

Presentación atípica y evolución clínica de la nefropatía lúpica mesangial. Estudio de 20 pacientes

F.G. Arévalo-Martínez^{a,c}, L. Andrade-Ortega^b, F. Irazoque-Palazuelos^b y J.J. Badía-Flores^c

^aServicio de Reumatología. Hospital Ángeles Metropolitano. México DF. México.

^bServicio de Reumatología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE. México DF. México.

^cServicio de Reumatología. Hospital Mocel. México DF. México.

La nefropatía lúpica mesangial (NL II) suele considerarse como de evolución benigna. Se caracteriza por hematuria y proteinuria mínimas, sedimento urinario y valores de depuración de creatinina (DCr) normales. Para evaluar las características clínicas y la evolución de la NL II se estudió a 20 pacientes del Servicio de Reumatología de nuestro centro, con este tipo de nefritis. Encontramos que un porcentaje significativo de estos pacientes no tenía la presentación clínica esperada. Comparamos los datos obtenidos entre los pacientes con presentación considerada clásica y los que tuvieron una presentación atípica. Para la evaluación de los resultados se empleó un análisis estadístico descriptivo y uno inferencial. Los pacientes eran 19 mujeres y 1 varón, con una edad promedio al diagnóstico de la nefropatía de 33,9 años y un tiempo de seguimiento de 4,2 años. Diecisiete de los pacientes tuvieron presentación clínica inusual caracterizada por sedimento urinario anormal (12 pacientes), proteinuria mayor de 1 g/día (7) y disminución en la DCr (14). Dieciséis pacientes presentaron remisión con el tratamiento, con recidiva posterior de la nefritis en 8, que nuevamente respondió al tratamiento. En 5 pacientes se demostró modificación histológica en la nefropatía a NL III y NL IV. Al final del seguimiento, 4 pacientes progresaron a insuficiencia renal crónica. En nuestro grupo de pacientes la NL II no tuvo un comportamiento inicial tan benigno como se describe habitualmente. A pesar de la buena respuesta inicial, el 20% evolucionó a daño renal crónico. La proteinuria inicial y la hiperlipidemia parecen implicar riesgo de evolución más agresiva.

Palabras clave: Lupus eritematoso generalizado. Nefropatía lúpica. Nefropatía mesangial.

Atypical presentation and clinical course in mesangial lupus nephritis

Mesangial lupus nephritis (type II according to the WHO classification) is usually considered a benign variant. Its clinical manifestations are minimal: hematuria and proteinuria, normal sediment, and normal renal function. To evaluate the clinical manifestations and course in mesangial nephritis, we studied 20 patients with a histological diagnosis of type II lupus nephritis who attended our clinic. We found that clinical presentation was atypical in a significant proportion of these patients. Data from the two groups of patients were compared: those with classical presentation and those with atypical presentation. The results were analyzed with descriptive and inferential statistics. Twenty patients (19 women and 1 man) were included. The mean age at nephritis onset was 33.9 years and the mean length of follow-up was 4.2 years. Clinical presentation was atypical in 17 patients, with active urinary sediment in 12, urine protein > 1 g/24 h in 7, and reduction in creatinine clearance in 14. Clinical remission was achieved with treatment in 16 patients, with subsequent flares in 8. All flares responded well to treatment. Biopsies in 5 patients with flares showed progression to type III and IV nephritis. At the end of the follow-up period, 4 patients had chronic renal failure. Some of our patients with mesangial lupus nephritis did not have the benign course that is usually described. Despite a good initial response, 20% of the patients progressed to chronic renal failure. Initial hyperlipidemia and proteinuria seem to correlate with a more aggressive course.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Lupus nephritis. Mesangial nephritis.

Correspondencia: Dr. F.G. Arévalo-Martínez.
Servicio de Reumatología. Hospital Metropolitano.
Tlacotalpan, 59-315. Colonia Roma Sur. 06760 México DF. México.
Correo electrónico: arevaloguillermo@hotmail.com

Manuscrito recibido el 29-9-2005 y aceptado el 29-9-2005.

