

Recuperación parcial de la función renal de una nefropatía lúpica terminal de hemodiálisis

Partial recovery of function renal of terminal lupus nephritis in the haemodialysis

A. Castejón*, J. Ocharan**, R.I. Muñoz**, M.E. Domínguez*, A. Unzurrunzaga*, I. Martínez**, R. Saracho**, J. Montenegro**

*Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Bizkaia. Deusto. Bilbao

**Servicio de Nefrología. Hospital de Galdakao. Galdakao, Bizkaia

RESUMEN

Presentamos un caso clínico de nefropatía lúpica terminal en hemodiálisis durante 18 meses, que recuperación parcial de la función renal, de forma espontánea y asimismo, una revisión de la literatura biomédica.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso diseminado, hemodiálisis, recuperación de la función renal.

SUMMARY

We displayed to clinical case of lupus nephritis terminal in the hemodialysis during 18 months, that partial recovery of the renal function, of espontanea form and also, to revision of biomedical literature.

KEY WORDS: Lupus nephritis, renal dialysis, recovery of function.

LABURPENA

18 hilabetez hemodialisi bidez tratatutako nefropatia lupiko terminal kasu bat aurkezten dugu, giltzurrun-funtzioaren berezko suspertze partzialarekin. Halaber, literatura biomedikoaren berrikuspena ere egiten dugu.

HITZ GAKOAK: eritema-lupus barreiatua, hemodialisia, giltzurrun-funtzioaren suspertzea.

Introducción

Presentamos un caso clínico de nefropatía lúpica terminal en hemodiálisis durante 18 meses, con recuperación parcial de la función renal, de forma espontánea, siendo un caso excepcional, este ha sido el motivo de comunicarlo a la sociedad científica médica y, asimismo, una revisión de la literatura biomédica del caso insólito.

Caso clínico

Paciente de 30 años de edad, hembra que debuta hace 13 años en otro centro con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y dentro de un cuadro de pericarditis. Al año presenta proteinuria nefrótica, se realiza biopsia renal con el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa difusa con 70% de semilunas. Se ha tratado con corticoides, bolus de ciclofosfamida. Posteriormente, presenta un empeoramiento de su función renal con datos de hipertensión arterial severa no controlada, se realiza una segunda biopsia renal con el diagnóstico de glomerulonefritis esclerosante difusa VI, iniciando sesiones de hemodiálisis por catéter y posteriormente por fístula arteriovenosa interna para hemodiálisis. De forma variable presento cifras altas de presión arterial que se controlaban con ultrafiltraciones en diálisis y/o fármaco antihipertensivo. A los 4 meses, ingresa por un cuadro de pielonefritis por E. Coli. A los 8 meses de diálisis, se intenta la bajada de corticoides, pero se suspende por presenta sintomatología general de LES. A los 18 meses de inicio del tratamiento sustitutivo de hemodiálisis, se suspende el mismo por recuperación de la función renal, estando en la actualidad, a los 6 meses después de no tener el tratamiento de hemodiálisis, los parámetros de interés renal los siguientes: Creatinina pasmática de Cr 1.98, CCr 39 ml/min/1.73 m² SC y la proteinuria 648 mg/24 h.

Correspondencia:
Ainhoa Castejón
C/ Kasune, 14 · 2º C
48991 Getxo. Bizkaia.
Correo electrónico: aira2002@euskalnet.net
Recibido: 13-11-2002
Aceptado: 01-06-2003

Discusión

La nefritis lúpica es la enfermedad renal secundaria más frecuente en nuestro medio y constituye una de las causas más comunes de glomerulonefritis biopsiada (1). No tiene tratamiento curativo; en parte por desconocimiento de gran parte de sus mecanismos patogénicos. Se han implicado factores: raciales, genéticos, ambientales (luz ultravioletas, virus, fármacos, etc.) y hormonales que inducen la pérdida de tolerancia inmune con alteraciones de linfocitos T, hiperproducción de autoanticuerpos por linfocitos B y el consiguiente depósito renal de complejos inmunes que ocasionan inflamación, necrosis, apoptosis, fibrosis e insuficiencia renal progresiva (2). El tratamiento actual de las formas graves de nefritis lúpica consiste en inmunosupresión inespecífica basada en la asociación de glucocorticoides e inmunosupresores lo que permite mejorar la función renal y la supervivencia de los pacientes (3-4).

