tratamiento agresivo. Creemos que deben existir pautas claras en cuanto a la oportunidad de la biopsia. Este es el tema más difícil de discutir. Sin embargo, se dispone de algunos elementos que permiten cierto grado de objetividad al respecto.

Como está expuesto en la literatura acerca de la NL, no existe una seguridad acerca de correlaciones entre la manifestación clínica de la enfermedad y la gravedad de las lesiones renales. También se sabe que el curso de esta afección es muy cambiante, y que puede existir, aunque en un pequeño porcentaje de casos, lesiones renales extensas con ausencia de manifestaciones clínicas (nefropatía silente). Por lo tanto, frente a pacientes que tienen un grado importante de actividad global, manifestaciones activas en el sedimento, título de anti-DNA elevados, anti-Sm, etc., recurrimos a la biopsia. Con esta conducta, en nuestra práctica en los últimos siete años, salvo un caso de GMN membranosa, el resto correspondió a clases III y IV.

El tratamiento de la NL presenta distintas propuestas. Nosotros no tratamos con esquemas inmunosupresores a los tipos II y V, al menos de manera normativa. Somos agresivos respecto de las formas III y IV, en las que utilizamos el esquema propuesto por Austin y cols. de metilprednisona, ciclofosfamida intravenosa y esteroides. Este esquema consiste en un inicio de tres cursos intravenosos de metilprednisona de 1 g. durante tres días consecutivos y un pulso de ciclofosfamida 1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal; posteriormente continuamos con pulsos de ciclofosfamida durante 6 a 9 meses de manera mensual, y luego con pulsos trimestrales hasta completar los dos

años de tratamiento. Al inicio del tratamiento también utilizamos glucocorticoides orales, en dosis de 1 mg/kg./día durante los primeros treinta días, luego comenzamos a disminuir progresivamente esta dosis e intentamos llegar a la suspensión total de glucocorticoides hacia el día 100 desde el comienzo. Este planteo terapéutico ya tiene bastante consenso y experiencia multicéntrica. Sin embargo, es novedoso un aspecto que hasta hace muy poco suscitaba grandes dudas. El interrogante era cuándo interrumpir el tratamiento, y nadie tenía respuestas concretas en este aspecto. Las últimas publicaciones del grupo del NHI han planteado la duración del tratamiento en dos años, con el desarrollo comentado anteriormente.

Existen otras modalidades de tratamiento, como el del Grupo de Estudio Colaborativo de NL, que propone el uso de prednisona y ciclofosfamida oral en corto plazo <sup>19</sup>.

Sin embargo, creemos que la discusión acerca de la vía de administración de la ciclofosfamida, oral o endovenosa, no tiene ventajas respecto de la inmunomodulación producida. Sí podría existir una mayor morbilidad con la forma de administración oral. Por otra parte, en nuestro Servicio, durante un seguimiento de seis años, los pacientes observados no han presentado hasta ahora complicaciones y/o morbilidad que nos hayan obligado a interrupciones del tratamiento o cambios del esquema terapéutico.

Existe la posibilidad de que los pacientes presenten cuadros de mayor extensión y gravedad, en los cuales se pueden agregar otros recursos terapéuticos, como la plasmaféresis. No obstante, hasta ahora los datos no son terminantes en cuanto a que ofrezcan ventajas respecto del esquema que empleamos habitualmente. Si bien el planteo de este protocolo es bastante racional, aún no está probada su superioridad.

Nosotros hemos utilizado la plasmaféresis, pero en casos seleccionados y en general ante una respuesta no satisfactoria al tratamiento corriente. Estos pacientes presentaban comúnmente otras complicaciones como cerebritis y/o hemorragias pulmonares, con un extenso compromiso global del LES. Hasta ahora son muy pocos pacientes, y si bien no estamos autorizados a realizar afirmaciones al respecto, nos fueron útiles los resultados en todos los casos tratados.. Otra propuesta reciente es el uso de inmunoglobulinas endovenosas en altas dosis <sup>20</sup>.

Como conclusión, hemos procurado de elaborar en el transcurso de esta presentación, como elementos simples y al alcance de todos los médicos asistenciales en cualquier hospital de suficiente complejidad, un planteo racional del enfoque y manejo de pacientes que presenten esta patología, así como el planteo de un esquema de seguimiento para el corto y largo plazo, que nos permita evaluar la evolución y el tratamiento de estos pacientes.

