

Desenlace de pacientes con nefropatía lúpica demostrada por biopsia

S. Roverano, J. Gallo, R. Gontero, S. Paira

Sección Reumatología, Hospital J.M. Cullen, Santa Fe, Argentina.

Resumen

Se evaluaron 159 pacientes de un único centro con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) que cumplían con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 1982. El 79% eran de sexo femenino y su edad media al diagnóstico fue 27 años. Ochenta de ellos tuvieron compromiso renal (65/80 tuvieron proteinuria >0,5 g/24 hs; 23 mostraron edema periférico y 22 tenían cilindros en el examen de orina). En 62 pacientes hubo suficiente material en la biopsia renal para ser analizado: 26 pacientes tuvieron una glomerulonefritis (GN) tipo IV; 12 tipo V y 10 pacientes tipo III. Los pacientes fueron tratados con esteroides orales, antimaláricos, azatioprina y micofenolato mofetil. La presencia de DNAn en la primera visita fue predictor de compromiso renal cuando fueron comparados los pacientes con LES con vs. sin compromiso renal. La presencia de edema periférico y de hipertensión arterial (evaluados al momento del compromiso renal) fueron predictores de daño renal persistente. En la última visita, treinta pacientes mostraron función renal normal, sólo 3 necesitaron de diálisis y 3 trasplante renal. No se encontró asociación entre el tipo histológico (GN III-IV) y la mortalidad o la presencia de daño renal persistente.

Palabras clave: lupus, nefritis lúpica, desenlaces en lupus.

Introducción

El compromiso renal durante el curso del LES es generalmente considerado el factor más importante que modifica su pronóstico, en términos de mortalidad y morbilidad¹. Hay un amplio espectro de manifestaciones que lo influencia, tales como etnia, sexo, factores serológicos, compromiso orgánico y factores sociales. Como Sisó y cols. confirmaron, el sexo masculino y los niveles elevados de creatinemia al momento del diagnóstico de la nefritis lúpica son factores pronósticos independientes de fallo renal y muerte en pacientes blancos con nefritis lúpica. Los pacientes de ese grupo mostraron baja frecuencia de enfermedad renal terminal (9%) con una supervivencia del 92% a 10 años de seguimiento².

Correspondencia

E-mail: susanarove@yahoo.com.ar

Abstract

One hundred and fifty-nine SLE patients (ACR criteria 1982) were evaluated and followed up in a single center (75% female, with a mean age at diagnosis: 27 years). Eighty of them had renal involvement (65/80 had proteinuria >0.5 gr/24 hr; 23 showed peripheral edema and 22 casts in urinalysis). Sixty-two patients had available glomeruli in the renal biopsy, showing glomerulonephritis type IV in 26 patients, type V in 12 and type III in 10 patients. Patients were treated with antimalarials, oral steroids, cyclophosphamide, and azathioprine and micophenolato mofetil. The presence of ds-DNA in the first visit was a predictor of renal involvement when SLE patients with and without renal disease were compared. Peripheral edema and arterial hypertension (evaluated at the time of renal involvement) were predictors of persistent renal damage. Thirty patients showed normal renal function, only 3 became dialysis-dependent and 3 went on to renal transplantation. In this group of patients, there was no association between histological type (GN III-IV) and mortality or persistent renal damage.

Key words: lupus, lupus nephritis, outcomes in lupus.

El objetivo de este estudio observacional, de cruce seccional, fue identificar aquellos factores clínicos y serológicos (determinados en la primera visita de los pacientes) que podrían representar factores pronósticos de compromiso renal; valorar factores pronósticos de daño renal persistente (definido por la presencia de insuficiencia renal crónica o proteinuria persistente o por la necesidad de diálisis o trasplante) y evaluar la correlación entre los hallazgos histológicos de la biopsia renal y la mortalidad y daño renal persistente.

