
Tratamiento inmunosupresor combinado en la nefritis lúpica. Reporte de un caso.

Immunosuppressive treatment combined with lupic nephritis. Report of a case.

Hans García Segura *
Washington Figueroa Palomino **

RESUMEN

El tratamiento de la glomerulonefritis mesangiocapilar, una de las afectaciones más severas de la nefropatía lúpica, se basa en la combinación de esteroides e inmunosupresores. Los "bolos" de metilprednisolona junto a ciclofosfamida intravenosa, se han utilizado para la inducción de la remisión de la enfermedad con resultados eficaces, empleándose otros tipos de agentes en los casos refractarios a esta terapia. El presente caso trata de un paciente masculino 29 años de edad, con antecedentes patológicos personales de asma bronquial, antecedentes patológicos familiares: abuelo fallecido por lupus eritematoso sistémico (LES). Evolución clínica de 5 meses, con fatiga, caída del cabello, fiebre intermitente; tres semanas antes de su admisión presenta edema de miembros inferiores progresivo, oliguria, siendo ingresado por síndrome nefrótico. El laboratorio evidenció al menos cuatro criterios para LES, practicándose biopsia renal, que reveló una glomerulonefritis mesangioendotelial, clase IV, según la OMS estableciéndose su diagnóstico y tratamiento con corticoides e inicio con pulsos mensuales de ciclofosfamida debido a la severidad del cuadro, con mejoría parcial del mismo.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Glomerulonefritis mesangioendotelial.

SUMMARY

The treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis, one of the most severe affectations of the lupic nephropathy, is based on the combination of steroids and immunosuppressors. The "Boluses" of methylprednisolone together with intravenous cyclophosphamide, have been used for the induction remission of the illness with effective results, using other types of agent in the cases refractive to this therapy. The present case is about a 29-year old male patient with personal pathological antecedent of bronchial asthma, family pathological antecedent: grandfather died of Systemic Lupus erythematosus (SLE). Clinic development of 5 months, with fatigue, hair loss, intermittent fever; three weeks before admission he had progressive edema of inferior limbs, oliguria, he was admitted with nephrotic syndrome. The laboratory evidenced at least four criteria for SLE, by practicing renal biopsy, which revealed mesangiocapillary glomerulonephritis type IV, according to WHO, establishing its diagnosis and treatment with corticoid beginning with monthly pulse of cyclophosphamide due to the severity of the manifestations, obtaining, as a result partial improvement.

Key words: Lupic nephritis. Mesangiocapillary glomerulonephritis.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad de etiología desconocida, más frecuente en mujeres en edad fértil que en varones en una relación de 7-9/1 disminuyendo la misma en edades pre y posmenopáusicas. En una proporción 3/1, puede afectar a niños y ancianos, con mayor susceptibilidad la raza negra, además de la hispana, asiática. Las pruebas de predisposición genética aumenta la concordancia entre gemelos monocigóticos 29-58% en comparación a los

dicigóticos 0-6%. La observación de más de un miembro afectado de la familia se da en un 10-15%⁸.

Caracterizado por el depósito de inmunocomplejos y autoanticuerpos en los distintos tejidos y como tal, de afectación multisistémica, el lupus eritematoso supone un riesgo para la vida a largo plazo, siendo la nefropatía lúpica una de las principales entidades que compromete el pronóstico, manifestándose clínicamente en un 40-85% de los casos de LES^{8,15}.

* Posgradista de Nefrología, Universidad de Guayaquil, hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

** Posgradista de Medicina Interna, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, hospital "Teodoro Maldonado Carbo"

Los síntomas iniciales van desde la hematuria y proteinuria que pueden ser malinterpretados y pasar inadvertidos hasta presentarse clínicamente como un síndrome nefrótico o nefrítico^{1,4}.

La biopsia renal es determinante en estos casos para definir el pronóstico y plantear los planes de tratamiento de la nefropatía lúpica. De acuerdo con la OMS su clasificación está dada en seis grupos según los hallazgos histopatológicos encontrados; I: con patrón normal; II: nefropatía mesangial; III: nefritis lúpica proliferativa focal; IV: nefritis lúpica proliferativa difusa; V: nefropatía membranosa; VI: glomerulopatía esclerosante^{11,15}.

