

NEFRITIS LÚPICA

LUPUS NEPHRITIS

Paula B. Alba *, Eduardo H Albiero *, Marcelo A. Yorio **

*Servicio de Reumatología del Hospital Córdoba. Postgrado de Reumatología. Universidad Nacional de Córdoba. **
Cátedra de Medicina I. UHMI 3. Hospital Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba

Introducción

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica que se caracteriza por numerosos patrones de manifestaciones clínicas e inmunológicas. Uno de los marcadores distintivos es la producción de autoanticuerpos, especialmente a antígenos nucleares que incluyen DNA doble cadena (ds-DNA), histonas y ribonucleoproteínas solubles (RNP) y antígeno Sm. Numerosos factores contribuyen a la formación de los mismos y éstos incluyen: la pérdida de la tolerancia de las células B y T, un aumento de la concentración y una presentación anormal de autoantígenos (e.g. nucleosomas), y defectos en el clearance de células apoptóticas entre otros. La variabilidad en estos eventos influyen la naturaleza y el compromiso orgánico en el LES. (1)

El compromiso renal es reconocido como una de las complicaciones más serias en el LES, que ocurre en el 40 al 75% de los pacientes, a menudo dentro de los primeros cinco años de la enfermedad y es uno de los factores más importantes de mal pronóstico. (2)

El pronóstico de pacientes con LES ha mejorado significativamente en las últimas décadas (3-5). La supervivencia de pacientes con nefritis lúpica (NL) también se ha incrementado a más del 80% a los 5 años en la década del 90 comparado con el 50% previo reportado en los años 60 (6). La mejoría es particularmente marcada en los tipos proliferativos de glomerulonefritis y puede ser atribuido al reconocimiento y diagnóstico temprano así como al uso de terapias como los agentes citotóxicos y un mayor acceso a la diálisis y al trasplante (7). A pesar de estos resultados, la insuficiencia renal crónica y la mortalidad continúan siendo significativos. En 1997 la NL continuaba siendo el diagnóstico en el 2% de pacientes con insuficiencia renal

crónica en diálisis y un 5 % de pacientes quienes recibieron trasplante, así como un 20% de mortalidad relacionada a la enfermedad y sus complicaciones. (8)

El objetivo de esta revisión es actualizar los avances en los mecanismos, el diagnóstico y manejo de la nefritis Lúpica (NL).

Mecanismos patogénicos

Actualmente existe evidencia que la NL es causada por depósitos inmunes glomerulares, que ha sido demostrado por la presencia de inmunoglobulinas y productos del complemento en biopsias renales de pacientes con NL activa. Uno de los mayores avances en la investigación en el lupus fue el descubrimiento de que la enfermedad es en parte el resultado de una respuesta inmune conducida por autoantígenos. (9) *Respuesta de anticuerpos conducida por células T helper específicas por histonas.*

Algunos estudios han indicado que la llamada respuesta de anticuerpos células B en el lupus era conducida por células T helper Histona específicas. Las células B atrapan proteínas unidas al DNA circulantes como nucleosomas y traves de la unión a la membrana de inmunoglobulinas (Ig) reconocen DNA. El complejo es endocitado y procesado y los péptidos catiónicos son presentados al complejo de histocompatibilidad mayor clase II restringidos al camino de células T helper específicas para histonas. En presencia de señales coestimuladoras como CD40-CD40L (CD154) o CD28-B7.1/B.2 (CD80/CD86), y su interacción resulta la activación y proliferación de células B en particular a través de la producción de citoquinas. (10,11,12)

Deterioro del clearance de cuerpos apoptóticos

Enviado: 10-09-2008

Aceptado: 10-10-2008

El siguiente paso es comprender como los nucleosomas aumentan y porque llegan a ser inmunogénicos en el LES. El clearance de cuerpos apoptóticos por macrófagos y otros fagocitos esta deteriorado en pacientes lúpicos, y el material apoptótico fue encontrado con células dendríticas en nódulos linfáticos lúpicos. Estos resultados sugieren que los autoantígenos son procesados por células presentadoras de antígenos restringidos a células T helpers. El material apoptótico que contiene nucleosomas en lugar de ser fagocitados y eliminados por macrófagos sin inducir respuestas inflamatorias e inmunes, llega a ser inmunogénico. (14,15)

