



Editorial

Nefritis lúpica: ¿avances en el conocimiento de su inmunopatogénesis sin los esperables logros terapéuticos?

Lupus nephritis: advances in the knowledge of its immunopathogenesis without the expected therapeutic success?

Carlos Abud-Mendoza

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P., México

El lupus eritematoso generalizado (LEG), es un síndrome poligénico y multifactorial, caracterizado por alteraciones profundas y diversas de inmunorregulación, pérdida de la tolerancia y producción de autoanticuerpos patogénicos que se expresa con afección multiorgánica; la nefritis (NL) es frecuente y causa elevada morbimortalidad¹.

En el LEG hay un incremento en la apoptosis, como consecuencia de disregulación génica, alteraciones en el manejo y depuración de la cromatina y nucleosomas, conformación de autoanticuerpos y disfunción de células inmunes (presentadoras de antígeno, macrófagos, células T y B). Lo anterior se traduce en una infiltración tisular de células inmunes, incremento de citocinas (interferón, interleucina 17, 6 y factor de necrosis tisular, entre otras), y producción de autoanticuerpos como anti-ADN que se asocian a disfunción endotelial, de otras células y tejidos, como el renal¹.

La NL se acompaña de la modificación funcional y estructural de los podocitos y sus proteínas, que participan en el daño tisular. El ADN nucleosomal y de complejos inmunes activan receptores TLR9 en células B, dendríticas y plasmacitoides. El estimulador de linfocitos B (BlyS o factor activador BAFF), el ligando que induce proliferación (APRIL) y el inductor débil de apoptosis de la familia de TNF (TWEAK) son citocinas que participan en el proceso inflamatorio y de autoinmunidad. Infecciones virales, productos bacterianos y medicamentos (algunos que disminuyen la metilación de ADN) estimulan células intrarrenales inmunes, hechos que conllevan proteinuria. La luz ultravioleta induce apoptosis de queratinocitos, aumenta la carga de células muertas en la ya ineficiente depuración de éstas y exacerba el LEG. Los complejos inmunes se relacionan a tipo, duración y gravedad de la NL, con depósitos mesangiales, subendoteliales o subepiteliales, y concurrente activación del complemento. Los complejos inmunes se unen a receptores (Fc, TLR y complemento), activan células renales (macrófagos, células dendríticas, podocitos), atraen leucocitos (a través de moléculas de adhesión y proteínas de complemento), incrementan la expresión

y producción de citocinas (la IL-17 induce células T nefrocitopáticas CD3⁺/CD4⁺ o CD3⁺ CD4⁻/8⁻), activan al endotelio, condicionan proliferación extracapilar (formación de medias lunas), inflamación periglomerular y esclerosis¹.

Uno de los retos en el LEG lo representa el tratamiento de la NL. Los esteroides inicialmente considerados como piedra angular, por sí mismos no han sido lo suficientemente eficaces para alcanzar remisión completa y preservar la función renal¹⁻³. Aunque con terapia combinada con ciclofosfamida (CFM) se alcanzan mejores resultados, la remisión sostenida es $\leq 40\%$, con pérdida de la función renal en $\geq 40\%$ de aquellos con NL tipo IV, lo que enfatiza la necesidad de otras modalidades terapéuticas; además, las recaídas son frecuentes, del 27 al 66%, particularmente ante terapia inadecuada y respuesta parcial, pero menores con micofenolato de mofetilo (MMF)⁴⁻⁷. Las recaídas pueden ser nefríticas o proteinúricas, asociadas a diversos biomarcadores que sobrepasan a los clásicos incrementos de ADN de doble cadena (dsDNA) e hipocomplementemia; incluyen la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), quimiocinas, lipocalina asociada a gelatinasa del neutrófilo (NGAL) y TWEAK urinario, entre otros^{8,9}. Aceptamos como factores de riesgo asociados a recaídas, la edad < 30 años, el género masculino, la raza afroamericana, el retraso en la iniciación de tratamiento, el tiempo prolongado para alcanzar remisión, la persistencia de hipocomplementemia a pesar de respuesta, la ausencia de respuesta completa, el puntaje alto de actividad del LEG, la hipertensión, la afección neurológica y las dosis bajas de inmunosupresores, además de la presencia de microangiopatía y de proliferación extracapilar^{6,7,10-12}.

