

LA NEFROPATÍA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL.

Nº Programa: 346

Dra. Laura Espinosa Román. Jefe de Sección del Servicio de Nefrología Infantil Hospital Universitario La Paz. Madrid

La afectación renal en los pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es frecuente, y se estima que aproximadamente un 50% de éstos tienen evidencia de participación renal al inicio de la enfermedad y hasta un 80% la desarrollan a lo largo de la evolución. La anomalía más frecuente es la proteinuria (80%) mientras que aproximadamente el 40% tienen hematuria y/o piuria alguna vez durante el curso de la enfermedad.

PATOGÉNESIS

La formación de complejos inmunes es el evento inicial en el desarrollo de la nefropatía lúpica, aunque la identificación precisa de los anticuerpos (Ac) nefritogénicos y su contribución a la nefropatía no ha sido totalmente clarificada. Los pacientes con LES producen Ac, la mayoría de tipo IgG, que reaccionan con muchos componentes celulares y extracelulares (citoplasma, núcleo, membrana celular, matriz), pero no todos los complejos inmunes son nefritogénicos y no existe una correlación definida entre el título de Ac circulantes y la nefritis clínica.

Los autoAc del LES pueden formar depósitos inmunes en el riñón a través de 3 mecanismos:

1. Depósito de complejos inmunes circulantes.
2. Formación in situ de complejos Ag-Ac
3. Formación de Ac frente a Ag celulares específicos (nucleosomas).

El patrón de daño glomerular en el LES está relacionado con el lugar de formación de los complejos inmunes. Estos complejos inmunes están

compuestos primariamente de DNA-antiDNA pero también pueden incluir agregados de nucleosomas, cromatina, C1q, laminina, Sm, La, Ro, ubiquitin y ribosomas.

- Los depósitos en el mesangio y espacio subendotelial están próximos a la membrana basal glomerular y tienen acceso al espacio vascular, de forma que la activación del complemento con generación de los quimioactivos C3a y C5a da lugar a la afluencia de neutrófilos y células mononucleares. Estos cambios se manifiestan histológicamente por una GN proliferativa mesangial focal o difusa y clínicamente por un sedimento urinario alterado (hematíes, leucocitos, cilindros granulares o celulares), proteinuria y a menudo una disminución de la función renal.
- Los depósitos en el espacio subepitelial también pueden activar el complemento, pero no hay afluencia de células inflamatorias ya que los factores quimiotácticos están separados de la circulación por la membrana basal. Por tanto el daño está limitado a las células epiteliales glomerulares y la primera manifestación es proteinuria, a menudo en rango nefrótico. Histológicamente estos pacientes tienen una nefropatía membranosa.

El lugar de formación de los complejos inmunes está relacionado a las características tanto del Ag como del Ac.

- Grandes complejos inmunes intactos o Ag aniónicos (que no pueden cruzar la barrera de carga aniónica en la pared del capilar glomerular) son depositados en el mesangio y espacio subendotelial. El grado de depósito inmune determina si el paciente desarrolla enfermedad media limitada al mesangio o una forma más severa de GN proliferativa focal o difusa. Estudios experimentales sugieren que hay dos mecanismos primarios por los que los depósitos subepiteliales se pueden formar: un Ag catiónico que puede cruzar la MBG; y un autoAc dirigido contra los Ag de las células epiteliales.
- Las características de los Ac en el LES también pueden ser un determinante importante del lugar de formación de los complejos

inmunes. Esto puede estar relacionado tanto con la carga del Ac como con su región de unión al Ag, ya que el Ac puede unirse al Ag en diferentes sitios en la pared capilar glomerular, produciendo distintas manifestaciones clínicas e histológicas.

Además no todos los Ac antiDNA circulantes en el LES son necesariamente nefritogénicos.

Los complejos inmunes depositados, además del complemento, pueden activar otras ramas de la respuesta inflamatoria:

- Suprarregulación y activación de adhesión de moléculas sobre el endotelio. Esto puede producir un reclutamiento de leucocitos proinflamatorios y el inicio del daño autoinmune.
- Las células glomerulares activadas y dañadas y los macrófagos infiltrantes y células T producen citocinas inflamatorias incluyendo TNFalfa, interleukina6, factor de crecimiento beta, interferon gamma y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Todas ellas tienen el potencial de extender el daño renal. Las plaquetas activadas también pueden contribuir a la proliferación de la célula mesangial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evaluación clínica del paciente con LES debe incluir el examen de orina, la cuantificación de la proteinuria y la valoración del filtrado glomerular. La actividad lúpica en el sedimento se puede manifestar por la presencia de hematuria, leucocituria y cilindros de diversos tipos. La cuantificación de la proteinuria nos va a ayudar para valorarla respuesta al tratamiento y para el seguimiento de estos pacientes.