En el LES predominan las manifestaciones sistemáticas siendo muy comunes: las alteraciones cutáneo-mucosas y alteraciones del aparato locomotor (artralgias y mialgias) pero puede estar alterado cualquier órgano del cuerpo humano y suele preceder a la afectación renal. Las alteraciones urinarias (proteinuria, microhematuria o ambas) se presentan hasta en un 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico, y pueden aparecer hasta en un 75% a lo largo de su evolución. Casi todos los pacientes con LES tienen depósitos de inmunocomplejos (aunque sólo la mitad aproximadamente tienen evidencia clínica). Las manifestaciones renales son muy variables desde proteinuria mínima y alteraciones urinarias asintomáticas hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En la mayoría de los pacientes con nefropatía lúpica, la afectación predominante es una glomerulonefritis por inmunocomplejos. Siendo más raras la nefropatía intersticial y la microangiopatía trombótica asociada al anticoagulante lúpico.

La glomerulonefritis lúpica se clasifica en 6 tipos según la clasificación de la OMS, recientemente modificada (Tabla 1) (3, 4). En función de los subtipos se determina el índice de actividad y el índice de cronicidad, útiles para predecir la respuesta al tratamiento y la tendencia a la evolución hacia la insuficiencia renal crónica (cuantifican la reversibilidad o irreversibilidad de las lesiones en la biopsia renal) pero dependiendo del observador se determinan muchas variaciones por lo que se limita su utilidad (Tabla 2) (5, 6). En general los casos con Glomerulonefritis lúpica

TABLA 1
Clasificación de la glomerulonefritis lúpica de la OMS

<p>I- GLOMÉRULO NORMAL</p> <p>a) Normal en todas las técnicas b) Normal por microscopio óptico, pero con depósitos en inmunofluorescencia o en microscopio electrónico</p> <p>II- NEFROPATIA MESANGIAL (10-20%)</p> <p>a) Ensanchamiento mesangial con escasa celularidad b) Ensanchamiento mesangial con proliferación celular</p> <p>III- GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL (10-20%). MENOS DEL 50% DE LOS GLOMÉRULOS AFECTADOS, POR DEFINICIÓN</p> <p>a) Lesiones necrotizantes activas b) Lesiones activas y esclerosas c) Lesiones esclerosas</p> <p>IV- GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA (40-60%). PROLIFERACION MESANGIAL SEVERA, ENDOCAPILAR O MESANGIOCAPILAR CON DEPOSITOS SUBENDOTELIALES O SIN DEPOSITOS SUBEPITELIALES</p> <p>a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosas d) Con lesiones esclerosas</p> <p>V- GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (10-20%). PUEDE CONFUNDIRSE CON UNA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA HISTOLOGICAMENTE PUES A VECES SE PRESENTA EN AUSENCIA DE LUPUS CLÍNICO</p> <p>a) Membranosa pura b) Asociada a lesiones mesangiales II (A ó B)</p> <p>VI- GLOMERULONEFRITIS ESCLEROSA, AVANZADA O TERMINAL</p>

TABLA 2
Criterios de Actividad y Cronicidad

<p>I- CRITERIOS DE ACTIVIDAD (0-24)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lesiones Glomerulares</i> <ul style="list-style-type: none"> - Proliferación celular - Necrosis fibrinoide (cariorrexii) - Semilunas celulares - Trombos hialinos (asas de alambres) - Infiltraciones de leucocitos • <i>Lesiones Túbulo-Intersticiales</i> <ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado de células mononucleares a celularidad <p>II- CRITERIOS DE CRONICIDAD (0-12)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lesiones Glomerulares</i> <ul style="list-style-type: none"> - Esclerosis glomerular - Semilunas fibrosas • <i>Lesiones Túbulo-Intersticiales</i> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis intersticial - Atrofia tubular <p><small>CADA VARIABLE SE PUNTA DE 0-3 PUNTOS. 0: AUSENTE; 1: LEVE; 2: MODERADO Y 3: GRAVE. EL VALOR DE LAS VARIABLES: NECROSIS, CARIORREXI Y SEMILUNAS CELULARES.</small></p>