Complejos Nucleosomas/Antinucleosomas

El rol de los nucleosomas/antinucleosomas ha sido recientemente hipotetizado. Los anticuerpos antinucleosomas son detectados en los sueros de pacientes con NL y sus títulos se correlacionan con la actividad de la enfermedad renal. (16)

La perfusión renal de complejos de nucleosoma/antinucleosoma induce depósitos inmunes glomerulares y proteinuria en modelos animales. (17,18)

Por otro lado los antígenos nucleosómicos son detectados en la membrana basal glomerular en los pacientes con NL. (18)

En otras hipótesis la parte de la histona catiónica de los complejos nucleosoma/antinucleosoma podría unirse a la molécula heparan sulfato expresada en la membrana basal glomerular. La unión de anticuerpos mediada por nucleosomas a la membrana basal glomerular podría iniciar la glomerulonefritis a través de la activación del complemento y a través de mecanismos independientes inducidos por interacción de receptores Fc/Fc.

Clinica y Laboratorio

La nefropatía lúpica se puede presentar con cualquier síndrome renal y puede afectar todos los componentes anatómicos del riñón.

Klippel ha descrito 5 tipos clínicos de nefritis lúpica: 1) oculta (silente), 2) nefritis activa crónica, 3) rápidamente progresiva (curso fulminante), 4) síndrome nefrótico y 5) Insuficiencia renal progresiva en pacientes con sedimentos de orina normales. La glomeruloesclerosis, la

hipertensión arterial y las drogas probablemente causen la insuficiencia renal en el último grupo. (19,20,21)

Las variables serológicas han sido evaluadas extensamente como indicadores de actividad en la NL. Las anomalías del complemento se han correlacionado con el grado de actividad histológica renal en algunos estudios. El descenso persistente del complemento también ha sido asociado a la progresión de la enfermedad renal en algunos grupos. (21). Los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos anti ds-DNA se han relacionado con clínica de glomerulonefritis activa. Los hallazgos serológicos pueden desarrollarse algunos meses antes de la detección de un sedimento urinario activo o el aumento de la proteinuria.

Biopsia renal

La biopsia renal basal debería realizarse en todos los pacientes con clínica de NL. El objetivo primario de la biopsia renal en la NL es identificar pacientes con factores pronósticos adversos para enfermedad renal progresiva y orientar el tratamiento.

Las manifestaciones del lupus en la biopsia renal incluyen: cambios glomerulares, tubulointersticiales, y vasculares. La clasificación de la NL ha sufrido considerables cambios en los últimos años. Desde la primera clasificación de la Organización mundial de la Salud del año 1974 (WHO), ésta fue modificada nuevamente en los años 1982 y 1995 (22,23). En el año 2004 un grupo compuesto por la Sociedad Internacional de Nefrología (INS) y la sociedad de patología Renal (RPS) propuso una nueva clasificación cuyo objetivo fue clarificar las definiciones de lesiones glomerulares y estandarizar los informes de las biopsias renales en la NL (24). (Tabla 1)

Esta clasificación tiene similitudes a la del año 1974, pero introduce importantes modificaciones con respecto a las diferencias cuantitativas y cualitativas de las lesiones clase III y IV.

Clase I

La clase I es definida como NL mesangial mínima con acumulación mesangial de inmunocomplejos identificados por inmunofluorescencia, o microscopía

electrónica sin alteraciones concomitantes en la microscopía óptica. Una ausencia completa de anomalías renales por microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica no califica más como clase I y éste es un cambio con respecto a la clasificación WHO 1974.

Clase II

La clase II es definida como NL proliferativa mesangial caracterizada por algún grado de hiperplasia mesangial en asociación con depósitos inmunes mesangiales. En la microscopía electrónica o inmunofluorescencia puede haber pequeños depósitos inmunes aislados que comprometan las paredes capilares periféricas. Sin embargo, la identificación de algún depósito subendotelial por microscopía electrónica podría designar NL clase III o IV dependiendo de la extensión y la distribución de los mismos. Por otro lado la presencia de alguna cicatriz global o segmentaria, que sean interpretadas como secuelas de proliferación endocapilar glomerular previa, necrosis o semilunas, es incompatible con la clase II y serían consideradas clase III o IV dependiendo del número de glómerulos esclerosados.