Las manifestaciones clínicas pueden ser escasas, siendo las más frecuentes la presencia de edemas con un síndrome nefrótico clínico y la hipertensión arterial.

CLASIFICACIÓN

La introducción de la biopsia renal en la década de los 50, la aplicación de la inmunofluorescencia , la microscopía electrónica en los 60 y el conocimiento de los mecanismos inmunológicos permitió la clasificación de varios patrones de daño renal en el LES. En 1974 se formula la primera clasificación de la OMS, que es modificada en 1982, posteriormente se añade la valoración de las lesiones según su actividad y cronicidad. La última modificación de la clasificación de la nefropatía lúpica se realiza en el año 2003, con el consenso de las Sociedades Internacionales de Nefrología y Patología Renal (ISN/RPS) (Tablas 1 y 2).

Estas alteraciones tienen distintas características histológicas, clínicas y pronósticas, aunque a veces se superponen y además un 15-50% evolucionan de una forma a otra. Esto no sorprende porque los distintos tipos de nefritis lúpica representan respuestas inespecíficas al depósito de complejos inmunes. El único hallazgo patológico que es relativamente específico de lupus es la presencia de numerosas estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales glomerulares.

Nefritis lúpica Mesangial Mínima (Clase I)

Representa la forma más temprana y leve de afectación glomerular.

Nefritis lúpica Proliferativa Mesangial (Clase II)

Los cambios histológicos se manifiestan por microhematuria y/o proteinuria; la hipertensión es rara. El pronóstico es bueno y la actitud debe ser expectante a no ser que el paciente progrese a una enfermedad más avanzada. En este sentido parece que no está indicado el tratamiento inmunosupresor, aunque muchos reciben corticoides por las manifestaciones extrarrenales.

Nefritis lúpica focal (Clase III)

El pronóstico es variable y deriva de la dificultad de determinar de una forma exacta los glomérulos afectados. La hematuria y la proteinuria están presentes en casi todos los pacientes y algunos de ellos presentan síndrome nefrótico y elevación de la creatinina sérica aunque la disfunción renal progresiva es rara.

Nefritis lúpica difusa (Clase IV)

Es la forma más severa y más frecuente. Hay hematuria y proteinuria en casi todos los casos, y el síndrome nefrótico, la HTA y la IR son frecuentes. Hay disminución significativa del complemento y aumento de los Ac antiDNA.

Algo controvertido es el pronóstico y significado terapéutico del grado de actividad (inflamación activa) o cronicidad (cicatriz glomerular, fibrosis tubulointersticial y atrofia). Aunque algunos autores han propuesto que altos niveles de cronicidad están asociados con fallo renal progresivo que es menos probable que respondan al tratamiento, otros han notado que los índices de actividad y cronicidad son a menudo similares en pacientes que progresan a fallo renal y en aquellos que mantienen función renal estable. La utilidad limitada de estos índices es en parte debido a la naturaleza subjetiva de su determinación, llevando a resultados variables e irreproducibles.

A pesar del tratamiento inmunosupresor efectivo, la cicatrización progresiva puede desarrollarse durante años, después que la inflamación se haya resuelto. Este último declinar en la función está generalmente asociado con un sedimento de orina inespecífico y en la biopsia marcada cicatrización con poca o ninguna inflamación activa.

Nefritis lúpica membranosa (Clase V)

Representa un 10-20%. Los pacientes presentan signos típicos de síndrome nefrótico. Puede existir también hematuria e HTA, y la creatinina (Cr) generalmente es normal o ligeramente elevada.

La GN membranosa es la única forma de nefritis lúpica que se puede presentar sin ninguna otra manifestación serológica de LES. Hay no obstante algunos hallazgos en el ME y en la IF que si está presente sugieren fuertemente un lupus subyacente:

- Estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales al ME.
- Depósitos concurrentes subendoteliales o mesangiales prominentes como en las formas proliferativas de lupus.
- Depósitos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular y en los vasos sanguíneos pequeños.

Algunos pacientes con síndrome nefrótico severo sintomático o signos de IR progresiva pueden ser tratados con corticoides e inmunosupresores.

