

NEFRITIS LUPICA

Dr. Aliño López Aguilar* Dr. Francisco Cleaves Tomé*
Dra. Carolina Rivera de Gómez Márquez**

La incidencia de compromiso renal en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistemático, varía considerablemente y depende del criterio elegido para definir el compromiso renal. Cerca de 2/3 de los pacientes con LES tienen evidencia de enfermedad renal al tiempo del diagnóstico.

La frecuencia de alteraciones histológicas renales en pacientes con LES también varía según la técnica empleada, evidencias de compromiso renal a la microscopía de luz se ven en cerca del 90% (2), por otra parte la incidencia de lesión histológica renal será más alta y casi cercana al 100% si se emplea como criterio los hallazgos positivos por inmunofluorescencia. (3,4)

El compromiso renal en el LES en niños es la mayor causa de muerte, sin embargo la histología y/o sintomatología de este daño renal es muy variable (5). Esto nos motiva a presentar 3 casos clínicos de LES con distintas formas histológicas y en base a esta presentación hacer una revisión de la clínica, histología, correlación clínica-patológica, tratamiento y pronóstico de la nefritis lúpica.

CASO 1: Niña mestiza de 10 años de edad que ingresó al Hospital Materno Infantil (HMI) el 5 de mayo de 1982 con historia de artralgiás no migratorias en las rodillas, columna lumbosacra y hombros, de un mes de evolución. Fiebre intermitente hasta 40°C de 10 días de evolución; astenia, adinamia y pérdida de peso. En el examen físico su peso era 23% PA 100/60, FC 90/mín. T. 39°C. Se observaron lesiones cicatrizadas de piodermitis en el tronco y extremidades hepatomegalia (3cm brc), bazo palpable, linfadenomegalias cervicales e inguinales de 0.5 a 1.0cm y signos de artritis en ambas rodillas.

Los estudios de laboratorio demostraron hemoglobina 8g/dl hematocrito 25% eritrocitos 2.600.000/ml, leucocitos 2700/ml. (n 60%, L 40%), plaquetas 230000/ul, eritrosedimentación (Wintrobe) 16l/mm. RA test negativo, células LE positivo, RPR débil reactivo, proteína C reactiva positiva, Nitrógeno Uréico ("BUN") 33 mg/dl, Creatinina Sérica 1.1 mg/dl, anticuerpos antinucleares fuertemente positivo (patrón homogéneo), Anti DNA positivo, Proteínas Séricas: total 5.1 g/dl albúmina 2.4 g/dl globulinas 2.7 g/dl Proteínas en orina ++, examen del sedimento urinario; eritrocitos 10/c leucocitos 20/c

Biopsia del riñón izquierdo: (Fig. 1) Cilindro de paranequima renal con 22 glomérulos, algunos de ellos muestran adherencias floculocapsilares escasas; leve engrosamiento focal de membrana en ciertos glomérulos, no hay le-

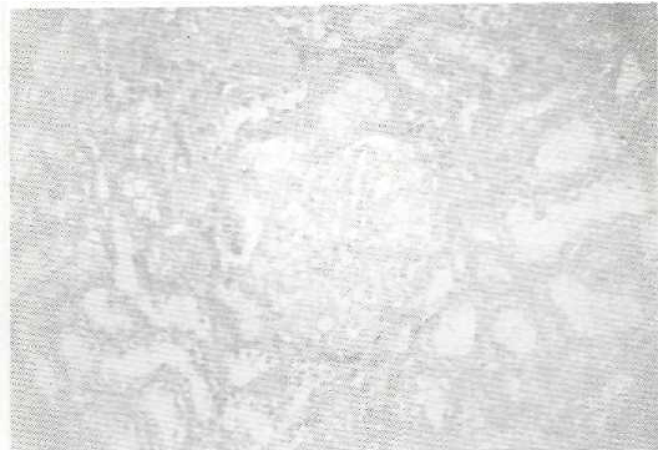
* departamento de Pediatría HE *
Departamento de Patología HE

sión tubular, vascular ni intersticial; los hallazgos son inespecíficos y parecen corresponder a una lesión muy incipiente.

Se dio tratamiento con prednisona 2mg/kg/24 h. en 3 dosis (60 mg/m²/24 h) por 4 semanas, con descenso progresivo al no detectarse ANA y estar asintomático, hasta llevar a dosis de 10mg días alternos, manteniéndose en forma permanente.