Introducción

La nefropatía lúpica mesangial (NL II)¹ se considera en general como una forma benigna de nefropatía lúpica, con progresión sólo excepcional a insuficiencia renal. Típicamente, la presentación clínica en estos pacientes se caracteriza por sedimento urinario normal, valores normales de creatinina sérica, porcentaje de filtración glomerular normal, así como hematuria y proteinuria mínimas; esta última menor de 500 mg/día². El estudio histopatológico se ha subdividido en IIa y IIb. En la clase IIa se demuestran lesiones con cambios mínimos o no significativos por el microscopio de luz, depósitos inmunitarios confinados al mesangio por inmunofluorescencia y depósitos electrodensos en mesangio por microscopía electrónica. En la clase IIb el microscopio de luz muestra hiperplasia mesangial, la inmunofluorescencia revela depósitos mesangiales de inmunoglobulina y la microscopía electrónica muestra depósitos densos confinados al mesangio².

Existe poca información en la literatura médica sobre la evolución de este tipo de nefropatía, aunque se describen algunos reportes de pacientes con nefropatía lúpica mesangial y síndrome nefrótico asociado³⁻⁶. Además, está ya bien establecido que la lesión en la nefropatía lúpica puede modificarse con el tiempo, y se han publicado casos de pacientes que progresan a una nefritis lúpica más agresiva, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa^{3,7}. Recientemente, Tam et al⁸ reportaron un grupo de pacientes en China con una tasa alta de transformación a nefropatía más agresiva.

En este estudio analizamos las características clínicas y la evolución de 20 pacientes con NL II.

Material y métodos

Se revisaron los resultados de 86 biopsias renales practicadas a pacientes que asistían a la clínica de nefropatía lúpica de nuestro hospital entre los años 1986 y 2000. Se incluyó en el estudio a 20 pacientes que tenían biopsia que demostraba una nefropatía lúpica tipo II de acuerdo con la clasificación histológica de la OMS¹, confirmada por dos patólogos del hospital de forma independiente.

En cada paciente se registraron las variables demográficas, clínicas y de laboratorio; la evolución, los hallazgos histopatológicos, así como el tratamiento establecido y sus resultados.

Los criterios para la presencia de nefritis fueron proteinuria persistente > 0,5 g/día, presencia de cilindros celulares (incluidos cilindros hemáticos, granulares o hialinos), aumento en la concentración sérica de creatinina por encima del 30% del valor normal o descenso en el aclaramiento de creatinina > 30%^{2,9}. Se definió remisión como la normalización del sedimento urinario, con pro-

teinuria menor de 0,5 g/día y aclaramiento de creatinina normal^{10,11}. La recidiva fue definida como un nuevo episodio de nefritis después de la remisión, o en los casos con proteinuria residual, por un incremento de la proteinuria mayor de 1 g/día¹⁰. Se realizó una segunda biopsia renal a los pacientes que tuvieron recidiva de la nefritis. Se definió insuficiencia renal crónica (IRC) como la pérdida irreversible de la función de filtración glomerular².

Método estadístico

Para la evaluación de los resultados se empleó una estadística descriptiva: tablas de frecuencia relativa y acumulada, y medidas de tendencia central y de dispersión. Para la estadística inferencial se utilizó el análisis de datos categóricos (pruebas de independencia, de χ^2 con y sin corrección de Yates y exacta de Fisher) y para el análisis de la varianza no paramétrica se usaron las pruebas de Kruskal-Wallis, de Mann-Whitney y la del signo.