Nefritis lúpica esclerosante avanzada (Clase VI)

La GN esclerosante representa la curación de un daño inflamatorio previo y no un daño glomerular primario (representa un 4%). Estos pacientes tienen una disfunción renal lentamente progresiva con un sedimento de orina inespecífico. La identificación de esta lesión es importante ya que el tratamiento inmunosupresor es improbable que sea beneficioso para la enfermedad inflamatoria inactiva. En cambio, medidas dirigidas a bajar la presión intraglomerular, como el uso de IECAS pueden disminuir la disfunción renal progresiva.

OTRAS

Además de estas glomerulopatías hay otras tres formas menos comunes de enfermedad renal lúpica: enfermedad vascular, nefritis intersticial y lupus inducido por drogas.

Nefritis tubulointersticial

La afectación tubulointersticial casi siempre se ve asociada a una enfermedad glomerular concurrente. Su severidad es un importante factor pronóstico, correlacionándose positivamente con la presencia de HTA, aumento de la Cr y progresión en el curso clínico. En comparación la presencia de depósitos sólo en la membrana basal tubular se correlaciona con la actividad serológica de la enfermedad pero no con el pronóstico.

En algunos casos la enfermedad tubulointersticial es la única manifestación de la nefritis lúpica. Esta posibilidad debe sospecharse en un paciente con lupus que tiene una elevación de la Cr y un análisis de orina que es relativamente normal o muestra pocas anomalías. Estos cambios se pueden

acompañar de signos de disfunción tubular como acidosis metabólica, hipo o hiperkalemia. AutoAc dirigidos contra las células intercaladas secretoras de ácido pueden ser los responsables de la acidosis en estos pacientes. El tratamiento con corticoides generalmente es efectivo.

Enfermedad vascular

La afectación de la vasculatura renal no es rara en la nefritis lúpica y su presencia puede afectar adversamente al pronóstico de la enfermedad renal. Los problemas más comunes son los depósitos de complejos inmunes, cilindros microvasculares de Ig, una microangiopatía trombótica que produce un síndrome similar a la púrpura trombocitopénica trombótica y vasculitis. Los depósitos inmunes están generalmente localizados por debajo de un endotelio intacto. No producen inflamación pero la necrosis fibrinoide con estrechamiento vascular se puede ver en casos severos, a menudo en asociación con HTA moderada a severa. No está claro si la HTA contribuye al daño vascular o si el daño vascular exacerba la HTA.

Independientemente de la patogénesis los pacientes con vasculopatía necrotizante tienden a tener peor pronóstico que los que tienen afectación aislada glomerular. No hay tratamiento específico que difiera de las recomendaciones en otras formas de nefritis lúpica.

Otros pacientes presentan trombos glomerulares y vasculares a menudo en asociación con Ac antifosfolípidos como el anticoagulante lúpico o Ac anticardiolipina. El efecto es un síndrome que es patogenéticamente similar a la PTT. La afectación renal se caracteriza por trombos de fibrina en las arterias pequeñas y en los capilares glomerulares y en algunos casos en las grandes ramas de arterias renales. Estos cambios pueden ocurrir como enfermedad primaria o sobreañadidos a otras formas de nefritis lúpica.

Una microangiopatía trombótica puede estar asociada con una disminución aguda y reversible de la función renal con HTA que es generalmente severa. La plasmaféresis con infusión de plasma puede ser beneficiosa durante la fase aguda, junto con terapia inmunosupresora. Se recomienda el tratamiento con warfarina para evitar nuevos trombos.

Lupus inducido por drogas

Una variedad de drogas pueden inducir un síndrome lupus-like, particularmente aquellas que son acetiladas en el hígado, como la hidralacina, procainamida y la isoniacida. La afectación renal es rara pero puede ocurrir una GN proliferativa y síndrome nefrótico.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la nefropatía lúpica tenemos que contemplar 2 fases:

- Terapia de inducción: tratamiento de la enfermedad grave que pone en peligro la vida.
- Terapia de mantenimiento: manejo a largo plazo.

Los objetivos del tratamiento son:

- Evitar la muerte.
- Evitar la progresión a insuficiencia renal terminal o el empeoramiento de la función renal.
- Conseguir la remisión precoz y mantenerla a largo plazo con la mínima morbilidad inducida por drogas.

Las dificultades del tratamiento de la nefropatía lúpica en la edad pediátrica se producen por:

- Tratarse de una enfermedad heterogénea
- Ignorancia parcial de la patofisiología de la NL
- Falta de estudios prospectivos
- Efectos secundarios del tratamiento
- Época de desarrollo físico, psíquico y emocional.