Tuvo 3 reingresos por recaídas y hubo necesidad de repetir similar tratamiento, siendo el último ingreso el 8/IV/83 por compromiso del SNC en coma, hipertensión leve, azotemia discreta, falleciendo por el grave compromiso neurológico.

FIGURA No. 1



CASO 2. Niña mestiza de 10 años de edad que ingresó el 20 de abril de 1979 con historia de artralgiás no migratorias en las rodillas, tobillos y articulación coxofemoral de 2 meses de evolución, fiebre de 7 días de evolución, astenia y pérdida de peso.

En el examen físico su peso era de 30kg PA 100/50 FC/100 min. T. 38°C. Se encontró edema palpebral y de miembros inferiores, eritema facial paranasal "en alas de mariposa", signos de artritis en los codos, púrpura y linfadenomegalias dolorosas de 0.5 a 1.0 cm, en el cuello.

Los exámenes de laboratorio demostraron anemia, leucopenia y trombocitopenia anticuerpos antinucleares positivo, células LE positivo, anticuerpos antimitocondriales positivo, proteinuria, leucocituria y eritrocituria.

Seis meses después de su ingreso la paciente padecía un franco síndrome nefrótico, la albúmina sérica era de 6.9g/dl globulinas 3.4g/dl colesterol total 270 mg/dl, nitrógeno uréico ("BUN") 58mg/dl y creatinina 2.5 mg/dl

Fue conocida por nosotros el 20 de septiembre de 1980 y se efectuó biopsia del riñón izquierdo.

Los cortes de la biopsia renal mostraron 16 glomérulos con cambios graves en diferentes etapas de evolución que van desde glomérulos con engrosamiento leve de la membrana basal del penacho de la cápsula y sinequias, hasta

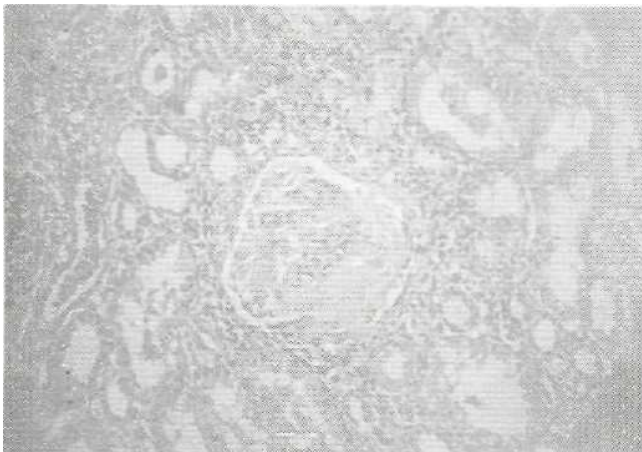
glomérulos con hialinización (6n .completa, arteriolas con engrosamiento, estroma con fibrosis y abundante infiltrado inflamatorio de tipo linfoplasmacitario; conclusión nefritis lúpica difusa.

La inmunofluorescencia directa demostró deposición masiva de Iga y complemento en todo el glomérulo, compatible con enfermedad de complejos inmunes.

Se dio tratamiento con prednisona 2mg/kg/24 h. dividido en 3 dosis por 4 semanas, luego igual dosis días alternos por 4 semanas, posteriormente descenso progresivo por 4 semanas más, hasta quedar en una dosis de 20mg/día alterno, la cual se mantuvo en forma permanente; ciclofosfamida 2. 5mg/kg/24 h. en una dosis por la mañana por 8 semanas.

Su evolución fue hacia la insuficiencia renal progresiva falleciendo el 2/II/81 en LR. crónica terminal, septicemia e hipertensión arterial.

FIGURA No. 2



CASO 3. Niña mestiza de 11 años que ingresó al H.M.I. el 8 de agosto de 1983, con historia de alopecia desde hacía cuatro meses, astenia, adinamia, pérdida de peso y ascitis desde 10 días antes del ingreso.

En el examen físico su peso fue de 24kg. PA 90/60, FC. 116/mm. FR 20/min. T. 37°C: edema facial, ascitis, eritema facial paranasal en "alas de mariposa", discreta fotosensibilidad cutánea, linfadenomegalias cervicales bilaterales, no dolorosas de 1 a 2cm de diámetro e inguinales de 0.5 a 1 cm, de diámetro.