Resultados

Las características de los 20 pacientes estudiados se muestran en la tabla 1. Sólo 3 pacientes iniciaron con manifestaciones renales mínimas, en los otros 17 el comportamiento clínico difirió del concepto clásico para nefropatía tipo II por sedimento urinario anormal (12/17), disminución en el porcentaje de filtración glomerular (14/17), proteinuria de 24 h mayor de 1 g/día (7/17; 3 en rango nefrótico), así como elevación de azoospermia (4/17). En la tabla 1 se comparan las principales características de los pacientes con presentación clásica y atípica. En el segundo grupo el promedio en la depuración de creatinina fue significativamente menor (53 ml/min frente a 71,8 ml/min; $p < 0,05$) y la proteinuria en orina de 24 h fue significativamente mayor (3,31 g frente a 0,3 g; $p < 0,05$).

A pesar del diagnóstico histológico de nefropatía mesangial, los 17 pacientes con presentación atípica fueron tratados en forma agresiva, 7 con esteroides en dosis altas y medias, 3 con azatioprina (1-3 mg/kg/día más esteroides) y 5 con esquema de pulsos intravenosos de ciclofosfamida (CF) (según el esquema tradicional de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA [NIH]: 6 pulsos mensuales y posteriormente trimestrales, en dosis de 750 mg a 1 g/m² de superficie corporal más esteroides). Otros 2 pacientes recibían ya CF en pulsos por afección neurológica asociada.

Los 3 pacientes con presentación clásica tuvieron remisión con el tratamiento, 13 de los 17 pacientes con presentación clínica atípica alcanzaron también remisión con el tratamiento establecido. Los otros 4 pacientes

TABLA 1. Características de los pacientes según la forma de presentación

	Presentación clásica	Presentación atípica	p
Número	3	17	
Sexo (mujeres/varones)	3/0	16/1	
Edad (años)	36	39	NS
Edad dx LES (años)	30,3	31,6	NS
Edad NL (años)	31	34,4	NS
Tiempo del dx a biopsia (meses)	7,3	4,4	NS
Manifestaciones hematológicas, n (%)	2 (66)	11 (64)	NS
Manifestaciones SN, n (%)	1 (33)	2 (11)	NS
Vasculitis cutánea, n (%)	0	4 (23)	NS
Hipertensión arterial, n (%)	2 (66)	8 (47)	NS
Colesterol (mg/dl)	206	207	NS
Cilindruria, n (%)	0	6 (35)	NS
Hematuria, n (%)	3 (100)	9 (52)	NS
Leucocituria, n (%)	2 (66)	6 (35)	NS
Proteinuria, n (%)	1 (33)	7 (41)	NS
Proteinuria 24 h (g/día)	0,3	3,31	< 0,05
BUN (mg/dl)	18	30,3	NS
Creatinina (mg/dl)	0,9	1,3	NS
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	71,8	53	< 0,05
C3 (mg/dl)	88	67,4	NS
C4 (mg/dl)	13,6	14,5	NS
ANA+, n (%)	2 (66)	12 (70)	NS
anti-ADN+, n (%)	1 (33)	8 (47)	NS
Tiempo hasta la remisión (meses)	18,9	18,3	NS

ANA: anticuerpos antinucleares; BUN: nitrógeno ureico en sangre; LES: lupus eritematoso sistémico; dx, SN: síndrome nefrótico; NL: nefropatía lúpica; NS: no significativo.

con inicio atípico nunca lograron remisión. Al comparar el tiempo promedio en que los pacientes alcanzaron la remisión se observó que éste fue similar en ambos grupos (18,3 meses en el grupo de pacientes con presentación clásica frente a 18,9 meses en los de presentación atípica).

Al analizar la evolución posterior, de los 16 pacientes que tuvieron remisión, ocurrieron recidivas de la nefritis en los 3 pacientes que habían iniciado de modo clásico y en 5 que habían iniciado de forma atípica. Las recidivas se caracterizaron por nueva aparición de sedimento activo (en 4 pacientes), incremento de la proteinuria (en 6) y disminución en la depuración de creatinina (en 6 pacientes). El tiempo promedio en que ocurrió la recidiva de la nefritis fue de 30,8 meses (rango de 5 meses a 8,5 años). En la tabla 2 se presentan las características ini-

ciales de los pacientes que no tuvieron y los que tuvieron recidiva de la nefritis. En estos últimos se encontró que las manifestaciones hematológicas fueron más frecuentes (7 frente a 3; $p < 0,05$); además, los pacientes tardaron más tiempo en lograr la remisión inicial (10,3 frente a 6,6 meses). Todos los casos con recidiva alcanzaron nuevamente la remisión con el tratamiento posterior; el tiempo promedio requerido fue de 10,6 meses (rango 5-24 meses). El seguimiento promedio en estos pacientes fue de 5,4 años.