La EULAR, en conjunto con las Asociaciones Renal Europea y de Trasplantes y Diálisis, sugiere realizar biopsia ante cualquier indicio de afección renal, clasificar la histología, con el objetivo terapéutico de alcanzar respuesta completa (relación proteinuria creatinuria < 50 mg/mmol o proteinuria $< 0,5$ g/d; tasa de filtración glomerular [TFG] normal o casi normal: $< 10\%$ menor de lo normal en anormalidad previa) o respuesta parcial ($\geq 50\%$ reducción de proteinuria y TFG normal o casi normal). En NL clases III y IV la inducción se hace con tratamiento con MMF/ácido micofenólico

Correo electrónico: c.abud@hotmail.com

(MMF/MPA) o dosis bajas de CFM en combinación con esteroides y mantenimiento con MMF/MPA o azatioprina; para clase v y NL refractaria, inhibidores de calcineurina (ICN) y rituximab (terapia depletores de células B); como terapia conjunta se emplean los antipalúdicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores AT2 (para hipertensión y proteinuria), estatinas (dislipidemia, disfunción endotelial, inmunomodulador), aspirina y anticoagulantes (para SAAF y proteinurias mórbidas) y vitamina D (inmunomodulador); todo ello junto a la monitorización periódica de creatinina, urianálisis, anti-dsDNA y complementemia. Los niños deben recibir las mismas ventajas terapéuticas. El embarazo debe de planearse al alcanzar la inactividad del LEG, en el que podemos emplear dosis bajas de esteroides, antipalúdicos, azatioprina e ICN; en casos especiales podrían tenerse en cuenta estatinas^{6,7,12,13-16}. Aconsejamos realizar biopsia renal en las primeras semanas, deseable para todo paciente con LEG, en particular ante biomarcadores (dsDNA, hipocomplementemia) y más en población infantil que tiene prevalencia muy alta de NL (80%). La necesidad de realizar una segunda biopsia resulta evidente ante un incremento de la proteinuria, alteraciones del sedimento que muestren recaída o reactividad, deterioro de la TFG, para diagnóstico diferencial, ante incremento de biomarcadores de actividad, microangiopatía trombótica, podocitopatía, ante duda de modificar tratamiento y para pronóstico (presencia de medias lunas o proliferación extracapilar y grado de fibrosis tubulointerstial)¹⁵⁻¹⁸. El MMF es por lo menos tan eficaz y seguro como la CFM, tanto para inducción como para mantenimiento, aun en NL con factores de mal pronóstico^{1,14,19}. La respuesta terapéutica no es homogénea, con resultados dispares en hispanos^{4,20,21}; debemos considerar la terapia adyuvante (antipalúdicos y estatinas) para potenciar la respuesta y evitar recaídas; la azatioprina tiene menor respuesta en mantenimiento²²⁻²⁴.

El metotrexato puede ser de utilidad en NL, pero debe de limitarse a pacientes con función renal normal²⁵⁻²⁷.

El tacrolimus (TL), ICN específico, por su efecto antiproteinúrico resulta eficaz aún a dosis bajas, con respuestas superiores y mayor seguridad que CFM, como se evidenció en un metaanálisis de 5 estudios controlados con 225 pacientes, con mayores tasas de respuesta completa (RR 1,61; IC 95% 1,17-2,23; $p < 0,004$), respuesta, niveles de albúmina y negativización de dsDNA, menor índice de actividad (SLEDAI), proteinuria y eventos adversos gastrointestinales y menstruales. Aunque limitado a una etnia, con poco seguimiento (6 meses) y solo un estudio multicéntrico, parece excelente opción, con eficacia rápida y sostenida, tasas elevadas de respuesta, disminución importante de proteinuria, incremento y preservación de TFG²⁸. Recientemente se ratificó con un estudio abierto a un año con 40 pacientes la ventaja del TL sobre la CFM, con mayor disminución de proteinuria desde de la segunda semana ($5 \pm 1,91$ g/d a $2,54 \pm 1,68$ g/d $p < 0,001$); mayor eficacia con remisión parcial al primer mes del 65% (13/20) con TL vs. ninguna con CFM ($p < 0,001$); y la incidencia de remisión completa a 5 y 12 meses de 55 y 75% con TL vs. 15 y 40% con CFM ($p = 0,008$ y $p = 0,025$ respectivamente)^{24,29}.