Material y métodos

Se consideraron los siguientes parámetros de las historias clínicas de los pacientes en la primera visita: sexo, edad

al inicio del LES (años), tiempo de evolución del LES al momento del compromiso renal y tiempo de seguimiento (meses), manifestaciones clínicas, actividad (mediante el Systemic Lupus Erythematosus Activity Index, SLEDAI), exámenes de laboratorio (creatinina sérica, uremia, proteinuria, etc.), parámetros serológicos (AAN por HeP-2; DNAn por *Crithidia lucillae*; dosaje de C3 y C4; anticuerpos anti-Ro, La, Sm, RNP, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas IgG e IgM). Las biopsias renales fueron analizadas por un solo anatomopatólogo y categorizadas de acuerdo a la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS modificada 1982). Se describió el tratamiento recibido por los pacientes, así como el desenlace renal luego del tratamiento (y clasificado como función renal normal o daño renal persistente: diálisis/trasplante/insuficiencia renal crónica/proteinuria persistente) y desenlace del paciente (vive/fallece/pérdida seguimiento).

Definiciones:

- A. **Compromiso renal:** proteinuria >500 mg/24 hs en ≥ 2 ocasiones consecutivas, hematuria microscópica, cilindruria, edema periférico y/o hipertensión arterial.
- B. **Proteinuria persistente:** proteinuria >500 mg/24 hs con uremia, creatininemia y depuración de creatinina normales.
- C. **Insuficiencia renal crónica:** creatininemia >1,5 mg/dl en 2 ocasiones consecutivas separadas por al menos 3 meses.
- D. **Daño renal persistente:** necesidad de realizar diálisis o trasplante, presencia de proteinuria persistente o insuficiencia renal crónica evaluadas en la última visita.
- E. **Pérdida de seguimiento:** paciente que no concurrió a la consulta durante un año consecutivo hasta la fecha.

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. No se requirió consentimiento informado debido a la naturaleza anónima del estudio.

Método estadístico

Los tests de Chi-cuadrado y exacto de Fisher fueron usados para comparar variables cualitativas. Un valor de $p < 0,05$ se usó para indicar significancia estadística.

Para estimar el riesgo relativo e identificar las variables, se usaron análisis univariados y multivariados, al igual que los análisis de regresión logística. El test de Wald se usó para estimar la significancia de los coeficientes mientras que el de Hosmer Lemeshov se usó para el ajuste global y su comparación con el modelo saturado.

La variable cuantitativa SLEDAI se analizó mediante la curva de percentilos.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS 18.0 (Departamento de Matemática, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe, Argentina).

Resultados

Ciento setenta pacientes fueron vistos en nuestro Servicio entre 1987 y 2011. Once fueron excluidos del análisis debido a presentar un período de seguimiento menor a un año o por tener datos insuficientes de laboratorio. Finalmente, 159 pacientes cumplieron con los criterios ACR 1982 para el diagnóstico de LES y fueron evaluados y seguidos en este único centro. Como era de esperar, eran 145 mujeres y 14 hombres, con una edad media al diagnóstico de LES de 27 años ($DS \pm 10$ años). El tiempo de seguimiento (medio) fue de 68 meses ($r=12-492$) y todos los pacientes tenían una enfermedad activa al momento del compromiso renal (SLEDAI medio, exceptuando el score renal: 14; $DS \pm 8$). Todos los pacientes eran hispanos, por lo cual la etnia no pudo ser evaluada como factor pronóstico en relación al compromiso renal o al daño renal persistente.

Ochenta de los pacientes presentaron compromiso renal, con un tiempo medio de evolución del LES hasta el diagnóstico de la nefritis lúpica de 2 meses ($r=0-350$). Sesenta y cinco pacientes presentaron proteinuria >0,5 g/24 hs, 23 pacientes tuvieron edema periférico y 22 mostraron cilindros en orina.

Los resultados serológicos se muestran en la Tabla 1.

Resultados	Nº pacientes
AAN (HeP-2)	52/77
DNAn	28/74
Sm	8/45
Ro	8/56
La	4/17
Disminución C3	37/75
Disminución C4	38/74

Tabla 1. Datos serológicos.