Los exámenes de laboratorio demostraron una concentración de hemoglobina de 11.6 g/dl hematocrito 34o/o, anticuerpos antinucleares positivo, RA test negativo anticuerpos antimito condreales positivo, antiestreptolisinas o negativo, eritrosedimentación (Wingrobe) 43mm. Proteína C reactiva fuertemente positivo. TGO 104U, creatinina 0.66 mg/dl colesterol total 310 mg/dl, Proteínas totales 6.5g/dl Albúmina 3g/dl. globulinas 3.5g/dl Proteínas en orina 450mg/24h y hematuria microscópica.

20/XI/80. Bipsia Renal: (Fig. 3) a la microscopia de luz se observan 15 glomérulos con engrosamiento "de algunos penachos glomerulares. La coloración de PAS demuestra membranas basales engrosadas y aumento del mesangio, (asa de alambre) y en algunas zonas hay apariencia fibrinoides de las membranas. El aspecto histológico está de acuerdo con nefritis lúpica membranosa.

Por inmunofluorescencia se observa deposición granular de inmunoglobulinas IgA (+++) IgG (+), IgM (+), C3 (++) en membrana basal glomerular. No se observa deposición de fibrinógeno.

Se trató con prednisona 2mg/kg/24 (60mgxm/24h), dividido en 3 dosis por 4 semanas, al negatrvizarse los ANA, y estar libres de síntomas se hizo descenso progresivo de la dosis en las 4 semanas siguientes hasta dejar la dosis en 10mg al día en forma permanente. En la actualidad con esta dosis se está manejando ambulatoriamente, con discretas artralgias ocasionales.

FIGURA 3



COMENTARIO

La presentación del LES es más común en el sexo femenino 8:1 con respecto al sexo masculino, la edad pediátrica más frecuente de presentación es entre los 9-15 años de edad. (6).

Su diagnóstico se ha hecho más sistemático con los lineamientos del comité de criterios diagnósticos y terapéuticos de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA). (7) (Tabla 1). Además de las 14 manifestaciones clínicas propuestas por el Comité se observa que la sensibilidad y la especialidad del diagnóstico de LES han aumentado con la determinación de:

- 1) Anticuerpos a los constituyentes nucleares (DNA nativo en hélice doble, DNA en hélice sencilla, núcleo-proteína, historias).

- 2) Anticuerpos a los constituyentes cito plasmáticos.
- 3) Anticuerpos a los factores de coagulación.
- 4) Anticuerpos a los eritrocitos.
- 5) Anticuerpos a las plaquetas.
- 6) Anticuerpos al RNA.
- 7) Anticuerpos a los linfocitos.

Hay 4 patrones de anticuerpos antinucleares inmuofluorescentes: el "nucleolar" que es anti RNA y se observa a menudo en la esclerodermia y ocasionalmente en el LES; el "punteado" que es anti-ribo núcleo-pro teína, que se observa en enfermedades mixtas del tejido conectivo; el "periférico o patrón en halo" que es anti-DNA, es más específico para LES especialmente con lupus nefrítico agudo; el "difuso" u homogéneo (antideoxirribonucleoproteínas) que es el más común en LES, en el lupus inducido por medicamentos y en otras enfermedades del tejido conectivo.

TABLA No. 1
CRITERIOS ORIGINALES DE A.R.A. PARA EL
DIAGNOSTICO DE L.E.S.

Eritema facial (en alas de mariposa)	Reacciones serolúeticas falsas positivas (por más de 6 meses).
Lupus Discoide de cualquier localización	Proteinuria mayor de 40mg/m ² /h. en orina nocturna "de 12 horas.
Fenómeno de Raynaud	Cilindros celulares (de eritrocitos de hemoglobina) granulados, tubulares o mixtos)
Alopecia	'Pleuritis y pericarditis (una sola o Ambas)
Fotosensibilidad	Psicosis y convulsiones en ausencia " de uremia o de medicamentos tóxicos (una sola o ambas).
Úlceras Orales o Nasofaríngeas	Uno más de los siguientes signos: anemia hemolítica, trombocitopenía o leucopenia inferior a 4,000/ul en 2 o más exámenes).
Artritis Periféricas sin deformaciones	
Hallazgo de células L.E. (2 ó más en un examen o una célula 'en 2 ó más exámenes)..	

Se hace el diagnóstico de L E S si se encuentran 4 o más de los 14 criterios, en forma seriada o simultánea, durante cualquier período de observación.