La terapia depletores de linfocitos B con rituximab tiene excelente respuesta en NL refractaria en estudios no controlados; aun sin empleo de CFM ni esteroides, su acción no está limitada a la depleción B, aumenta células T reguladoras y ofrece algunas ventajas sobre la CFM^{26,30-32}. En el LUNAR, con 144 pacientes de 52 centros, se alcanzó respuesta parcial o completa en el 45,8 vs. al 56,9% con MMF, aunque con menor requerimiento de CFM y mayor disminución de ADN y aumento de los niveles de complemento ($p = 0,007$ y $p = 0,03$ respectivamente)^{33,34}. Aunque necesitamos estudios grandes y controlados, hay evidencia de que rituximab modifica favorablemente las clases histológicas³⁵.

El abatacept (medicamento que bloquea la coestimulación de linfocitos T), monoclonales contra interferón (rontalizumab, sifalimumab), otras terapias depletores B (epratuzumab: anti-CD22), antirreceptores o antiestimulantes (atacept vs. TACI, anti-BAFF)

podrían tener cierta utilidad en NL³⁶. Belimumab, IgG1 monoclonal anti-BLYS, se asocia a reducción de actividad del LEG y menores recaídas, incrementa los niveles de complemento y disminuye anti-dsDNA. Aunque recientemente aprobado, no hay experiencia con NL grave, no es muy eficaz para NL y su respuesta es mejor conjuntamente con MMF³⁷. Se está llevando a efecto el Estudio de NL con anti-TWEAK («ATLAS») controlado, doble ciego para pacientes con NL clases III y IV con buenas expectativas³⁸. Otros biológicos dirigidos contra citocinas (IL-6, IL17 e IL-10 entre otras), así como aquellos contra algunas proteínas del complemento, pueden tener algún papel en grupos seleccionados de pacientes con NL, aunque carecemos de estudios controlados³⁹⁻⁴².

La inmunoglobulina intravenosa puede ser tan eficaz como la CFM, y parece ser que la plasmaféresis acelera la respuesta terapéutica, en particular en NL con proliferación extracapilar⁴³. Dentro de las opciones terapéuticas, los biológicos y el trasplante de células del tronco y de células mesenquimales podrían escalarse en NL refractaria. Hay que destacar que los esteroides podrían no ser indispensables para la inducción de remisión y hasta ser deletéreos^{24,26,30,44}.

Parece que la nefritis silente tiene mayor frecuencia de lo considerado con clases proliferativas en la mitad de los pacientes, aun sin expresión clínica ni alteraciones en urianálisis; reitero que la biopsia debe realizarse en grupos de alto riesgo (pediátricos, hombres) y/o con biomarcadores mencionados⁴⁵.

La preclampsia se presenta en el 9 al 35% de LEG y embarazo, y las pérdidas fetales y retraso en el crecimiento intrauterino ocurren 2 ó más veces más frecuentemente, en particular con NL, lo que se asocia a peor pronóstico materno-fetal, especialmente en actividad renal, mayor proteinuria, TFG ≤ 60 , antifosfolípidos y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; el deterioro renal grave y requerimiento de diálisis es raro con tratamiento adecuado; la embarazada puede recibir inmunomoduladores (hasta rituximab) excepto MMF, leflunomida, metotrexato y la CFM en particular en el primer trimestre⁴⁶.

Por lo expuesto previamente, la NL continúa siendo un reto de diagnóstico y tratamiento a pesar de los avances en el conocimiento de sus bases fisiopatogénicas. Para la inducción de remisión son eficaces MMF, CFM, TC y rituximab entre otros; el médico debe adicionar otros inmunomoduladores adyuvantes como estatinas, vitamina D, antipalúdicos y anticoagulantes; y aunque el papel definitivo de los esteroides no está claramente definido, la mezcla terapéutica de los inmunomoduladores y adyuvantes alcanza mayores tasas de remisión completa y sostenida, aunque resulta evidente la necesidad de estudios controlados y a largo plazo para definir tanto los alcances de las diversas combinaciones, como de los subgrupos de potencial respuesta de las diversas modalidades terapéuticas.

Bibliografía

- Kulkarni OP, Anders HJ. Lupus nephritis. How latest insights into its pathogenesis promote novel therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:457-65.
- Arends S, Grootscholten C, Derksen RH, Berger SP, de Sévaux RG, et al. Dutch working party on systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:966-73. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200384>. Epub 2011 Nov 29.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ede R, Danielli MG, 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;46:2121e31.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al., and the Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103-12.
- Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2011;38:69-78.