A continuación se enumeran algunos de los tratamientos más empleados,

- Corticoides: 1-2 mg/Kg/día VO ó pulsos de Metil-prednisolona 10-30 mg/Kg (3-6 pulsos).
- Ciclofosfamida: pulsos IV a 0,75-1 g/m², 6 pulsos mensuales, ó 0,5 g/15 días hasta completar 6 dosis.
- Mofetil micofenolato: 600 mg/m²/dosis, VO cada 12 horas.

En la actualidad nuevos tratamientos han surgido para aquellos casos resistentes al tratamiento convencional, algunos todavía en fase experimental y otros con escasa experiencia en niños:

- Terapias dirigidas frente a las células B:
 - Ac monoclonales anti CD 20: Rituximab
 - Ac monoclonales anti CD 22: Epratuzumab
 - Inhibición de la supervivencia y activación de células B: Abetimus (LJP 394)
- Terapias dirigidas frente a las células T:
 - Bloqueo de la coestimulación de células T: Abatacept, Belatacept
- Terapias anticomplemento:
 - Ac monoclonales anti C5b
- Terapias anticitoquinas:
 - Interferón alfa
 - Anti factor de necrosis tumoral (TNF)
 - Ac monoclonales anti BLYS
 - Anti citoquinas

El tratamiento va a requerir una visión multidisciplinaria que tenga en cuenta el estado de madurez, las circunstancias familiares y sus parámetros de enfermedad. El mayor esfuerzo debe ir dirigido a asegurar la adhesión al tratamiento. Los tratamientos actuales han mejorado la supervivencia del LES y permiten la disminución de los efectos secundarios debido a los esteroides. La naturaleza multifactorial del LES con sus variadas manifestaciones clínicas hace que no exista un tratamiento único que sea universalmente efectivo. Por tanto la elección del mismo y las dosis deben ser individualizadas en función de

los hallazgos anatomopatológicos, los signos de actividad, las manifestaciones sistémicas asociadas y el momento del desarrollo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(8):2121-2131.
2. Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: New insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int.* 2007; 73(3):261-268.
3. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005; 353(21):2219-2228.
4. Tucker L. Review: Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus.* 2007; 16(8):546.
5. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(2):241-250.
6. Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus.* 2005; 14(1):83.
7. Marks SD, Sebire NJ, Tullus K. Classification of pediatric lupus nephritis. *Kidney Int.* 2007; 72(7):897-898.
8. Lau KK, Jones DP, Ault BH. Prognosis of lupus membranous nephritis in children. *Lupus.* 2007; 16(1):70.
9. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(4):1263-1272.
10. Kone-Paut I, Piram M, Guillaume S, Tran TA. Review: Lupus in adolescence. *Lupus.* 2007; 16(8):606.
11. Silva CAA, Brunner HI. Review: Gonadal functioning and preservation of reproductive fitness with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16(8):593.
12. Bader-Meunier B, Willems M. Nouveautés thérapeutiques dans les maladies systémiques. *Archives de Pédiatrie.* 2006; 13(6):596-598.

13. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(5):968-975.
14. Wang J, Hu W, Xie H, et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* 2007; 16(9):707-712.

Tabla 1: Clasificación de la nefritis lúpica de la ISN/RPS de 2003.

Clase I Nefritis mesangial mínima	Glomérulo normal en la MO Depósitos mesangiales en la IFI
Clase II Nefritis mesangial proliferativa	MO: ↑ Celularidad o de la matriz mesangial. IFI: depósitos mesangiales. Depósitos subepiteliales o subendoteliales en la ME o en la IFI
Clase III Nefritis focal	GN endo o extracapilar, activa o inactiva, focal, segmentaria o global en <50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales focales, con o sin alteración mesangial. III (A), III (A/C), III (C)
Clase IV Nefritis Difusa	GN endo o extracapilar, activa o inactiva, focal, segmentaria o global en >50% de los glomérulos, con depósitos subendoteliales difusos, con o sin alteración mesangial. IV S (A), (A/C), (C) y IV G (A), (C)
Clase V Nefritis membranosa	Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios, con o sin alteraciones mesangiales. Puede ocurrir en combinación con la clase III y IV
Clase VI Esclerosis avanzada	≥ 90% de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual.

Tabla 2: Lesiones activas y crónicas

Lesiones activas:

- Hipercelularidad endocapilar con o sin infiltración de leucocitos y con reducción sustancial de la luz.
- Cariorrexis.
- Necrosis fibrinoide.
- Ruptura de la membrana basal glomerular.

- Medias lunas celulares o fibrocelulares.
- Depósitos subendoteliales identificable por MO.
- Agregados inmune intraluminales (Trombos hialinos).

Lesiones crónicas:

- Esclerosis glomerular.
- Adhesiones fibrosas.
- Medias lunas fibrosas.