proliferativa difusa suelen presentarse con proteinuria importante (síndrome nefrótico en más del 50% de los casos) y hematuria, siendo también frecuentes en el momento del diagnóstico la hipertensión

arterial y la insuficiencia renal. No obstante, en algunos casos, no hay apenas manifestaciones clínicas, sólo presenta proteinuria no nefrótica y microhematuria, sin hipertensión arterial y la insuficiencia renal. Esto confirma la importancia de realizar biopsia renal incluso ante la inexistencia de clínica, dada la falta de correlación, al menos en etapas precoces, entre los datos analíticos y los hallazgos morfológicos. En las formas proliferativas el tratamiento más aceptado consiste en la administración combinada de prednisona oral (1 mg/kg/día, con dosis descendentes mensualmente) y bolus de ciclofosfamida intravenosa (a razón de 0.5-0.9 g/m² sc., según protocolo), 6 mensuales y 6 trimestrales hasta un total de 12 dosis, además del control estricto de la tensión arterial.

Respecto a la nefropatía membranosa lúpica pura (tipo IV de la OMS) y recibe tratamiento con prednisona a dosis de 0.5 g/día. Este tipo de GN se caracteriza por proteinuria asintomática aunque en ocasiones puede debutar con síndrome nefrótico. Sin otros datos de enfermedad lúpica sería indistinguible de la GN membranosa idiopática. En ocasiones puede evolucionar a formas proliferativas tipo III o IV, lo cual empeora el pronóstico. Hoy día, no existen evidencias que justifiquen tratamientos inmunosupresores agresivos y en general el manejo terapéutico se basa en el uso de prednisona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y en ocasiones azatioprina. No está demostrada la eficacia de la ciclofosfamida.

Respecto al embarazo en el LES. Los pacientes con lupus pueden tener una gestación a término si se cumplen los siguientes requisitos: función renal normal, ausencia de hipertensión arterial, proteinuria menor de 1 g/día y remisión de la enfermedad en, al menos, los 6 meses previos. La presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos aumenta las posibilidades de pérdidas fetales, si bien el tratamiento con esteroides, heparina y aspirina ha cambiado el pronóstico fetal (7, 8).

Como ya hemos comentado el tratamiento de la nefritis lúpica grave se basa en la asociación de esteroides e inmunosupresores. Actualmente se valora la posibilidad de usar el Micofenolato Mofetil, como alternativa en aquellos casos refractarios a la ciclofosfamida parenteral en bolus o en casos recidivantes tras el tratamiento clásico. El Micofenolato Mofetil es un fármaco cuyo mecanismo de acción consiste en líneas generales en disminuir específicamente la síntesis de novo de purinas y la proliferación de monocitos y linfocitos T y B activados, disminuyendo además la migración leucocitaria a las zonas de inflamación. Está demostrada

cierta superioridad frente a la Azatioprina para prevenir o revertir el rechazo agudo en trasplantes de órganos sólidos. Se ha presentado un estudio en el que se describe la evolución de 6 pacientes con nefritis lúpica grave que presentaron recidiva tras tratamiento con los inmunosupresores clásicos y fueron posteriormente tratados con Micofenolato. Tras el tratamiento 3 de ellos entraron en remisión completa y tres en remisión parcial. No existió fracaso del tratamiento ni abandono del mismo y sólo un paciente presentó recidiva. No hubo modificaciones de leucocitos, creatinina ni albúmina sérica. Los anticuerpos descendieron así como la proteinuria y la dosis de prednisona. Los únicos efectos secundarios observados fueron náuseas y molestias digestivas que cedieron sin necesidad de interrumpir el tratamiento. El resultado global del estudio concluye que el Micofenolato puede ser un fármaco eficaz en las formas recidivantes de nefritis lúpica. Capaz de inducir la remisión en la mayoría de los pacientes y con escasos efectos secundarios. Sin embargo se plantean varios problemas dada la ausencia de estudios con grupos de población amplios y de ensayos controlados. Desconocemos la eficacia a largo plazo, recidiva al suspender el tratamiento, la eficacia en sujetos de alto riesgo y los efectos secundarios. Además el micofenolato es 200 veces más caro que la ciclofosfamida por lo que debería estar suficientemente probada su superioridad frente a la Ciclofosfamida para justificar su uso (9-12). Normalmente, la actividad de la nefritis lúpica es lo suficientemente importante como para evolucionar al paciente en diálisis. Aproximadamente, un 23% de los pacientes con nefropatía lúpica llegarán a la insuficiencia renal terminal y los datos que presagian esta situación son: a) hipertensión, la forma histológica proliferativa