Clase III

La clase III es definida como NL focal que compromete menos del 50% de todos los glómerulos. Los glómerulos afectados presentan lesiones proliferativas endocapilares segmentarias o cicatrices glomerulares inactivas, con y sin necrosis de la pared capilar y semilunas, con depósitos subendoteliales (usualmente de distribución segmentaria). En la evaluación de la extensión de las lesiones las lesiones activas y escleróticas deben ser analizadas. Los parámetros de actividad y cronicidad deben ser descriptos. (Tabla 2)

Clase IV

La clase IV es definida como NL difusa que compromete al 50% o más de los glómerulos. Las lesiones anteriormente descriptas pueden ser segmentarias o globales. Esta clase es subdividida en NL segmentaria difusa (clase IV S) cuando más del 50% de los glómerulos comprometidos tienen lesiones segmentarias y NL global cuando más del 50% de los glómerulos tienen lesiones globales. La clase IV S muestra

proliferación endocapilar segmentaria, invadiendo en la luz capilar con y sin lesiones de necrosis, y pueden estar superpuestas en cicatrices glomerulares. La clase IV G es caracterizada por proliferación endocapilar, extracapilar y mesangiocapilar difusa y global. La nueva subdivisión de lesiones globales y segmentarias esta basada en la evidencia que sugiere que la clase IV G puede tener un pronóstico diferente que la clase IV S. Los parámetros de actividad y cronicidad deben ser descriptos. (Figuras 1 y 2)

Clase V

La clase V es definida como NL membranosa con depósitos inmunes subepiteliales granulares segmentarios o difusos, que a menudo presentan depósitos inmunes mesangiales. Algún grado de hiperplasia mesangial puede ocurrir en esta clase y los depósitos subendoteliales cicatrizales pueden ser identificados por microscopía electrónica o inmunofluorescencia. Si hay presencia de depósitos subendoteliales en la microscopía óptica un diagnóstico combinado con clase III o IV será realizado dependiendo de la distribución de los mismos.

Clase VI

La clase VI (NL en estadio avanzado) designa a las biopsias con un 90% de glomerulosclerosis global y en las cuales hay evidencia clínica y patológica de que la esclerosis es debida a la NL. No debe haber evidencia de enfermedad glomerular activa. Los índices de actividad (IA) y cronicidad (IC) ofrecen una información semicuantitativa de la severidad del daño glomerular agudo y crónico así como de los componentes tubular, vascular e intersticial del riñón en la NL. Austin y col. identificó a los IA e IC como marcadores predictivos de fallo renal. Numerosos estudios han identificado los hallazgos histológicos como semilunas, necrosis fibrinoide, fibrosis intersticial, depósitos endoteliales así como un IC mayor de 5 en biopsias repetidas como indicadores de deterioro de la función renal. (25-29). Algunos estudios no han podido encontrar un claro punto de corte de los índices que sean clínicamente útiles para predecir fallo renal y mortalidad. (29). Debido a la fluctuación del proceso patológico en la NL y la potencial

reversibilidad de algunas lesiones histológicas, los factores pronósticos pueden diferir dependiendo del tiempo de realización de la biopsia renal y del tratamiento realizado. Esdaile y col. demostraron que el IA, el compromiso tubulointersticial y los depósitos subendoteliales eran predictores significativos del pronóstico, mientras que los hallazgos del laboratorio fueron útiles en predecir el pronóstico a corto plazo (30)

Terapéutica

El manejo óptimo de la NL continúa siendo un desafío, debido a la heterogeneidad de la enfermedad así como la presentación y su curso impredecible. Aunque no existe un consenso acerca de las definiciones de resultados, de remisión y recaídas, la mayoría de los médicos acuerdan que los objetivos terapéuticos en un paciente nuevo con NL deberían : 1) lograr una rápida remisión renal, 2) evitar los recaídas, 3) evitar la insuficiencia renal crónica, y 4) lograr estos objetivos con la menor toxicidad. A pesar de la mejoría en la supervivencia renal lograda en la última década, los regímenes inmunosupresores alcanzan todavía resultados subóptimos. Uno de los avances en la terapia de la NL ha sido la introducción de la utilización de los inmunosupresores de manera secuencial (inducción y mantenimiento). El concepto es inducir remisión en un período corto de inmunosupresión agresiva (glucocorticoides (GC) más ciclofosfamida (CF) EV) y luego mantener la remisión a largo plazo, ya sea con el mismo agente administrado con menor frecuencia (CF EV) ó con otro agente inmunosupresor más seguro (azatioprina AZA) con el objetivo de disminuir toxicidad. Es importante recordar que: 1) no hay una definición ampliamente aceptada de remisión en la NL , 2) no hay acuerdo en el tiempo en que se logra la remisión y la fase de inducción, 3) el 20% de los pacientes nunca logran la remisión renal, 4) el pronóstico final depende del resultado de las fases de inducción y mantenimiento y existe todavía debate de cual sería la mejor droga para cada una de ellas. (31)