Seis de los 8 pacientes con recidiva y los 4 que no lograron remisión aceptaron la realización de una segunda biopsia renal. En 4 de los pacientes el resultado de la nueva biopsia renal fue nuevamente una nefropatía mesangial, en 1 paciente fue una glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria (NL III) y en 4 pacientes fue

TABLA 2. Características de los pacientes con/sin recidiva de la nefritis

	Pacientes con recidiva	Pacientes sin recidiva	p
Número	8	8	
Sexo (mujeres/varones)	8/0	7/1	
Edad NL (años)	31,5	33,5	NS
Inicio atípico	5	8	NS
Manifestaciones hematológicas, n (%)	7 (87,5)	3 (37,5)	< 0,05
Manifestaciones SN, n (%)	1 (12,5)	1 (12,5)	NS
Vasculitis cutánea, n (%)	0 (0)	3 (37,5)	NS
Hipertensión arterial, n (%)	4 (50)	3 (37,5)	NS
Colesterol (mg/dl)	224,6	196	NS
Cilindruria, n (%)	2 (25)	3 (37,5)	NS
Proteinuria, n (%)	4 (50)	3 (37,5)	NS
Hematuria, n (%)	5 (62,5)	6 (75)	NS
Leucocituria, n (%)	5 (62,5)	2 (25)	NS
Proteinuria 24 h (g/día)	0,83	0,85	NS
BUN (mg/dl)	38,8	20,7	NS
Creatinina (mg/dl)	1,7	0,9	NS
Depuración de creatinina (ml/min)	46,4	60,9	NS
Tiempo hasta la remisión (meses)	10,3	6,6	< 0,05
Tx. Prednisona sola	5	5	NS
Azatioprina	0	3	NS
Ciclofosfamida	3	4	NS
Tiempo de seguimiento (años)	5,4	4,1	NS

SN: Síndrome nefrótico; BUN: nitrógeno ureico en sangre; NL: nefropatía lúpica; NS: no Significativo.

TABLA 3. Resultados de la biopsia inicial y posterior en 12 pacientes

Tipo histológico	Inicial	Posterior
II	12	4
III		1
IV		4
Fallida		1
No aceptó procedimiento		2

una glomerulonefritis proliferativa difusa (NL IV). En 1 paciente la biopsia renal fue fallida. En la tabla 3 se muestran los resultados de las biopsias iniciales y posteriores.

Al final del período de seguimiento, que fue en promedio de 5,4 años, 16 de los pacientes habían respondido

al tratamiento, en tanto que 4 nunca alcanzaron la remisión, con progresión de la nefritis a IRC. Todos los pacientes que progresaron a IRC habían tenido inicio atípico. Al analizar sus características, se encontró una mayor proteinuria inicial, una mayor hipertrigliceridemia y un mayor porcentaje de hipertensión en este grupo de enfermos con mala evolución, aunque las diferencias entre uno y otro grupo no alcanzaron significación estadística (tabla 4).