En 62 pacientes se obtuvo material con adecuado número de glomérulos en la biopsia renal. Veintiséis pacientes demostraron una GN tipo IV; 10 pacientes tipo III y 12 clase V; 7 pacientes clase I, 5 clase II y 2 pacientes mostraron GN tipo II-V.

Los pacientes estaban tratados con antimaláricos (44 pacientes), esteroides intravenosos (28 pacientes), esteroides orales (62 pacientes), ciclofosfamida (43 pacientes),

azatioprina (10 pacientes) y micofenolato mofetil (4 pacientes). Luego del tratamiento, 41 pacientes conservaron una función renal normal, mientras que los restantes mostraron daño renal persistente (23 quedaron con proteinuria persistente, 10 desarrollaron insuficiencia renal crónica, 3 pacientes entraron en plan de diálisis y 3 recibieron trasplante renal).

Los datos clínicos y de laboratorio fueron evaluados en la 1° visita para determinar el riesgo de desarrollar compromiso renal. Ambos análisis de regresión mostraron que la presencia de DNAn brindaba riesgo para desarrollar compromiso renal (Tablas 2 y 3).

Datos clínicos y de laboratorio en la 1° visita (n pacientes)	N=159 pacientes LES
Alopecia (33)	OR=1,86 [0,82; 4,28]
Fiebre (41)	OR=0,66 [0,30; 1,42]
Artritis (81)	OR=0,56 [0,28; 1,12]
Rash malar (71)	OR=0,92 [0,47; 1,83]
Alteraciones mucosas (17)	OR=0,74 [0,27; 2,04]
Serositis (31)	OR=2,03 [0,83; 5,01]
Alteraciones neurológicas (8)	OR=0,68 No Sig. p=0,67
Vasculitis (9)	OR=3,04 No Sig. 0,09
Anemia hemolítica (20)	OR=2,56 No Sig. p=0,06
Leucopenia (42)	OR=0,60 [0,28; 1,29]
Linfopenia (59)	OR=1,23 [0,60; 2,50]
Plaquetopenia (12)	OR=1,33 No Sig. p=0,65
DNAn (39)	OR=2,54 [1,10; 5,90]
AAN (90)	OR=0,39 [0,18; 0,85]
Disminución C3 (65)	OR=0,18 [0,06; 0,48]
Disminución C4 (83)	OR=0,11 [0,02; 0,41]

Tabla 2. Datos clínicos y de laboratorio en la 1° visita (análisis de regresión univariado).

También se evaluó la actividad del LES en la primera visita con un SLEDAI donde se excluyó el score renal (SLEDAI no-renal), comparando los pacientes que nunca presentaron compromiso renal con aquellos que lo desarrollaron en al-

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp. (B)
Step 1 ^a	1° vis fiebre	0,737	0,590	0,991	1	0,319	0,556
	1° vis AAN	1,038	0,475	4,787	1	0,029	0,353
	1° vis DNAn	-1,412	0,507	7,767	1	0,005	4,098
	1° vis dism C3	1,810	0,721	6,305	1	0,012	0,163
	1° vis dism C4	2,089	0,873	5,728	1	0,017	0,123
	1° vis vasculitis	-1,457	0,810	3,240	1	0,072	0,233
	Constant	0,969	0,872	1,234	1	0,267	2,636

Tabla 3. Datos clínicos y de laboratorio en la 1° visita, que podrían determinar riesgo de compromiso renal (análisis de regresión logística multivariado).

gún momento durante la evolución del LES. Las curvas mostraron una mayor actividad en este segundo grupo.