Ciclofosfamida

En las décadas de los 70 y 80 la CF oral y los glucocorticoides fueron considerados el

gold estándar para el tratamiento de la nefritis. Posteriormente la CF EV en pulsos remplazo a la administración oral. Austin y col en el trial NIH (CF EV) encontraron que los pacientes tratados con altas dosis de CF ev a largo plazo disminuían la probabilidad de insuficiencia renal crónica terminal comparado con los que solo recibieron GC. (32)

En un segundo trial Boumpas y col mostraron que los pacientes con NL severa que recibían un tratamiento más largo con CF (> 30 meses) tenían menor probabilidad de duplicar la creatinina comparados con los que recibieron GC (33). Por otra lado los que recibieron un tratamiento corto (6 meses) tenían mayor chance de recaída.

En el último trial NIH la terapia combinada de GC más CF EV logró un porcentaje más alto de remisión y ningún paciente que recibió terapia combinada llegó a insuficiencia renal Terminal a los 11 años de seguimiento (34).

Algunos problemas de este régimen incluyen: 1) la falta de influencia en la supervivencia, 2) la alta toxicidad gonadal , 3) el incremento en las infecciones, y 4) un alto índice de recaídas.

Hughes y col. propusieron un régimen de minipulsos de ciclofosfamida a dosis fijas de 500 mg quincenal y posterior mensual en un período corto de inducción (6 meses), seguidos por un mantenimiento con AZA. (35,36) Este esquema fue usado para NL con resultados alentadores en estudios abiertos y con baja toxicidad.

Posteriormente el Euro-Lupus Nephritis Trial comparó ambos regímenes de tratamiento con CF EV seguidos por un mantenimiento con AZA en pacientes con NL proliferativa documentada por biopsia. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento entre los grupos y las infecciones fueron menos frecuentes en el grupo de baja dosis después de 41 meses de seguimiento. (37) El análisis fue actualizado y no encontraron diferencias en la probabilidad de fallo renal Terminal o la duplicación de creatinina entre los grupos a los 73 meses de seguimiento. Uno de los hallazgos más interesantes fue que la respuesta favorable inicial al inmunosupresor en los primeros 3 a 6 meses predijo el pronóstico a largo plazo. (38)

Un reciente metaanálisis sugiere que la combinación de GC más CF permanece como la mejor opción de tratamiento para preservar la función renal en pacientes con NL proliferativa y sugieren que la menor dosis efectiva así como tratamiento más corto deberían usarse para evitar la toxicidad gonadal sin comprometer la eficacia. (39,40,41)

Micofenolato Mofetil

Micofenolato Mofetil (MMF) es un inhibidor de la inosina monofosfato dehidrogenasa; enzima que controla la síntesis de novo de los nucleótidos de guanosina, que es un paso esencial para la síntesis de DNA de en los linfocitos. Además el MMF tiene otros efectos inhibitorios en la proliferación de de la célula mesangial, en la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales y en la expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducible de la corteza renal. (42,43)

Chan y col. realizaron el primer trial en Hong Kong donde compararon al MMF (2 g/d por 6 meses y 1 g/d 6 meses) vs CF oral (2.5 mg/kg 6 meses) seguidos por AZA (2.5 mg /k 6 meses) como terapia de inducción. Todos los pacientes fueron mantenidos con AZA (1 a 1.5 mg/k) después de 1 año. No hubo diferencias en la respuesta temprana entre ambos grupos, pero en un seguimiento posterior los pacientes con inducción con MMF tuvieron recaídas más precoces, probablemente relacionadas a la dosis o al abandono precoz por intolerancia. (44)