Discusión

A pesar de los reportes iniciales de la literatura médica, la NL II no siempre tiene un comportamiento benigno. Existen diversos reportes de pacientes con este tipo de nefropatía con presentación clínica atípica, incluido el síndrome nefrótico³⁻⁶. Recientemente, Tam et al⁸ analizaron un grupo de pacientes chinos con nefropatía mesangial y encontraron que, a 1 año de seguimiento, me-

TABLA 4. Características iniciales de los pacientes sin y con progresión a IRC

	Sin progresión a IRC	Progresión a IRC	p
Número	16	4	
Inicio atípico, n (%)	13 (81,2)	4 (100)	NS
Edad NL (años)	32,5	39,5	NS
Manifestaciones hematológicas, n (%)	10 (62,5)	3 (75)	NS
Manifestaciones SN, n (%)	2 (12,5)	1 (25)	NS
Vasculitis cutánea, n (%)	3 (18,7)	1 (25)	NS
Hipertensión arterial, n (%)	7 (43,7)	3 (75)	NS
Colesterol (mg/dl)	210	193	NS
Triglicéridos (mg/dl)	159	223	NS
Proteinuria 24 h (g/día)	2,85	3,9	NS
Depuración de creatinina (ml/min)	53,7	51,2	NS
Años de seguimiento	4,8	2,5	NS
Tx. Prednisona sola, n (%)	3 (18,7)	0	NS
Azatioprina, n (%)	6 (37,5)	3 (18,7)	NS
Ciclofosfamida, n (%)	8 (50)	4 (100)	NS

NL: nefropatía lúpica; IRC: insuficiencia renal crónica; NS: no significativo; SN: Síndrome nefrótico.

nos de la mitad había logrado la remisión completa y casi el 47% no tuvo buena respuesta al tratamiento. También encontraron un porcentaje significativo de recidivas en los pacientes con respuesta inicial⁸. No hay ningún reporte de NL II que se haya manifestado inicialmente con fallo renal agudo, como sucedió en uno de nuestros pacientes.

Algunos autores han encontrado correlación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos en los pacientes con nefritis lúpica; los pacientes con NL II en general se presentan con hematuria y proteinuria mínimas². En nuestro estudio la mayoría de los pacientes (17/20) tuvo manifestaciones iniciales renales que no sugerían que el daño fuera de tipo mesangial; ello sugiere la discordancia en algunos casos con el concepto clásico, por una presentación y evolución clínica más graves y poco reconocidas a la fecha. Por lo mismo, y a pesar del resultado histológico, en 8 casos se administró tratamiento inmunodepresor desde el inicio. En general la respuesta al tratamiento fue buena; 16 (80%) de nuestros pacientes lograron remisión clínica, lo que concuerda con lo reportado en la literatura médica para este tipo de nefropatía mesangial, y contrasta con el menor porcentaje de pacientes con nefropatía más agresiva (III o IV) que logra remisión^{11,12}.

Durante el período de vigilancia, 8 de los pacientes sufrieron recidivas de la nefritis, con cambio histológico a tipos III y IV, tanto en algunos de estos pacientes con

recidiva como en los pacientes con mala respuesta al tratamiento inicial. Está bien establecido que las características histológicas de la nefropatía lúpica pueden modificarse con el tiempo y volverse más graves (aunque en algunos casos se ha reportado cambio a un tipo histológico más benigno)^{3,7}. Este cambio histológico se asocia en la mayoría de los casos a cambios en el comportamiento clínico. En el trabajo ya mencionado de Tam et al⁸, 9 de 10 pacientes con nefropatía lúpica tuvieron un grado más severo de nefritis cuando se realizó una segunda biopsia por el cambio en el comportamiento clínico. En nuestro estudio observamos esta misma asociación entre cambio en las manifestaciones clínicas y progresión histológica. Estos datos indican que es importante considerar una segunda biopsia renal cuando los pacientes con NL II tengan modificación en la función renal y el sedimento urinario. La biopsia renal en estas circunstancias es una herramienta esencial para evaluar el pronóstico y replantear el tratamiento. No existen reportes previos, fuera del de Tam et al⁸, que describan la evolución y el pronóstico de las recidivas de la NL II. En nuestro estudio, todos los pacientes con recidiva tuvieron respuesta adecuada al tratamiento en un promedio de 30 meses, en contraposición a lo reportado para la nefropatía tipo IV, que tiene mucho peor pronóstico después de una recidiva. Existen factores bien establecidos que predicen el mal pronóstico en la nefropatía lúpica tipo IV (raza negra o mestiza, dete-