Los anticuerpos anti-DNA además de diagnóstico son un buen indicador de actividad de la enfermedad, se ha observado una mayor correlación entre la actividad y la cantidad medida de complejos DNA-Anti DNA circulantes; la disminución en los niveles de complemento sérico C3 ha sido asociada con nefritis lúpica, pero pueden encontrarse niveles normales cuando no existe nefritis o durante la convalecencia por terapia; en niños se ha comprobado que la hipo complementemia puede indicar no sólo nefritis sino que puede observarse en caso de "rash" y en manifestaciones del SNC en pacientes con LES (8-9). Se han encontrado disminución de los niveles de células T circulantes con LES activo (10).

La enfermedad renal en niños con LES es sospechada o se evidencia por la presencia de uno o más de los siguientes resultados de laboratorio 1o) Proteinuria; definida con mayor de 200 mg/1, 73m²/24h.- 2o.) Hematuria microscópica; definida como mayor de 2 glóbulos rojos por campo de alto poder en orina centrifugada, o una excreción de 10" GR determinada por recuento de Addis en 12 horas. 3o.) Depuración de creatinina menor de 80ml/min/1,73 m² de superficie corporal, y/o, capacidad de concentración renal menor de 800 mOsm/kg de agua después de 12 horas de restricción líquida. (11).

PATOLOGÍA RENAL Y CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA (12-5-1).

En general, la nefritis del LES es asociada con 4 formas histológicas: focal, proliferativa difusa, membranosa y mesangial.

NEFRITIS LUPICA FOCAL:

La histología a la microscopía de luz revela que algunos glomérulos muestran proliferación celular segmentaria y/o esclerosis, característicamente hay hiper celularidad mesangial con aumento de la matriz mesangial, con reducción del lumen capilar en el segmento afectado, engrosamiento localizado de la membrana basal de los capilares periféricos, la esclerosis puede ser segmentaria, algunas veces global y en algunas ocasiones segmentaria y global. Frecuentemente hay adherencias de las lesiones segmentarias con pequeñas medias lunas y necrosis del penacho glomerular.

La inmuno fluorescencia revela predominantemente depósitos granulares mesangiales focales combinados al área del segmento comprometido y depósitos disgregados en las paredes capilares periféricas, ocasionalmente se encuentra IgA, IgM, fibrina y properdina.

Por microscopía electrónica se observan depósitos electrodensos principalmente en mesangio y ocasionalmente sub-endoteliales, subepiteliales e intramembranosos.

Esta forma constituye 12.5o/o de la nefritis lúpicas, clínicamente presentan usualmente hematuria microscópica con cilindros hemáticos y proteinuria leve; generalmente hay ausencia de hipertensión, edema y azotemia, sin evidencia de insuficiencia renal (a menos que haya transición histológica a otra forma de nefritis lúpica) ya que se ha comprobado transición a las formas proliferativas difusa y membranosa, con una mortalidad cerca de 30o/o a los 5 años de enfermedad.

NEFRITIS LUPICA PROLIFERATIVA DIFUSA:

La Microscopía de luz revela proliferación difusa de grado variable en severidad de las células mesangiales endoteliales y epiteliales con aumento de la matriz mesangial y obliteración del lumen capilar, hay engrosamiento localizado de la membrana basal (debido a depósitos sub endoteliales) dando a la rígida pared del capilar glomerular una apariencia eosinófila denominada lesión en "asa de alambre", puede haber áreas de necrosis glomerular, más del 25o/o de los glomérulos están esclerosados, hay formación de medias lunas "crescents" epiteliales en 30o/o o más de los glomérulos, edema intersticial focal con infiltración de polimorfo nuclear es y células plasmáticas, cambios tubulares focales moderados o severos de tipo hialino o vacuolar, atrofia tubular leve, son frecuentes cambios fibrinoides de arterias pequeñas y vasculitis renal necrotizante, los capilares pueden contener trombos hialinos.

Por microscopía electrónica se observan depósitos electrodensos difusos predominantemente sub endoteliales y mesangiales.

Por inmunofluorescencia se observan depósitos granulares de IgG, C3 y properdina fueron encontrados en menor cantidad.