Cada uno, guardan una relación proporcional a su progresión y gravedad, constituyéndose en estadios de severidad de acuerdo a la evolución de la enfermedad. El 40-60% de las biopsias corresponden a la clase IV, siendo por tanto el hallazgo más frecuente, pudiendo transformarse a la clase II o V después del tratamiento^{5,15}.

Caso clínico

Paciente masculino de 29 años de edad, antecedentes de asma bronquial con cuadro clínico de aproximadamente 5 meses con fatiga, debilidad, caída de cabello y alza térmica, por lo cual se automedica antiinflamatorios no esteroides (AINES), repitiendo igual medicación durante reapariciones intermitentes de episodios febriles. Tres semanas antes de su admisión presenta edema maleolar progresivamente ascendente, siendo tratado con diuréticos; más tarde se le diagnostica infección de vías urinarias (IVU), por lo que se le administra ciprofloxacina 500mg BID por 10 días continuando con diuréticos sin encontrar mejoría del edema.

Al **examen físico**: fascie pálida; ORL amígdalas hipertróficas con presencia de criptas. Cardiopulmonar: sin hallazgos relevantes. Abdomen: depresible, no visceromegalias.

Extremidades inferiores: edematizadas. PA: 110/70 mmHg, FC: 78 x', FR: 18 x', T°: 37.6° C. La hematología completa reportó: GB 5200 mm³, SEG: 49%, LIN: 18%, HTO: 39.5%, Plaquetas: 147.000 mm.

Las **pruebas inmunológicas** reportaron: HbsAg: (-); HVAIgM: (-); Anticuerpos Antinucleares: (+); Anti DNA: (+); Anti Sm: (-); C3: 31mg/dl (VN 74-148); C4: 4mg/dl (VN 14-39); Test antimúsculo liso (+) 1/80; Test antiparietal (+) 1/80; Test antimitocondrial (+) 1/320; ANCA c: (-); ANCAp: (-). **Bioquímica**: Urea: 122mg/dl,

Creatinina 2.2mg; Colesterol: 290mg; Albúmina: 1.7g.

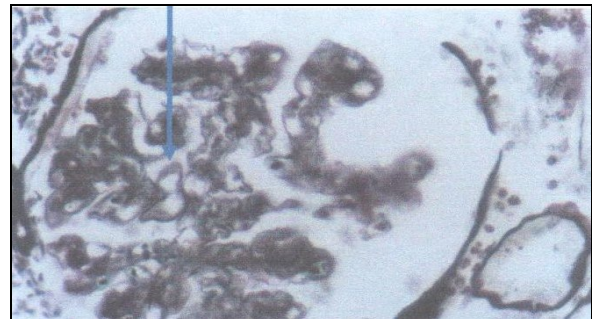
Orina: amarillo turbio, pH 5, densidad 1020, albúmina 1000mg/dl, depuración de creatinina 43ml/mm; proteinuria / 24hrs: 9 gramos; hematíes: incontables; leucocitos: 17 x c, presencia de cilindros hialinos y granulados finos.

Eco abdominal; ligera cantidad de líquido libre a nivel abdominal, derrame pleural derecho. Riñón derecho 11.2cm con acentuación, pirámides medulares. Riñón izquierdo 13cm con acentuación de pirámides medulares.

Se realiza **biopsia renal** cuya microscopía óptica demostró proceso proliferativo de células mesangiales, del endotelio en menor grado, producción de matriz mesangial y engrosamiento de pared capilar. El 30% de los glomérulos evidencian sinequias capsulares sin presencia de semilunas proliferativas, en el intersticio hay discreto edema y ocasionalmente infiltración mononuclear y congestión del sistema vascular.

En el estudio por inmunofluorescencia, resulta positiva para Ig G, IgM, C3, y Clq ++/++++ granular y difuso acentuada en pared vascular, concluyéndose en un diagnóstico de GNF proliferativa mesangioendotelial. Foto 1, 2, 3, 4.

Foto 1



Biopsia renal: tinción con MET-ARG, a 40 x, en la que se observa glomérulo con engrosamiento de pared capilar y presencia de imágenes en asa de alambre (flecha).

Fuente: microscopía electrónica. Instituto Nacional de higiene "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez".