rioro de la función renal desde el inicio, hipertensión arterial, índice de cronicidad, no remisión)¹¹⁻¹⁶; sin embargo, éstos no están bien definidos para otros tipos de nefropatía lúpica. Aunque el número de pacientes en este estudio fue reducido, analizamos los factores clínicos y de laboratorio iniciales para determinar si alguno de ellos podía influir en la evolución posterior. Se encontró que las recidivas se relacionaron estadísticamente sólo con la preexistencia de manifestaciones hematológicas. Los 4 pacientes con fallo renal crónico se caracterizaron por tener un comportamiento clínico más agresivo desde el inicio, con actividad persistente sin remisión a pesar del tratamiento y con mayor tendencia a la hipertensión arterial, la proteinuria y la hipertriglicéridemia. Estos factores son muy semejantes a los reportados como de mal pronóstico también en la nefropatía lúpica proliferativa difusa¹⁵.

En realidad, aún falta mucho por conocer en relación con la evolución y el pronóstico de la nefropatía lúpica mesangial. Nuestro estudio indica, en forma similar al reporte de Tam et al⁸, que el comportamiento clínico puede no ser tan benigno como se describe y que, ante la falta de respuesta al tratamiento o la presencia de una recidiva, se justifica siempre una segunda biopsia renal por la alta frecuencia de cambio histológico a un tipo más agresivo. La terapia óptima para pacientes con NL II que tienen una presentación inicial o evolución atípicas aún no está bien establecida. Es muy posible que en los pacientes con manifestaciones clínicas atípicas esté indicado un tratamiento más agresivo, semejante al empleado en la nefropatía proliferativa.

Bibliografía

1. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JL, Estes D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)*. 1978;57:371-410.
2. Balow JE, Boumpas DT, Austin III HA. Systemic lupus erythematosus and the kidney. En: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1999. p. 657-85.
3. Bakir AA, Rhee HL, Ainis H, Dunea G. Nephrotic syndrome, hematuria, and hypocomplementemia in a case of mesangial lupus nephritis evolving later to a membranous lesion. *Am J Med*. 1989;86:609-11.
4. Stankeviciute N, Jao W, Bakir A, Lash JP. Mesangial lupus nephritis with associated nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1977;8:1199-204.
5. Trachtman H. Mesangial lupus nephritis. *Am J Med*. 1990;88:312.
6. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo G, McCluskey RT. The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 1970;73:929-42.
7. Ginzler EM, Nicastri AD, Chen CK, Friedman EA, Diamond HS, Kaplan D. Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis. *N Eng J Med*. 1974;291:693-6.
8. Tam LS, Li EK, Lai FM, Chan YK, Szeto CC. Mesangial lupus nephritis in Chinese is associated with a high rate of transformation to higher grade nephritis. *Lupus*. 2003;12:665-71.
9. Kashgarian M. Lupus Nephritis: Pathology, Pathogenesis, Clinical Correlations and Prognosis. En: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1061-76.
10. Pablos JL, Gutierrez-Millet V, Gomez-Reino JJ. Remission of lupus nephritis with cyclophosphamide and late relapses following therapy withdrawal. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:142-4.
11. Ciruelo E, De la Cruz J, López I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1996;39:2028-34.
12. Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boleatis JN, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*. 2000;57:258-64.
13. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, D'Agati V, Kopelman R, Pernis A, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol*. 1994;42:71-8.
14. Fraenkel L, Mackenzie T, Joseph L, Kashgarian M, Hayslett J, Esdaile J. Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol*. 1994;21:2052-7.
15. Korbet S, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde R. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:904-14.
16. Conlon PJ, Fischer CA, Levesque MC, Smith SR, St. Clair E, Allen NB, et al. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1996;46:170-5.