Esta forma constituye el 50o/o de la nefritis lúpica y es la más severa clínicamente las manifestaciones renales son las más predominantes con hipertensión, edema, azotemia, hematuria microscópica o macroscópica, proteinuria masiva, hay un cuadro mixto de nefritis-nefrosis si no es tratada esta forma de nefritis lúpica puede progresar en meses a insuficiencia renal

NEFRITIS LUPICA MEMBRANOSA

La microscopía de luz muestra cambios similares a la glomerulonefritis membranosa idiopática, hay un engrosamiento uniforme y difuso de las paredes capilares glomerulares, sin ninguna o muy leve proliferación celular, la tinción de PAS revela proyecciones PAS positivas (picos) extendiéndose del lado epitelial de la membrana basal glomerular, con tinción tricómica la membrana basal y los picos se tiñen de azul-verdoso, y los depósitos sub-epiteliales de rojo.

Con microscopía de inmuo fluorescencia se detectan

depósitos granulares finos de IgG, C3 y ocasionalmente de IgM e IgA en localización sub epitelial que corresponden a los depósitos sub-epiteliales identificados por la colaboración tricómica.

La microscopía electrónica demuestra depósitos electrodensos en el lado epitelial de la mb glomerular, estos depósitos están separados por proyecciones de la lámina densa que se extienden del lado epitelial de la mb; estas proyecciones de la lámina densa son los picos vistos con la colación tricómica, y los depósitos de IgG y C3 por inmunofluorescencia que se tiñen de rojo con la coloración tricómica a la microscopía de luz.

Esta forma de lesión renal se observa en un 25o/o de los pacientes, la presentación clínica que predomina es la de síndrome nefrótico, cerca de 1/3 también presentan hipertensión, la microhematuria e insuficiencia renal también pueden estar presentes aunque con menor incidencia que la proliferativa difusa, el curso es usualmente crónico con lenta progresión a la insuficiencia renal o una respuesta gradual al tratamiento en período de varios meses o años.

NEFRITIS LUPICA MESANGIAL

A la microscopía de luz hay usualmente hiper celularidad mesangial moderada, asociada con aumento de la matriz mesangial, algunas veces el glomérulo a la microscopía de luz puede ser completamente normal-La microscopía de inmunofluorescencia usualmente revela depósitos de IgG y C3 y menos a menudo de IgA e IgM en el mesangio, estos cambios por inmunofluorescencia son observados aunque no se encuentren cambios a la microscopía de luz.

Por microscopía electrónica se demuestran depósitos electrodensos en el área mesangial

Esta forma de lesión renal constituye un 12.5o/o de las nefritis lúpicas, los pacientes pueden no tener alteraciones urinarias evidentes hasta 1 año después de la presentación del lupus eritematoso, puede estar asociada con proteinuria.

Es aceptado que todas las otras formas de nefritis lúpica pueden comenzar con esta proliferación mesangial y posteriormente desarrollarse o transformarse en proliferativa o en tipo membranosa.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO:

En estudios individuales la sobrevivencia a los 10 años es de 90o/o para pacientes sin compromiso renal y de 60o/o en pacientes con nefritis lúpica (13).

La morbilidad y mortalidad son influenciadas princi-

palmente por el compromiso renal y por las manifestaciones del SNC se ha planteado que varios factores afectan la historia "natural" del LES: a) Definición de la enfermedad, b) Heterogeneidad, c) Tratamiento (esteroides, antibióticos, anti-hipertensivos/diuréticos, agentes citostáticos, hemodiálisis/transplante renal, plasmaferesis) d) Educación del paciente (14).

El curso de la nefritis lúpica es impredecible cualquiera que sea su forma histológica ya que aunque no es la regla se observa transición de una a otra forma de nefritis: han sido informados casos ocasionales de la forma proliferativa a membranosa, de proliferativa severa a forma mesangial, después del tratamiento con esteroide y esteroide con inmunosupresores, puede ocurrir transición de focal a proliferativa difusa o membranosa, no es infrecuente la progresión de mesangial a proliferativa y membranosa. Es muy poco común transición de membranosa a otras formas (15).

En la actualidad la terapia no está bien delineada, el esquema terapéutico está determinado en gran medida por la forma de nefritis encontrada. Reseñamos brevemente algunos aspectos de su tratamiento (5).

NEFRITIS LUPICA FOCAL

La terapia de prednisona es usada a la dosis necesaria para controlar las manifestaciones extrarrenales. La prednisona usualmente es administrada a dosis no mayores de 60mg/m²día, la dosis puede ser diaria o intermitente.