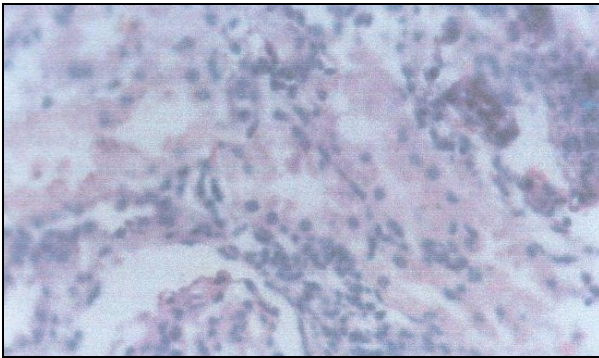
Foto 2



Imagen anterior aumentada a 100 x observándose engrosamiento de pared capilar e imágenes en asa de alambre.

Fuente: microscopía electrónica. Instituto Nacional de higiene "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez".

Foto 3



Discreto infiltrado intersticial de células mononucleares, flecha gruesa y proliferación de células mesangiales y engrosamiento de pared capilar en asa de alambre, flecha delgada H-E a 40 x.

Fuente: microscopía electrónica. Instituto Nacional de higiene "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez".

Foto 4

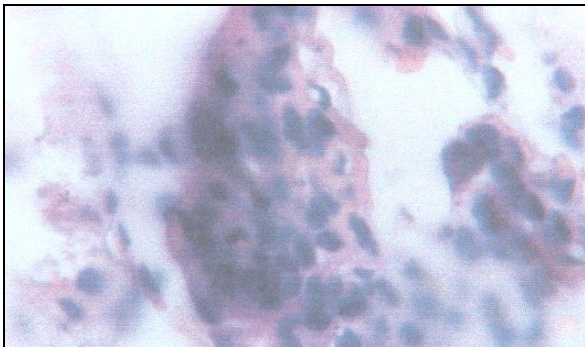
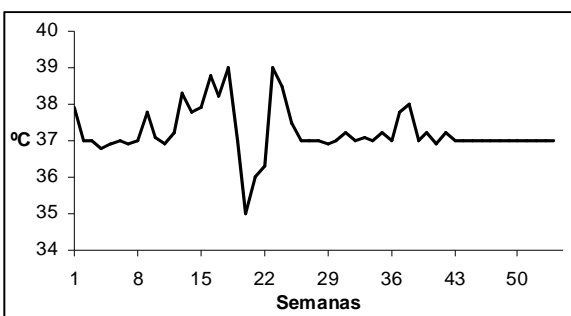


Imagen anterior aumentada a 100 x observándose elementos anotados.

Fuente: microscopía electrónica. Instituto Nacional de higiene "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez".

Al microscopio electrónico reportó: engrosamiento irregular de la pared capilar y acentuación lobular del ovillo secundario a proliferación de células mesangiales y en un incremento de matriz mesangial, presencia de polimorfonucleares y proliferación epitelial con formación de semilunas. Gráficos 1, 2, 3, 4.

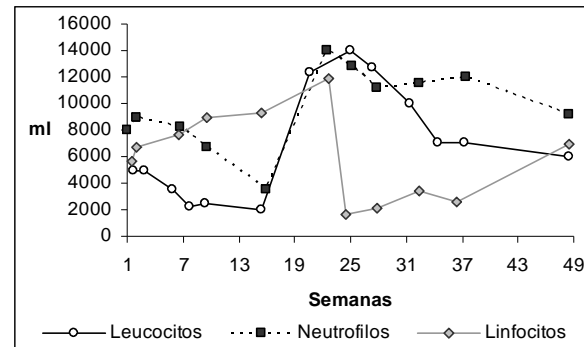
Gráfico 1
Fiebre



Curva térmica del paciente durante la estancia hospitalaria y tratamiento.

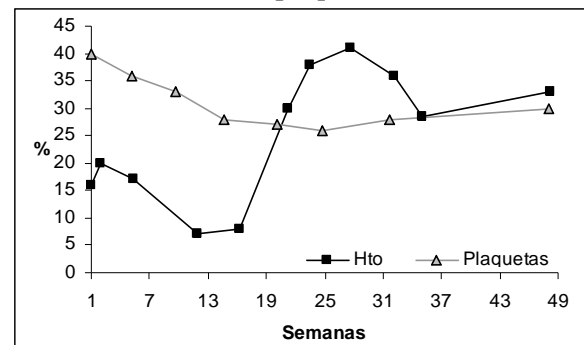
Fuente: autores.