MMF fue recientemente comparado con CF EV como terapia de inducción en 3 trials. El grupo de MMF logró remisión más frecuentemente que con CF EV y las infecciones fueron más frecuentes en el grupo con CF EV. (45,46,47)

MMF también ha sido estudiado como droga de mantenimiento. Contreras y col. Compararon a CF EV vs AZA vs MMF como terapia de mantenimiento después de tratamiento con inducción con CF EV (4 a 7 pulsos). No se encontró diferencias significativas en la supervivencia renal en los 3 grupos pero el grupo de CF EV presentó una mayor mortalidad, morbilidad relacionada a la droga y mayor índice de recaídas. No se observó diferencias significativas entre el MMF y la AZA. (48)

El trial europeo MANTAIN está comparando actualmente estas 2 drogas como terapia de mantenimiento.

Plasmaféresis

Lewis y col. Evaluaron la utilización de la plasmaféresis(PF) al régimen de CF más GC. Después de un seguimiento > a 2 años no encontraron diferencias significativas en términos de muerte, insuficiencia renal y cambios en la proteinuria. En base a este estudio no se recomendaría la combinación de PF a la terapia inmunosupresora, aunque esta podría ser beneficiosa cuando la condición sea severa y amenace la vida. (49)

Dosis Inmunoablativas de CF

Petri y col propusieron el uso de dosis inmunoablativas de CF EV sin rescate de célula Stem. Nueve de 14 pacientes tenían NL y experimentaron mejoría de la proteinuria sin muertes en esta serie. (50)

Terapia anti CD20

Rituximab

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20 de células B, que ha sido ampliamente usado en linfomas. RTX induce una depleción prolongada de células periféricas CD 20 positivas. El principal efecto del RTX es la eliminación de las células B periféricas sin interferir con la regeneración de las células B por las células precursoras.

Algunos estudios observacionales no controlados han demostrado buenos resultados con RTX en el LES. Leandro et al. publicaron el primer estudio de pacientes con LES que tenían una pobre respuesta al tratamiento convencional tratados con RTX en combinación con 2 dosis de 750 mg de CF y altas dosis de esteroides por vía oral. La actividad de la enfermedad medida por BILAG disminuyó considerablemente a los 6 meses de seguimiento. La duración promedio de la depleción de células B fue de 4 meses sin eventos adversos de relevancia.(51).

Looney et al. estudiaron el tratamiento con RTX en 18 pacientes con SLAM mayor a 5, excluyendo los que habían recibido pulsos de esteroides o CF. La mejoría del SLAM fue evidente solo para los pacientes que lograron depleción de las células B después de 12 meses de seguimiento. La depleción de células B fue independiente

de las dosis administradas, indicando que existen otros factores que pueden influenciarla. Los niveles de complemento y DNA no se modificaron independiente de la depleción y la respuesta clínica. (52)

El tratamiento con RTX también ha sido evaluado en la NL. Sfrikakis et al. trataron 10 pacientes con NL proliferativa con RTX y dosis bajas de esteroides, logrando una respuesta completa en 5 pacientes y parcial en 3 de ellos. En este estudio se encontró una disminución sostenida de la expresión de CD40L en las células T de ayuda que precedió a la remisión clínica de la NL. (53)

Gunnarsson et al. revisaron el efecto del tratamiento combinado de RTX y CF en NL proliferativa. Siete pacientes con LES fueron evaluados clínicamente y las biopsias renales realizadas basalmente y a los 6 meses del seguimiento. Estos autores encontraron una mejoría del índice de actividad de la enfermedad, una reducción de los títulos de los anticuerpos anti-ds-DNA y anti-C1q y un cambio en la histopatología renal con una caída en los índices de actividad. (54) Es importante destacar que en la mayoría de los estudios las poblaciones de pacientes fueron heterogéneas y los efectos del RTX fueron investigados principalmente como agente de inducción y no como terapia de mantenimiento. Algunos pacientes demostraron una respuesta completa en los parámetros de función renal, la excreción de proteinuria y los títulos de anticuerpos anti-ds-DNA, mientras que otros no tuvieron respuesta o esta fue parcial. (51,54,55,56) La variabilidad de esta respuesta puede estar afectada por diferentes factores que incluyen la cantidad de CD20 circulante disponible, la presencia de anticuerpos anti-CD20 humanizados (HACA), la proteinuria y el polimorfismo genético FcγRIIIa que conduce a un fenotipo de baja afinidad al RTX. (57).