difusa, la microangiopatía trombótica renal, la creatinina plasmática superior a 1.4 mg/dl e índice de cronicidad elevada. Hay datos contradictorios respecto a otras circunstancias tales como: índice histológico de actividad, sexo, raza, retraso en la biopsia renal, índice global de actividad de la enfermedad, persistencia del síndrome nefrótico, etc. son un factor de riesgo para llegar a la insuficiencia renal terminal. Al llegar a la enfermedad renal terminal, la actividad lúpica tiende a disminuir después de comenzar la diálisis, se recomienda esperar al menos tres meses para el trasplante renal, pues hasta en un 10% de los pacientes hay una recuperación parcial de la función renal (13). Existe controversia sobre la posibilidad de realizar trasplante renal durante un brote agudo de LES. Los pacientes en estadio terminal de la nefritis lúpica presentan en general una remisión clínica y serológica de las manifestaciones sistémicas del LES no siendo muy bien conocido el mecanismo por el que esto ocurre; disminuyendo las necesidades de inmunosupresión o de altas dosis de prednisona en este periodo. Las principales causas de muerte en los pacientes en estadio terminal de la nefritis lúpica ocurren en los tres primeros meses de diálisis siendo la causa más frecuente la infección y en segundo lugar las causas cardiovasculares. Respecto al trasplante renal la terapia inmunosupresora que precisan y las tasas de supervivencia en los pacientes con LES son comparables a los pacientes sin lupus y mejores que en otras enfermedades reumáticas severas. La recurrencia de la nefritis lúpica en el aloinjerto es excepcional (14).

Agradecimiento: Los datos previos han sido facilitados por Dr. R. Ortiz-Vigón, del Servicio de Nefrología del Hospital de Basurto. Agradecemos los comentarios al manuscrito del Dr. Carlos de la Riva

Aguinago, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital San Eloy de Barakaldo, Bizkaia y Dr. Iñaki Zabalza Estévez, Jefe de Anatomía Patológica del Hospital de Galdakao, Bizkaia. Asimismo, agradecemos la colaboración de Loli Tovar.

Referencias bibliográficas

1. Registro de Glomerulonefritis. Sociedad Española de Nefrología. Epidemiología de las nefropatías en España. Datos de 1994-1995. *Nefrología* 1997, 17: 195-205.
2. Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997, 52: 538-558.
3. Black RM. Lupus Nephritis. In Rose and Black's, *Clinical Problems in nephrology*; 1996, 1ª Ed; 340-351.
4. Rose BD, Appel GB. Treatment of lupus nephritis. *UpToDate*, 1997, 5 (3): 2.
5. Churg J, Borrnstein J, Glassok RJ (EDS). *Renal Diseases Classification and atlas of Glomerular Diseases*. New York: Igaku-Shoin 1995: 151.
6. Austin HA, Mugnu LR, Joyce KM et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*, 1984; 24: 689-695.
7. Jungers P, Chauveau D. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int*, 1997, 52: 871-885.
8. Schur PH, Bermas B. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *UpToDate*, 1997, 5: 32.
9. Ponticelli C. Treatment of lupus nephritis, the advantages of a flexible approach. *Nephrol Dial trasplant* 1997, 12: 2057-2059.
10. Alvarez L, Rivera F, Gil CM, Jiménez del Cerro LA y Olivares J. Micofenolato Mofetil en la nefritis lúpica. *Nefrología*. 2002, 22: 24-32.
11. Cross J, Jayne D. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2000, 9: 647-650.
12. Glicklid D, Acharya A. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*. 1998, 32: 318-322.
13. Cheigh JS, Stenzal KH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1993; 21: 2-8.
14. Mojcik CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1996; 101: 100-107.