Gráfico 2
Leucocitos



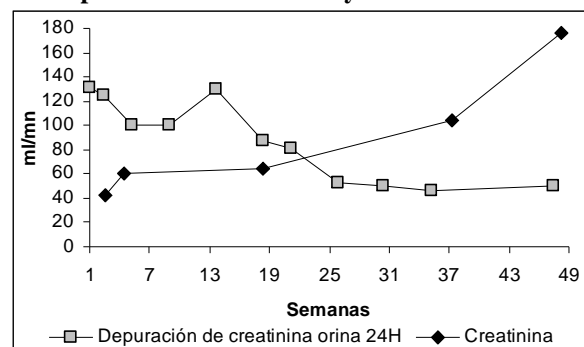
Fuente: Resultados obtenidos de los controles de laboratorio realizados al paciente, en el hospital del IESS regional 2, "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Gráfico 3
Hto, plaquetas



Fuente: Resultados obtenidos de los controles de laboratorio realizados al paciente, en el hospital del IESS regional 2, "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Gráfico 4
Depuración de creatinina y creatinina sérica



Fuente: Resultados obtenidos de los controles de laboratorio realizados al paciente, en el hospital del IESS regional 2, "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

Dx: GNF Mesangiocapilar III con formación de semilunas. Con los datos clínicos, bioquímicos, de imágenes, inmunológicos y de su patrón histopatológico, se determinó que el paciente es portador de nefropatía lúpica activa clase IV de la OMS, por lo que se decidió tratamiento con corticosteroides, iniciando con bolos de

metilprednisolona 500mg IV/día por tres días, luego prednisona 70mg VO día, hasta mantenerse a dosis de 0.5mg/kg peso al día, programando mantenerlo hasta 6 meses; además se inició terapia con ciclofosfamida en bolos de 1g. mensual por espacio de 6 meses; su primera dosis al cabo de 7 semanas de inicio con tratamiento esteroide. Tabla 1 y 2.

Tabla 1
Criterios de LES

1. Exantema malar.	2. Lupus discoide.
3. Fotosensibilidad.	4. Úlceras orales.
5. Serositis.	6. Artritis
7. Afectación renal: proteinuria > 500mg %, cilindros celulares, IR.	
8. Transtornos neurológicos: convulsiones y psicosis.	
9. Transtornos hematológicos: anemia de enfermedad crónica, anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia.	
10. ANA.	11. Anti-ds DNA, anti Sm, VDRL.

Fuente: Sellares V.: Manual de Nefrología Clínica, diálisis y transplante renal en Afectación renal en las enfermedades sistémicas Harcourt Brace, Madrid, 159-168, 1998

Tabla 2
Clasificación de la nefritis lúpica según los criterios de la OMS

	Normal o cambios mínimos clase I	Mesangial clase II	Proliferativa focal clase III	Proliferativa difusa clase IV	Membranosa clase V
Incidencia (%)	10 - 20	10 - 20	10 - 20	40 - 60	10 - 20
MO	Normal	Normal o proliferación mesangial difusa	Proliferación mesangial y endotelial focal y segmentaria trombos hialinos	Proliferación difusa mesangial y endotelial, asas de alambre, semilunas y necrosis	Engrosamiento difuso de Mb. basal y ligera proliferación mesangial
IF	Negativa	Depósitos granulares de IgG, IgM y C3 mesangiales subendoteliales y en pared vascular	Depósitos difusos de IgG, IgM, C3 y C4 en mesangio, subendotelio y pared capilar	Depósitos granulares difusos irregulares de IgG, IgM, IgA, C3, C4 en todo el glomérulo	Depósitos granulares IgG, IgM, y C3 en mesangio, y pared capilar
ME	Normal	DED en mesangio	DED en mesangio y subendotelio	DED en todo el glomérulo	DED en subepitelio y mesangio

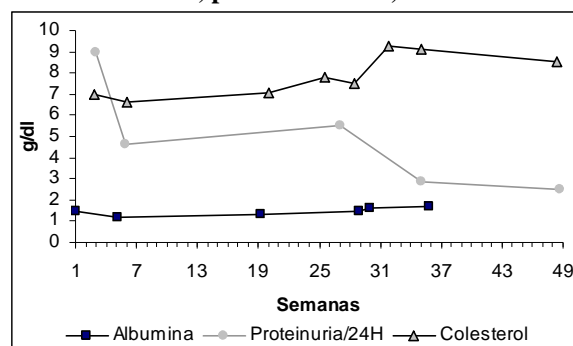
Fuente: Sellares V.: Manual de Nefrología Clínica, diálisis y transplante renal en Afectación renal en las enfermedades sistémicas Harcourt Brace, Madrid, 159-168, 1998.