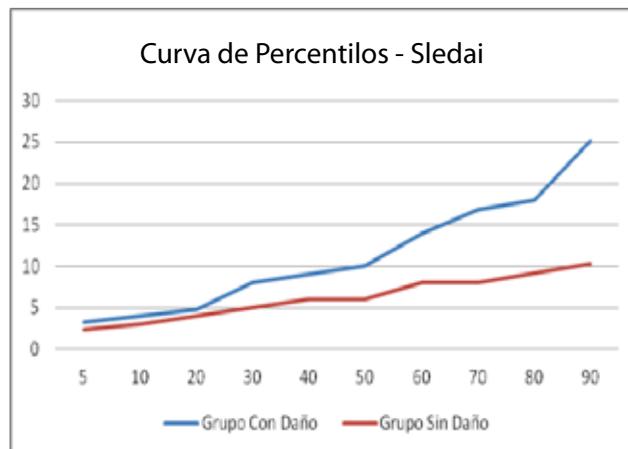


Figura 1. Actividad por SLEDAI de pacientes LES con y sin compromiso renal.

Luego, los pacientes fueron agrupados de acuerdo a la presencia de daño renal persistente (39 pacientes) o si conservaron una función renal normal (41 pacientes) para determinar factores pronósticos asociados al daño renal persistente. Las Tablas 4 y 5 muestran que la presencia de edema periférico e hipertensión arterial al momento del compromiso renal otorgaron un riesgo de 6 y 8 respectivamente para desarrollar daño renal.

También se investigó si la actividad del LES fue diferente entre los pacientes con compromiso renal con daño renal persistente o con función renal normal. Las curvas de los

Datos clínicos y de laboratorio (n pacientes)	n=80
Fiebre (18)	OR=0,51 No Sig. p=0,368
Artritis (34)	OR=0,69 [0,25; 1,90]
Rash malar (37)	OR=2,28 [0,83; 6,28]
Alteraciones mucosas (9)	OR=0,41 No Sig. p=0,220
Serositis (19)	OR=2,03 [0,83; 5,01]
Compromiso neurológico (2)	OR=1,15 No Sig. p=0,85
Anemia hemolítica (14)	OR=0,72 No Sig. p=0,61
Leucopenia (18)	OR=0,98 [0,33; 2,89]
Linfopenia (38)	OR=1,15 [0,42; 3,12]
Plaquetopenia (6)	OR=2,00 No Sig. p=0,347
Vasculitis (9)	OR=0,69 No Sig. 0,638
AAN (HeP-2) (42)	OR=0,48 [0,16; 1,43]
DNAn (Crithidia) (26)	OR=1 [0,35; 2,84]
Disminución C3 (44)	OR=0,77 [0,28; 2,10]
Disminución C4 (46)	OR=1,38 [0,50; 3,82]

Tabla 4. Análisis univariado.

Compromiso renal (n pacientes)	n=80
Edema periférico (23)	OR=6,48 Sig. p=0,001
Hipertensión arterial (18)	OR=8,06 Sig. p=0,001
Aumento de creatinina sérica (7)	OR=2,98 No Sig. p=0,197
Disminución depuración creatinina (6)	OR=1,15 No Sig. p=0,868
Cilindros renales (22)	OR=1,10 [0,35; 3,50]
Hematuria (20)	OR=0,82 [0,25; 2,68]

Tabla 5. Predictores de compromiso renal.

percentilos muestran una mayor actividad en los pacientes que conservaron la función renal normal (Figura 2).

Por último, se evaluó la probable asociación entre el tipo histológico de GN y la presencia de daño renal persistente y mortalidad, relación que no pudo ser hallada (Tabla 6 y Figura 3).

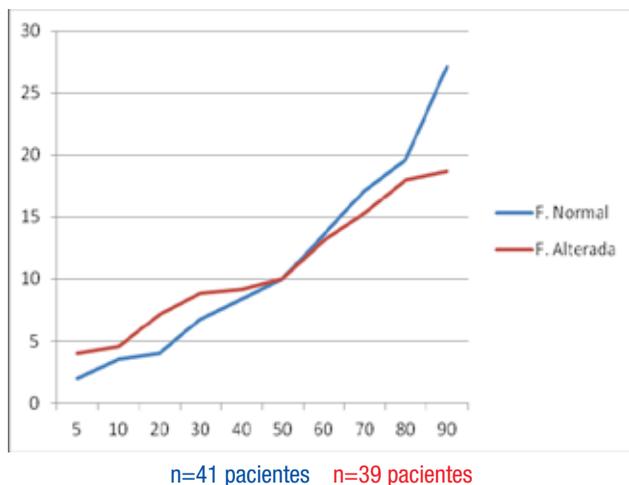


Figura 2. Curvas de percentilos mostrando el SLEDAI-no renal entre pacientes con compromiso renal con función renal normal y con daño renal persistente.

Tipo histológico	Daño renal persistente Nº pacientes (%)
GN III y GN IV n=36	20 (56)
Otras GN n=26	12 (48)

P no significativa

Tabla 6. Relación entre el tipo histológico (GN III-IV vs. otras GN) y presencia de daño renal persistente.

Discusión

El curso de la nefropatía lúpica es difícil de predecir debido a la heterogeneidad de su presentación clínica, a los diferentes criterios de clasificación y a la transformación histológica, entre otras causas. Además, el estado socioeconómico de los pacientes, como las deficientes condiciones

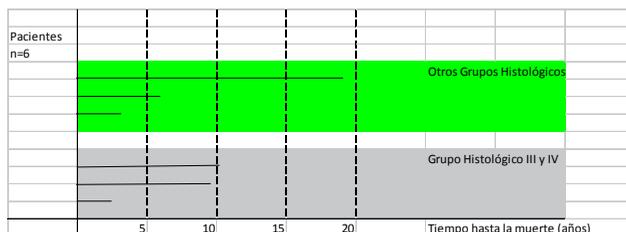


Figura 3. Relación entre GN III-IV vs. otras GN y mortalidad (12,5 vs. 27%; p no significativa).

de vida, desnutrición, problemas de transporte y educación insuficiente, lo conducen a una pobre adherencia a las visitas médicas pautadas (lo cual aumenta las dificultades para el seguimiento y control de la enfermedad)³. Se ha comunicado un peor pronóstico de la nefritis lúpica en pacientes de origen afroamericano e hispanos comparados con caucásicos. Además, en un estudio prospectivo de Estados Unidos, se mostró que la incidencia de nefritis lúpica es mayor en afroamericanos (51%) e hispanos (43%) que en caucásicos (14%; $p > 0,0001$)⁴. Contreras y cols. observaron que el desarrollo de eventos renales o muerte era tres veces mayor en afroamericanos y dos veces mayor en hispanos comparados con caucásicos⁵. Huong describió una mayor proporción de complicaciones renales en pacientes no-blancos no-franceses⁶, mientras que Burling observó una mayor incidencia de nefritis lúpica en Maoríes e Isleños del Pacífico en una cohorte multiétnica de Nueva Zelanda⁷.

Hasta dos tercios de los pacientes lúpicos desarrollan enfermedad renal en algún momento de la evolución de su enfermedad⁸. El compromiso renal en LES oscila desde la proteinuria leve hasta una función renal que se deteriora rápidamente. Al igual que el estudio de Sisó, éste es un trabajo con pacientes con nefritis lúpica comprobada con biopsia renal, seguidos en un único centro. La mayoría de nuestros pacientes se presentaron con proteinuria, mientras que otros mostraron edema periférico y cilindros en orina. Todos los pacientes tenían actividad lúpica al momento del compromiso renal (demostrado por el SLEDAI no-renal) y los pacientes que desarrollaron mayor score fueron aquellos que conservaron su función renal normal.

La presencia de DNAn en la primera visita fue un marcador de futuro compromiso renal, al igual que otras comunicaciones que describen que los hallazgos serológicos se asocian con frecuencia con enfermedad renal severa⁹.