NEFRITIS LUPICA PROLIFERATIVA DIFUSA

Se usa una dosis alta (60mg/m²día) por un período de 6 semanas hasta 6 meses, seguida por dosis bajas intermitentes o diarias por varios meses o años. El objetivo de la terapia es producir remisión serológica (anticuerpos anti DNA negativos, niveles normales de complemento sérico) cuando estos criterios son logrados la dosis de prednisona es disminuida gradualmente hasta dejar dosis bajas que mantengan al paciente clínicamente asintomático y con serología negativa. Se usan inmunosupresores como ciclofosfamida y/o azatioprima a dosis de 2mg/kg/24h durante el estado activo de la enfermedad y son omitidos usualmente cuando hay remisión serológica y mejoría clínica, los hallazgos urinarios no son de ayuda para asesorar la terapia. La mortalidad a los 5 años es de 71%. La muerte puede deberse a insuficiencia renal terminal y sepsis.

NEFRITIS LUPICA MEMBRANOSA;

La terapia esteroide usualmente es usada por períodos prolongados, es la primera terapéutica en estos pacientes, cuando hay remisión la dosis es disminuida como se ha mencionado previamente. La mortalidad a

los 5 años es cerca del 30% similar a la de la nefritis focal.

NEFRITIS LUPICA MESANGIAL:

Como en las otras formas de nefritis lúpica, la terapia esteroide es utilizada para producir remisión serológica. El curso de ésta es variable; la mortalidad a los 5 años no está bien determinada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Bourgoignie, J.J. Mordujovich, J., and Goldsmith, C.; the Nephrotic Syndrome in Systemic Diseases. In Strauss, J. (Ed.): Pediatric Nephrology: current concepts in Diagnosis and management New York: Garland Press, 1979, Vol 5, p. 77.
- 2) Scheiner, G.E. the Nephrotic Syndrome in Strauss, M.B. and Welt, L.G. (eds): Diseases of the kidney. Boston: Little, Brown and Co. 1971, p. 503.
- 3) Mcvicar, M: La Nefritis del Lupus Eritematoso Sistémico. In Mota H.F. (ed.): Tópicos Selectos de Nefrología. México City: Nueva Editorial Interamericana, 1976, p. 249.
- 4) Fish, A.J. Blau E.B. Westberg, N.G. et al: Systemic Lupus Eritematosus within the first two decades of life. Am. J. Med. 1977 62:99.
- 5) Hoilerman, Ch. E.: Renal involvement in Systemic Disease. In Hoilerman, Ch.E. (ed): Pediatric Nephrology. New York: Medical Examination publishing Co. Inc. Excerpta Medica Co. 1979. p. 383.
- 6) Hollister, R. O'Brien, D. (eds): Current Pediatric Diagnosis and Treatment. Los Altos California: Lange Medical Publications, 1982, p. 431.
- 7) Cohén, A.S., Reynolds, W.E., Franklin, E.C., Kulka J.P. Ropes, M.W. Shulman L.E. Wallace, S.L.: Preliminary Criteria for the Clasification of Systemic Lupus Eritematosus Bull Rheum. Dis. 1971, 21:643.
- 8) Singsen, B.H. Etal: Systemic Lupus Eritematosus in Childhood: Correlation Between Change in Disease Activity Pediat. 1976, 89:358.
- 9) West, C.D. McAdams, A: the Chronic Glomerulonephritides of Childhood part I, J Pediatr 1978 93: 1
- 10) Hamilton, M.E. Winfield, J.B.: T. Cells in Systemic Lupus Eritematosus, Arthritis and Theumatism 1979,22:1
- 11) Garin, E.H. Donnelly, W.H., Fennell 111, R.S., and

Richard, G.A.: Nephritis in Systemic Lupus Erythematosus in Children, *J. Pediatr.* 1976 89:336

- 12) Baldwin, D.S., Gluck, M.C Lowenstein, J., Gallo, G.R.: Lupus Nephritis Clinical Course as Related to Morphologic Forms and their Transitions. *Am. J. Med.* 1977, 62:12.
- 13) Wallace D.J., Podell, T., Weiner, J., Podell, T., Weiner, J. Klinenberg, J.R., Forouzesh S., Dubois El: Systemic Lupus Erythematosos survival patterns: Expe-

rience with 609 patients. *J. Am. Med. Ass.* 1981, 245:934.

- 14) Christian, C.L.: Systemic Lupus Erythematosus: Clinical manifestations and prognosis. *Arthritis and Rheumatism* 1982, 25:887.
- 15) Me Cluskey, R.T.: the valué of the Renal Bipsy in Lupus Nephritis. *Arthritis and Rehumatism* 1982, 25: 867.