Los principales eventos adversos incluyen las reacciones relacionadas a la infusión y el desarrollo de infecciones severas. Las reacciones durante la infusión son infrecuentes y pueden ser prevenidas con la administración previa de esteroides, antihistamínicos y paracetamol. Las infecciones han sido descritas en el

tratamiento con RTX. Sin embargo, ante la falta de estudios controlados no se puede afirmar que la incidencia de infecciones esta aumentada. En diciembre del 2006 laFDA describió 2 casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), cuyo síndrome clínico esta asociado a la reactivación del virus JC en el SNC. Esta rara complicación fue descrita en 2 pacientes con LES y 1 con vasculitis tratados con RTX (58,59). Por otra parte, ningún paciente con artritis reumatoidea tratado con RTX desarrolló esta complicación. Una hipótesis razonable es que la reactivación no sería únicamente la consecuencia de un tratamiento sino que puede ocurrir en el contexto de una enfermedad específica con un fenotipo inmunológico combinado con el tratamiento.

En conclusión, la depleción de las células B por el rituximab ha demostrado ser una terapia exitosa en pacientes con LES en algunos estudios no controlados. Sin embargo, el régimen óptimo así como el momento apropiado de su uso permanecen indefinidos. Los resultados de estudios controlados que se están realizando en LES y en NL proliferativa reponderán algunas de las preguntas sobre su eficacia y seguridad.

LJP 394

LJP 394 es un agente inmunomodulador que se une a las células B productoras de ds-DNA y es llamado tolerógeno de la célula B cuya función es reducir la producción de anticuerpos anti ds-DNA, y así disminuir las recaídas renales. En un reciente trial los brotes renales no disminuyeron en el grupo LJP 394 vs placebo, excepto para los pacientes con ds-DNA de alta afinidad. (60,61)

CD40-CD40L

2 anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD40 L (CD154) han sido desarrollados y probados en pequeños trials con resultados desalentadores en NL. Eventos trombóticos severos fueron reportados y obligaron a la suspensión del trial. (62,63)

Abatacept

CTLA4Ig (abatacept) es una proteína de fusión entre el dominio externo del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano y la región constante de a cadena pesada

de IgG1. CTLA4, expresado en las células T activadas, es un receptor de alta afinidad para CD80(B7.1) y CD86 (B7.2 expresado en las células presentadoras de antígenos y células B) que se unen con alta afinidad. Por su unión al CD80 y al CD86, CTLA4lg previene la unión del CD28 a las células T y en consecuencia una adecuada coestimulación. Numerosos trials clínicos se están realizando en pacientes con LES.

Bloqueo de citoquinas

Numerosas citoquinas, especialmente IL 10, Bly, e INF- α , juegan un rol en la fisiopatogenia del LES como mediadores de inflamación y daño. Algunos trials están siendo realizados para probar el beneficio del bloqueo de la citoquinas correspondientes.

NL Membranosa

El tratamiento de NL clase V no está estandarizado como resultado de la falta de estudios controlados. Hu y col. estudiaron retrospectivamente la eficacia de ciclosporina en combinación con GC y remisión completa y parcial fueron logradas en un 52 y 43% respectivamente. (64) Moroni y col. reportaron que GC más clorambucil pueden inducir una remisión más estable del síndrome nefrótico y prevenir el daño renal comparado con los GC. (65) Mok y col trataron a 38 pacientes con GC más AZA, y un 67% logró la remisión completa a los 12 meses.(66)

MMF ha demostrado reducir la proteinuria en un estudio piloto no controlado(67). Recientemente Rituximab ha sido utilizado en nefropatía membranosa idiopática lo que sugiere la posibilidad de efectos beneficiosos en NL membranosa.

Terapia No Inmunosupresora

El control de la tensión arterial debe ser estricto y los valores deberían ser mantenidos por debajo de 130/80 como se recomienda en todas las enfermedades glomerulares crónicas. La dislipemia debe ser tratada precozmente así como las medidas antiproteinúricas en pacientes con proteinuria de rango nefrótico. El tratamiento preventivo con calcio y vitamina D debe ser indicado para prevención de osteoporosis inducida por GC.