Durante su estancia hospitalaria, la curva térmica tiende a mantenerse elevada, luego de la primera semana de ingreso, experimentando descensos a niveles normales posterior a inicio de terapia esteroidea, presentando un repunte aislado relacionado probablemente a un proceso infeccioso respiratorio concurrente, indicándose ceftazidima, manteniéndose afebril hasta la séptima semana de inicio del tratamiento esteroideo y al mismo tiempo con respuesta en los siguientes parámetros:

Hemograma revela disminución de recuento leucocitario e inversión de la fórmula diferencial a expensas de neutrofilia, cifras que se mantienen al cabo de la séptima semana de tratamiento. Gráficos 1 y 2.

Así mismo, las cifras de hematócrito bajo y de trombocitopenia encontrados al inicio, mejoraron al comenzar el tratamiento, gráfico 3. La tasa de depuración de creatinina experimentó un aumento notable posterior a terapia, mientras que la creatinina sérica disminuyó hasta cifras normales, gráfico 4. Por último su rango de proteinuria en 24 horas experimentó un descenso relacionado con aumento progresivo de los niveles de albúmina sérica, todo ello al cabo de la séptima semana de tratamiento y aumento de nivel de colesterolemia. Gráfico 5.

Gráfico 5
Albúmina, proteinuria/24h, colesterol



Fuente: Resultados obtenidos de los controles de laboratorio realizados al paciente, en el hospital del IESS regional 2, "Dr. Teodoro Maldonado Carbo".

El análisis de orina, tras igual período de tratamiento, revela persistencia de sedimento activo con niveles de albuminuria de 1000mg/dl, leucocitos 18-20 x c más presencia de cilindros granulados finos y céreos, hematuria con presencia de crenados.

Discusión

El caso reportado, siendo poco frecuente, toma importancia en la manera de haberse llegado a su diagnóstico, inestimándose o malinterpretándose sus datos de laboratorio previos a su admisión, y en la forma de presentarse clínicamente la patología de fondo a través de un cuadro compatible con síndrome nefrótico.

De ahí la importancia en reconocer dicha afectación en sus fases iniciales a través de un estudio clínico exhaustivo, con el objeto de indicar terapia apropiada en el menor tiempo posible.

Para ello, solicitamos pruebas inmunológicas, con resultados positivos para ANA, Anti DNA, complemento C3 y C4 disminuidos, pruebas bioquímicas con aumento de azoados, hipoalbuminemia, hemograma con leucopenia, biopsia renal que resulta determinante en estos casos para establecer la morfología renal característica, y cuyo resultado reveló nefropatía lúpica clase IV según la OMS; procediéndose a instaurar terapia combinada de corticosteroides, más ciclofosfamida en procura de una mejor preservación de la función renal a largo plazo, tomando en consideración los mejores resultados en comparación con terapia esteroidea o con ciclofosfamida aislada^{3,7,14}.

Además, se han empleado varios tratamientos complementarios encaminados a mitigar la repuesta inmune, hasta que se disponga de un tratamiento inmunosupresor más específico. Azatioprina, ciclosporina, anticuerpo antilinfocítico, se han empleado en el tratamiento de la nefropatía lúpica, pero su citotoxicidad, efectos adversos (infertilidad, predisposición a enfermedades malignas, dependencia) limitan su uso^{5,6,13}.