Permanece controvertido si el tipo histológico de glomerulonefritis podría predecir el desenlace del paciente. En un estudio prospectivo con 86 pacientes lúpicos, Korbet y cols. hallaron que la GN tipo IV se asoció con remisión¹⁰. Al momento de la biopsia renal, casi el 50% de nuestros pacientes mostraron GN tipo III, IV y V. Dos tercios de

ellos estaban en tratamiento con antimaláricos y esteroides, mientras que una proporción similar recibieron tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato mofetilo).

Algunos estudios comunicaron una probabilidad acumulativa a 5 años del 11-48% de presentar enfermedad renal terminal^{11,12}. Similar a estos estudios, hallamos que 20% de nuestros pacientes desarrollaron enfermedad renal terminal luego de 8 años (media) de seguimiento.

Varios autores demostraron que los pacientes con nefritis lúpica tratados con antimaláricos tienen una menor proporción de enfermedad renal terminal. Hallaron que la hidroxiclороquina ejerce un rol protector en términos de supervivencia^{2,15,16}. Cincuenta por ciento de nuestros pacientes estaban tratados con antimaláricos. Llamativamente, los pacientes que tenían daño renal no estaban recibiendo esta medicación.

Es conocido que un diagnóstico temprano, el rápido reconocimiento del daño orgánico y la adherencia al tratamiento mejoran el desenlace de los pacientes con LES. También es importante, como muchos estudios sugieren, que los factores sociales y económicos, junto con la etnia y la raza son variables significativas a tener en cuenta para prevenir resultados. Los programas de educación relacionados con los factores socioeconómicos juegan un rol sustancial en la supervivencia de los pacientes, ya que les permite tener acceso a un tratamiento apropiado y a un mejor control de la enfermedad.

En conclusión, 80/159 pacientes lúpicos presentaron compromiso renal, evidenciado en la mayoría de ellos por la presencia de proteinuria. El LES estaba activo también en otros sistemas.

El tipo histológico renal predominante fue la glomerulonefritis tipo III, IV y V. La presencia de DNAN en la primera visita fue un marcador de futuro compromiso renal, mientras que la presencia de edema periférico e hipertensión arterial fueron predictores de daño renal persistente. Un 20% de los pacientes desarrolló enfermedad renal terminal luego de una media de 8 años de seguimiento.

No se halló asociación entre el tipo histológico (GN III-IV) y la presencia de daño renal persistente y mortalidad.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Elena Carrera y Liliana Contini por su ayuda estadística (Unidad de Biometría, Departamento de Matemática, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral).

Bibliografía

1. Mosca M, Pasquariello A, Tavoni A et al. Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6:371-378.
2. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis. Evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine* 2010; 89:300-307.
3. Bruce I, Gladman D, Urowitz M. Factors associated with refractory renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: the role of patient nonadherence. *Arthritis Care Res* 2000; 13:406-408.
4. Bastian HM, Alarcón GS, Roseman JM et al. LUMINA Study Group. Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: Factors predictive of new or worsening proteinuria. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:683-689.
5. Contreras G, Lenz O, Pardo V et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69:1846-1851.
6. Huong DL, Papo T, Beaufls H et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*, 1999; 78:148-166.
7. Burling F, Ng J, Thein H et al. Ethnic, clinical and immunological factors in systemic lupus erythematosus and the development of lupus nephritis: results from a multiethnic New Zealand cohort. *Lupus* 2007; 16:830-837.
8. Mc Cune WJ. Cytotoxic drugs. In Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997. P. 1163-1180.
9. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine* 1989; 68:141-150.
10. Korbet S, Lewis E, Schwartz M et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:904-914.
11. Mok CC, Wong RWS, Lau CS. Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathological findings and long term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:315-323.
12. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 1994; 45:525-37.
13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from the long-term follow-up of the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3934-3940.
14. Wallace D, Podell T, Weiner J et al. Systemic lupus erythematosus- Survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981; 245:934-938.
15. Alarcón G, Mc Gwin G, Bertoli AM et al. LUMINA Study Group. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1168-1172.
16. Ruiz-Iratorza G, Egurbide MV, Pijoan JI et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15:577-583.