Conclusiones

Los pacientes con LES deberían ser estrechamente seguidos en la búsqueda del compromiso renal. Una biopsia renal basal debería realizarse en todos los pacientes para discriminar el tipo de nefritis, medir la actividad y cronicidad y orientar el tratamiento. El tratamiento de elección en las NL proliferativas de nuevo diagnóstico es la administración de pulsos de CF EV más GC en la menor dosis eficaz. El MMF es la nueva alternativa para el tratamiento de inducción y mantenimiento. La terapéutica con drogas biológicas abre una nueva perspectiva para el futuro.

Tabla 1 :Clasificación abreviada de Nefritis Lupica

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima.
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G)
Clase V	Nefritis lúpica membranosa
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada.

Tabla 2 : Lesiones de actividad y cronicidad en nefritis lúpica

Lesiones activas

- Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria con reducción luminal
- Cariorexis
- Necrosis Fibrinoide
- Ruptura de membrana basal glomerular
- Semilunas celulares
- Depositos subendoteliales identificados por MO
- Agregados inmunes intraluminales

Lesiones Crónicas

- Esclerosis Glomerular (focal o segmentaria)
- Adeherencias Fibrosas
- Semilunas Fibrosas

Bibliografía

1. Waldman M, Madaio MP. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis. *Lupus* 2005 14, 19-24.
2. Walker WG, Solez K. Renal involvement in disorders of connective tissue. IN: Earley LE, Gottschalk CW, (eds). *Diseases of Kidneys*. (vol.2) Little, Brown: Boston,1979,pp1259-1288.
3. Stahl –Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of Systemic lupus erythematosus in southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 685-91.
4. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern chinese population. *Rheumatology* 2000; 39:399-406.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1999;78:167-75.
6. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 413-24.
7. Fiehn C, Hajjar Y, Nueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade : importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62: 435-39.
8. Ward MM. Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;36:516-525.
9. Datta SK, Kaliyapemural A: Nucleosome-driven autoimmune response in lupus. Pathogenic T Helper cell epitopes and costimulatory signals. *Ann N Y Acad Sci* 815: 155-170, 1997.
10. and bind to rat glomerular
11. Mohan C, Adams S, Stanik V, Datta SK: Nucleosomes: A major immunogen for pathogenic autoantibody –inducing helper T cells from lupus mice: Possible selection by cationic autoantigens. *Proc Nat Acad Sci U S A* 88: 11271-75,1991.
12. Desai-Metha A, Mao C, Rajagopalan S, Robinson T, Datta SK: Structure and specificity of T cell receptors expressed by potentially pathogenic anti-DNA autoantibody-inducing T cells in human lupus. *J Clin Invest* 95: 531-541, 1995.
13. Herrmann M, Voll RE, Kalden JR: Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Today* 21: 424-426, 2000.
14. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A: Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 179: 1083-1086, 1994.
15. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR: Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 41:1241-1250,1998.
16. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipf U, Neuhuber WL, Kirchner T, Kalden JR, Herrman M: Impaired uptake of apoptotic cells into tangible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 46:191-201,2002.
17. Bruns a, Blass S, Hausdorf G, Burmester GR, Hiepe F: Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 43: 2307-2315,2000.
18. Kramers C, Hylkema MN, et al. Antinucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity

- basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 94: 568-577,1994
19. Van Bruggen MC, Kramers C, et al. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 12:57-66, 1997.
 20. Klippel JH. How to alter the course of lupus nephritis. *J Musculoskeletal Dis* 1988; 5:29-43.
 21. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, et al. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72:209-220.
 22. Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 6 th. Ed. 2002.
 23. Churg J, Sobin LH: *Renal disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*, Tokio, Igaku-Shoin,1982.
 24. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ: *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 2nd Ed., New York, Igakyshein, 1995.
 25. Weening JJ, Dagati VD, Schwartz MM et al. The Classification of Glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15:241-250, 2004.
 26. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;25: 135-148.
 26. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J kidney Dis* 1999 ,34 530-39.
 27. Esdaile JM, Federgreen W, Quintal H et al. Predictors of one year outcome in lupus nephritis. The importance of renal biopsy. *Q J Med* 1991; 81: 907-18.
 28. Contreras G, pardo V, Cely C, Borja E et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 890-95.
 29. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J et al. Role of the pathology indices in the management of severe glomerulonephritis. LN Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1992; 42: 743-48.
 30. Esdaile JM, Abrahamowicz M, MacKenzie T, et al. The time dependence of long term prediction in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:359-68.
 31. Houssiau FA. Management of Lupus Nephritis: AN Update. *J Am Soc Nephrol* 15: 2694-2704,2004.
 32. Austin HA, Klippel JH, Balow et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J med* 314: 614-619,1986.
 33. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-745, 1992.
 34. Illei GG, Austin HA, Crane N, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern med* 135:248-257,2001.
 35. Houssiau FA, D´Cruz DP, Haga HJ, Hughes GR: Short course of weekly low dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis. A oreliminary study. *Lupus* 1:31-35,1991.
 36. D´Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Inmmunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 15:275-282,1997.
 37. 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 hig-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46:2121-2131,2002.
 38. Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz d, et al. Early response to

- immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. Lessons from long term follow up of patients in the Euro Lupus Nephritis Trial. *Arthritis & Rheum* 50: 3934-40,2004.
39. Mok CC, Ying KC et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 119:355, 2006.
 40. Adu D. Treatment of proliferative lupus nephritis: a changing landscape. *Kidney Int* 70: 616-8.
 41. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J kidney dis* 43. 197-208,2004.
 42. Hauser IA, Renders L, Radeke HH, et al. Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 14; 58-63,1999.
 43. Lui SL, Chan LY, Zhang XH et al. Effect of mycophenolate mofetil on nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase gene expression during renal ischemia reperfusion injury. *Nephrol Dial Transplant* 16. 1577-1582,2001.
 44. Chan TM; Wong WS, Lau CS et al. Prolonged follow up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisolone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 12,2001.
 45. Hu W, Liu Z, chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J* 115:705-709,2002.
 46. Appel G, Ginzler EM et al. Multicenter controlled trial of mycophenolate mofetil as induction therapy for severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 14; 2003.
 47. Ginzler EM, Dooley MA, aranow C et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide induction therapy in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219-2228.
 48. Contreras G, Pardo C, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004, 350:971-98.
 49. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N E J Med* 326:1373-79,1992.
 50. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA: High -dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 48:166-173,2003.
 51. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 46; 2673-77, 2002.
 52. Looney RJ, Anolik J, Sanz I: B cells as therapeutic targets for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 16:180-185,2004.
 53. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down -regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 501-13.
 54. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide -resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007,56:1263-72.
 55. Vigna perez M, et al. Clinical and Immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy. A pilot study. *Arthritis Res Ther* 8,3R83,2006.
 56. Catapano F, Jones R, Chaudhry A et al. Remission, relapse, and re treatment of 26 SLE patients with rituximab. *Lupus* 2008, 17: 447-9.
 57. Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: New insights in to pathogenesis and targeted therapies. *Kidney International* 2008; 73: 261-68.

58. Rituxan warning. FDA Consum. 2007;41:3.
59. Calabrese LH, Molloy ES, Huang D et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116-28.
60. Alarcon –Segovia d, Tumlin JA, Furie RA et al. LPJ 394 for the prevention of renal in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo –controlled study. *Arthritis Rheum* 48:442-54,2003.
61. Cardiel MH, for the LJP 394-90-09 Study Investigators Group: Randomized, placebo, controlled, double blind phase III clinical trial for the evaluation of LJP 394 in the treatment of patients with SLE who are at risk for renal failure. *Ann Rheum Dis* 62;81,2003.
62. Kalunian KC, Davis JC, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti CD154. *Arthritis Rheum* 46:3251-58,2002.
63. boumpas DT, Furie R, Manzi S et al. A short course anti CD40 ligand antibody improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 48:719-27,2003.
64. Hu W, Liu Z, Shen S, et al. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J* 116: 1827-30,2003.
65. Moroni G, Maccario M; banfi G et al. Treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 31. 681-86,1998.
66. Mok CC, Ying KY, Lau CS et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine : An open label trial. *Am J Kidney Dis* 43:269-76,2004.
67. Karim MY, Pisone CM, et al. Reduction of proteinuria with mycophenolate mofetil in predominantly membranous lupus nephropathy. *Rheumatology (Oxford)* 44(10):1317-21,2005.