A pesar de los grandes progresos obtenidos en los últimos diez años, aún la mortalidad de NL es de casi el 20 % a los diez años.

Algunas líneas de proyección terapéutica futuras, mediante progresos tecnológicos todavía no disponibles, quizá aporten utilidades como, por ejemplo, la posibilidad de disminuir el tamaño y modificar las cargas eléctricas de los inmunocomplejos, lo cual es de reconocida importancia patogénica en cuanto a la localización de los inmunocomplejos en el riñón.

## Bibliografía

1. Consejo Argentino de Hemodiálisis. Registro Nacional de Hemodiálisis. 1986. *Rev. Nefrol. Dial. Transp.* 23: 21, 1988
2. Kashgarian M. Sterzel, R. B. : The pathobiology of the mesangium. *Kidney Int.* 41: 524-529. 1992
3. Appel G B., Silva F. G. , Pirani C. L. , Meltzer J. I. , Estes D. : Renal involvement in systemic lupus erithematosus. *Medicine* 57: 371, 1978.
4. Johnson R. J. , Couser W. G. , Chi Ey, Adler S., Klebanott D. J. : New mechanisms for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *J. Clin Invest.* 79: 1379, 1987.
5. Johnson R.J., Alpers C.E., Pritzi P., Schulze N., Baker P., Oruchno C., Couser W. G.: Platelet mediated neutrophil-dependent immune complex nephritis in the rat. *J. Clin. Invest.* 82: 1225, 1988.
6. Austin H. A. III, Muenz L.R., Joyce K. M. et. al. :Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histologic data. *Am. J. Med.* 75: 382-91, 1983.
7. Pirani C. L., Pollak V.E., Schwartz F.D. The reproducibility of semiquantitative analysis of renal histology, *Nephron.* 1: 230-7, 1964.
8. Pirani C. L. Salinas-Madrigal L.: Evaluation of percutaneous renal biopsy. *Pathol. Annu.* 3: 249-96, 1968.
9. Austin H.A. III , Muenz I.R., Joyce K.M., Antonovych T.T., Balow J.E.:Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int.* 25:689-95, 1984.
10. Petri M., Genovese M., Engle Eric., Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 34, Nº 8, August 1991.
11. Chang C., Urowitz M.B., Gladman D., Bombardier C.: Impact of systemic lupus erythematosus disease activity on survival with validation of a disease activity index in systemic lupus erythematosus. [Abstract]. *Arthritis Rheum.* 29: 953, 1986.
12. Esdaile J. M., Levinton C., Federgreen W. Hayslett J.P., Kashgarian M.: The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q. J. Med.* 72: 779-833, 1989
13. Le Riche N.G.H., Muenz L.R., Silverman J. A., Decker J.L.: Development of an SLE activity index.
14. Goulet J.R., Mackenzie T., Levinton C., Hayslett J.P., Ciampi, and Esdaile J.M.: The lonterm prognosis of lupus nephritis: the impact of disease activity. *J. Rheumat.* 20: 1 59-65, 1993.
15. Nefrology forum: Lupus nephritis: Lessons from the path lab. *Kidney Int.*, Vol.45, 928-938, 1994.
16. Gulko P. S., Reveille J. D. Koopman W. I., Burgard S. L. , Bartolucci A. A. And Alarcon G. S.:Survival Impact of Autoantibodies in systemic lupus erithematosus. *J. Rheumatol.* 21: 224-8, 1994.
17. Tokano Y., Yasuma M., Harada S., Takasaki Y., Hashimoto H., Okumura K., Hirose S.:Clinical significance of anti-Sm and U1RNP antibodies in patients with systemic lupus erithematosus and mixed connective tissue disease. *J. Clin. Immunol.* 11: 317-325, 1991.
18. Garin E. H., Donnelly, W. H., Shulman S. T., et al.: The significance of serial measurements of serum complement C3 and C4 components and DNA binding capacity in patients with lupus nephritis. *Clin. Nephrol.* 12: 148, 1979.
19. Levey A. S., et al.: The Lupus Nephritis Collaborative Study Group: Progression and Remission of Renal Disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. *Ann. Intern. Med.* 116: 114-123, 1992.
20. Winder A., Molad Y., Ostfeld I., Kenet G., Pinkhas J. And Sidi Y.: Treatment of systemic lupus erithematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: Report of 2 cases. *J. Rheumatol.* 20: 495-8, 1993.