6. Sprangers B, Monahan M, Appel GB. Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares—an update. *Nat Rev Nephrol.* 2012;709–17.
7. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:797–808.
8. Xuejing Z, Jiazhen T, Jun L, Xiangqing X, Shuguang Y, Fuyou L. Urinary TWEAK level as a marker of lupus nephritis activity in 46 cases. *J Biomed Biotechnol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/359647>.
9. Brunner HI, Bennett MR, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani AN, et al. Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2687–97.
10. Hu WX, Liu ZZ, Chen HP, et al. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Lupus.* 2010;1–8.
11. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int.* 2009;76:307–17.
12. Bertsias G.K. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940>
13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:61–4.
14. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2083–9.
15. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001;32:1125–35.
16. Cheunsuchon B, Rungkaew P, Chawanasantorapoj R, Pattaragarn A, Parichatikanond P. Prevalence and clinicopathologic findings of antiphospholipid syndrome nephropathy in Thai systemic lupus erythematosus patients who underwent renal biopsies. *Nephrology.* 2007;12:474–80.
17. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürgger M, Forslid J, van Vollenhoven R, Lundberg I, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol.* 2002;29:693–9.
18. Miranda JM, Garcia-Torres R, Jara LJ, Medina F, Cervera H, Fraga A. Renal biopsy in systemic lupus erythematosus: significance of glomerular thrombosis. *Analysis of 108 cases.* *Lupus.* 1994;3:25–9.
19. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al., for the ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365:1886–95.
20. Rivera TL, Belmont HM, Malani S, Latorre M, Benton L, Weisstuch J, et al. Current therapies for lupus nephritis in an ethnically heterogeneous cohort. *J Rheumatol.* 2009;36:298–305.
21. Kallenberg CGM. Could we abandon cyclophosphamide in systemic vasculitis and lupus nephritis? *Ann Rheum Dis.* 2012;1–4. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202195>.
22. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, Francés E, LeGuern V, Lioté F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis.* 2012;0:1–7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202322>.
23. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, Baranda L, Cruz-Rizo J, González-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus.* 2003;12:607–11.
24. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub3>.
25. Abud-Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez-Compean R, Gonzalez-Amaro R. Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:731–3.
26. Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R83. Published online 2006 May 5. doi:10.1186/ar1954 PMID: PMC1526618.
27. Lehman TJ, Edelheit BS, Onel KB. Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:321–3.
28. Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *Tohoku J Exp Med.* 2012;227:281–8.
29. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus.* 2012;21:1025–35.
30. Abud-Mendoza C, Moreno-Valdés R, Cuevas-Orta E, Borjas A, Aranda F, Irazoque F, et al. Treating severe systemic lupus erythematosus with rituximab. An open study. *Reumatol Clin.* 2009;5:147–52.
31. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriortxo A, et al. UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;5:357–64.
32. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, López-Villanueva R, Barragán-Navarro Y, Bourget-Pietrasanta F, Díaz-Ceballos MA, et al. Eficacia de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes con manifestaciones graves de lupus eritematoso generalizado. Estudio aleatorizado y multicéntrico. *Reumatol Clin.* 2010;6:250–5.
33. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1215–26.
34. Weidenbusch M, Römmle C, Schrötte A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012. En prensa.
35. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir 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;56:1263–72.
36. Postal M, Costallat LTL, Appenzeller S. Biological therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol.* 2012. 578641. doi:10.1155/2012/578641.
37. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, et al., for the BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus.* 2013;22:63–72.
38. Michaelson JS, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C. Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to-bedside review. *J Autoimmunity.* 2012;39:130–42.
39. Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, Pham TH, Lipsky P, Illei GG. Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:118–28.
40. Sifuentes-Giraldo WA, García Villanueva MJ, Boteanu AL, Iglesias AL, Zea-Mendoza AC. Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico (parte 2/2). *Reumatol Clin.* 2012;8:263–9.
41. Sifuentes-Giraldo WA, García Villanueva MJ, Boteanu AL, Iglesias AL, Zea-Mendoza AC. Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico (parte 1/2). *Reumatol Clin.* 2012;8:201–7.
42. Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *J Biomed Biotechnol.* 2012. ID 347141, doi:10.1155/2012/347141.
43. Wenderfer SE, Thacker T. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus nephritis. *Autoimmune Dis.* 2012. 589359. doi: 10.1155/2012/589359.
44. Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R, et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol.* 2012;39:2111–7.
45. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol.* 2012;39:79–85.
46. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus.* 2012;21:1271–83.