Ante la búsqueda de un agente inmunosupresor que brinde mejores resultados y tolerabilidad, más aun ante el fracaso de la terapia combinada, en los últimos años el micofenolato de mofetil (MMF) se ha constituido en una alternativa esperanzadora. El MMF inhibe al monofosfato de inosina deshidrogenasa (MID), la cual cataliza la conversión a monofosfato de xantina, un precursor de los nucleótidos de guanina^{6,10,13,14}. Esto nos lleva a una inhibición de la proliferación predominantemente de linfocitos; en este proceso

de síntesis de purinas, no cuenta con la capacidad para utilizar la purina original, misma que está presente en la mayoría de las células. Además, disminuye la glucosilación de moléculas de adhesión y por tanto la migración leucocitaria a las zonas de inflamación. así como, la proliferación de monocitos y de linfocitos T y B activada con mayor potencia que la de las otras células debido a que la proliferación de éstos depende fundamentalmente de la biosíntesis de novo de purinas, a diferencia de otras estirpes celulares que usan vías de recuperación, aparte de su especificidad linfocitaria, del efecto sobre el reclutamiento celular y de su capacidad de disminuir la proliferación mesangial y la fibrosis, así como también el de reducir la síntesis de auto-anticuerpos (ANA – Anti DNA) y citoquinas que inducen en producción de óxido nítrico.

Por lo señalado el MMF se constituye en una nueva línea terapéutica, por sus resultados alentadores, para el control de la enfermedad, al disminuir la proteinuria y retardar o frenar el deterioro de la función renal^{2,9,10,12}.

Referencias bibliográficas

1. Achardi R., Rivera A.: Proteinuria y Síndrome Nefrótico. En Fundamentos de Medicina y Nefrología.- Jorge Restrepo, Hernán Vélez, William Reyes. 4ta edición. Corporación para Investigación Médica. Medellín – Colombia 2003.
2. Álvarez L., Rivera F., Jiménez D. C., Olivares J.: Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario de Alicante. Dpto. de Medicina Clínica. Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante.
3. Balow J.: Manifestaciones renales del Lupus Eritematoso Sistémico y Otros Procesos Reumáticos. En Tratado de Enfermedades Renales, A. Greemberg, 2º edición, Harcourt Brace, Madrid – España, 213-217, 1999.
4. Carey Ch, Hans H., Keith F.: Lupus Eritematoso Sistémico en Manual Washington de Terapéutica Médica, 10º Edición Edim. S.C.C.I. Badajoz-Barcelona, 548-550, 1998

5. Celleres V., Armando Torres A.: Tratamiento del Síndrome Nefrótico y la glomerular primaria en Manual de Nefrología 2da edición. Edición Harcourt. Madrid – España 2002.
6. Day C., Cockwell P., Gram. W. Lipkin: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephritic syndrome en European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association. 2002.
7. Gourley M., Austin H., Scott D.: Methylprednisolone aCyclophosphamide, Alone or in Combination in Patients with Lupus Nephritis in Annals of Internal Medicine. Volume 125. Number 7., 549-556, 1996
8. Hannahs B: LES en principios de Medicina Interna de Harrison 14° Edición Mc Graw Hill-Interamericana Aransica (Madrid), 2128-2135, 1998.
9. Karim M., et al: Reduction of proteinuria with Mycophenolate mofetil in predominantlly membranous lupus nephropathy. Rheumatology Advance Access published July 27, 2005.
10. Moder K.: Mycophenolate mofetil; new applications for this immunosuppressant. January. Volumen 90. 2003. Supported by a grant Astra Zeneca.
11. O'Meara I., Brady H., Brenner B.: Glomerulopatías Asociadas a Enfermedades Multisistémicas. En Principios de Medicina Interna, Harrison. Volumen II. 14° Edición Mc Graw-Hill, Interamericana España, 1755-1764, 1998.
12. Oliveira Sá H. and Mendes T.: Micofenolato mofetil in chronic glomerular diseases. Continual medical education. 2008 órgano oficial de sociedad española de nefrología.
13. Pisoni C., et al: Mycophenolate Mofetil in Systemic Lupus Erythematosus, eficacia and tolerability in 86 patient, the journal of rheumatology copyright 2005.
14. Suría S and Checa M.: Micofenolate mofetil en el tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes con fracaso, intolerancia o recidivas tras tratamiento con esteroides y ciclofosfamida. Nefrología, volumen 27, número 4, 2007.
15. Sellares V.: Manual de Nefrología Clínica, diálisis y transplante renal en Afectación renal en las enfermedades sistémicas Harcourt Brace, Madrid, 159-168, 1998.

Dr. Washington Figueroa Palomino

Teléfonos: 593-04-2503672; 092026584

Correo electrónico: washifp@yahoo.es

Fecha de presentación: 11 de marzo de 2009

Fecha de publicación: 30 de abril de 2009

Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Fátima Lucero.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL