

ARTÍCULO ORIGINAL

EVOLUCIÓN AL AÑO DE LA NEFRITIS LÚPICA CON PROLIFERACIÓN EXTRA CAPILAR FOCAL

PROGRESSION OF FOCAL LUPUS NEPHRITIS WITH EXTRACAPILLARY PROLIFERATION AFTER ONE YEAR

José Lucas Daza López ⁽¹⁾, Fernando Segovia ⁽¹⁾, Daiana Abeledo ⁽²⁾, Marcelo De Rosa ⁽¹⁾, Alicia Marini ⁽¹⁾, Hernán Sarzuri Marca ⁽¹⁾

1) División Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires

2) Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Otamendi, Buenos Aires

Rev Nefrol Dial Traspl. 2016; 36 (3): 148-54

RESUMEN

Introducción: La nefritis lúpica proliferativa (NPL) con proliferación extra capilar focal (PECF) es una entidad frecuente en las biopsias renales, pero poco se conoce acerca de su evolución. Este estudio se realizó para investigar la correlación clínica, histológica y de laboratorio en la evolución de estos pacientes. **Objetivo:** Analizar las biopsias de nefritis lúpicas proliferativas focales o difusas (clases III y IV de la OMS), y su evolución de acuerdo al grado de proliferación extracapilar en un período de 10 años, en el Hospital de Clínicas "José de San Martín". **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo, se incluyeron 147 pacientes con GN clase III o IV, estudiados en un período de 10 años. Se subdividieron en base al compromiso extracapilar en: grupo 1 (5- <25% de semilunas, n=33), grupo 2 (25- 50% semilunas, n=34) y grupo 3 (>50% semilunas, n= 20) o proliferación extracapilar difusa (PECD). A los pacientes con nefritis lúpica III y IV, sin compromiso extra capilar, se los denominó grupo control (n=60); las características clínicas, laboratorios y evolución en cuanto alcanzar remisión completa al año fueron comparadas entre los subgrupos y el grupo de control. Remisión completa se definió

según normas KDIGO 2012. Se realizó un análisis univariado y posteriormente un multivariado, ambos con regresión logística. **Resultados:** Hubo 124 mujeres (84,35%) y 23 hombres (15,65%) con una edad media de 35±10 años. Edad media en el grupo control, 32±10 años. El análisis univariado mostró mayor remisión completa en el grupo control con odds ratio 0.05 (0.02.-0.12) p=0.001, y menor remisión completa en los 3 subgrupos con proliferación extra capilar, inclusive el grupo I con un odds ratio 7.61 (2,42-23.9) y valor de p=0.001 en dicho grupo. El análisis multivariado evidenció que la persistencia de la proteinuria a los 6 meses tenía significación estadística para no alcanzar la remisión completa, con un odd ratio 2.81 (1.58-5.0), valor de p=0.001. **Conclusión:** La presencia de distintos grados de semilunas en la histología de las NL proliferativas (NPL), clase III y IV, y la persistencia de la proteinuria a los 6 meses, son marcadores independientes para no alcanzar la remisión completa al año.

PALABRAS CLAVE: nefritis lúpica proliferativa; lesión glomerular; proliferación extracapilar; glomerulonefritis membranoproliferativa

ABSTRACT

Introduction: Although focal lupus nephritis (FLN) with extracapillary proliferation (ECP) is usually found in renal biopsies, little is known about its course. This study was carried out to investigate the correlation of clinical, histological and laboratory findings in these patients' progress. **Objective:** To analyze focal or diffuse proliferative lupus nephritis biopsies (class III and IV, according to WHO) and their development regarding the level of extracapillary proliferation throughout a period of 10 years at Hospital de Clínicas 'José de San Martín'.

Methods: In this retrospective observational study, 147 patients with class III or IV GN were observed for 10 years. According to the degree of extracapillary proliferation, they were divided into the following groups: group 1 (5% < 25% of crescents, n=33), group 2 (25%-50% of crescents, n=34) and group 3 [$>50\%$ of crescents, i.e. diffuse proliferative nephritis (DPN), n=20]. Patients suffering from class III and IV lupus nephritis with no extracapillary proliferation formed the control group (n=60). After one year, clinical and laboratory findings as well as the development of the condition among the four groups were compared to assess their level of remission. Complete remission was considered as defined in KDIGO 2012 Guideline. A univariate logistic regression analysis and a subsequent multivariate one were performed.

Results: There were 124 women (84.35%) and 23 men (15.65%) with an average age of 35 ± 10 . The average age in the control group was 32 ± 10 . The univariate analysis showed a greater number of patients who achieved complete remission in the control group with an odds ratio of 0.05 (0.02-0.12) $p=0.001$, whereas in the 3 groups with extracapillary proliferation fewer patients reached this state, even in group 1, which had an odds ratio of 7.61 (2.42-23.9) and $p=0.001$. The multivariate analysis revealed that the persistent protein in the urine after 6 months was statistically significant for not achieving complete remission, the odds ratio being 2.81 (1.58-5.0) and $p=0.001$. **Conclusion:** The presence of various degrees of crescent formation in class III and IV proliferative lupus nephritis (PLN) shown in the histological findings and the persistent protein in the urine at 6 months constitute independent

factors for not achieving complete remission after one year.

KEYWORDS: proliferative lupus nephritis; glomerular injury; extracapillary proliferation; glomerulonephritis membranoproliferative

INTRODUCCIÓN

Aunque la nefritis lúpica proliferativa (NPL) con proliferación extra capilar focal (PECF) es una entidad frecuente en las biopsias renales de los pacientes con nefritis lúpica, poco se conoce acerca de su evolución¹. Es bien conocido que los pacientes que presentan semilunas en más del 50% de los glomérulos (PECD) tienen peor evolución², en cambio, poco se ha publicado sobre la tasa de remisión en pacientes con nefritis lúpica clase III-IV con proliferación extra capilar focal (PECF, menos del 50% de los glomérulos comprometidos).

A pesar de las mejoras de los fármacos inmunosupresores, los pacientes con nefritis lúpica proliferativas evolucionan, en un 25-35%, a enfermedad renal crónica terminal con requerimiento de terapia de sustitución renal³. Por lo tanto consideramos que se debe hacer un diagnóstico precoz y conocer detalladamente las características clínicas, demográficas y el patrón histológico de cada paciente, además de determinar que factores pueden influir en la evolución. El tener más del 50% de los glomérulos con semilunas en la biopsia renal indica un pronóstico sombrío⁴, hay pocos informes sin embargo, acerca de la evolución de los pacientes cuando presentan proliferación extra capilar focal (PECF)⁵ y si esta situación modifica la evolución y el pronóstico de los pacientes.

En este estudio se realizó un análisis retrospectivo analítico de biopsias renales de una cohorte de 147 pacientes con nefritis lúpica, en un período de 10 años. Se analizaron las características demográficas, la evolución y su correlación con parámetros clínicos y de laboratorio, comparando dos grupos de PECF (en base a su magnitud), con la PECD y un grupo control (NPL III y IV sin semilunas). En la **Tabla 1** se observan algunas de estas características demográficas: edad a la presentación, sexo, presencia de hipertensión arterial y antigüedad de los síntomas hasta el momento de la biopsia.

Tabla 1. Características Demográficas

Total: (n 147)	CONTROL (n= 60)	GRUPO 1 (n= 33)	GRUPO2 (n=34)	GRUPO 3 (n=20)
Edad: años X±	34±12	35±14	34±11	32±10
Femenino *	52 (86%)	27 (81,8%)	30 (88,2%)	15 (75%)
HTA *	27 (45%)	14 (42%)	21 (61%)	12 (60%)
Inicio de síntomas*				
< 3 meses	4 (6,6%)	2 (6%)	2 (5,8%)	9(45%)
3 -12 meses	15 (25%)	21 (63,6%)	25(73,5%)	5(25%)
>12 meses	41 (68,3%)	10 (30,3%)	7(20,5%)	6(30%)
* Expresado en número absoluto y porcentajes: n (%)				

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio y daño renal

Total: (n 147)	CONTROL (n= 60)	GRUPO 1 (n= 33)	GRUPO2 (n=34)	GRUPO 3 (n=20)
Proteinuria* M(RIQ)	1.25(0.80-.19)	2.10(1.76-.95)	3.65(1.89-.78)	4.22(3.02-4.97)
Creatinina* M(RIQ)	0.90(0.75-.20)	0.90(0.80-.30)	1.22(0.90-.13)	2.90(2.12-4.32)
FAN	49(81%)	32(96.9%)	31(91.1%)	18(90%)
ds-DNA	48(80%)	30(90.9%)	29(85.2%)	20(100%)
C3,C4	49(81%)	27(81.8%)	30(88.2%)	17(85%)
S.U.	52(86,6%)	32(96,9%)	32(94.1%)	19(95%)
R creatinina	57+ (95%)	27(81.8%)	23(67.6%)	5+(25%)
R proteinuria	50+(83.3%)	12(36.3%)	5+ (14.7%)	1+(5%)
R S.U.	53+ (88.3%)	22(66.6%)	17+ (50%)	5+(25%)
RC	45+ (75%)	9(27.2%)	3+(8.8%)	0+(0%)

La *proteinuria expresada en Gramos/24 horas, creatinina expresada en mg/dl, Mediana (M) y Rango intercuartil (RIQ). Grupo control: NL proliferativas focal o difusa sin compromiso extra capilar, grupo I: (5-25% semilunas) grupo 2: (25-50%) grupo 3: (>50% semilunas). S:U, : Sedimento de orina, R: regresión, RC: regresión completa.

Tabla 3. Análisis univariado de predictores independientes basal de no remisión completa de nefritis lúpica

	No Remisión	Remisión	OR(IC 95)	Valor de P
	(n: 90)	(n: 57)		
Edad, años(DS)	34±11	34±12	0.99(0.96-1.02)	0.79
Sexo, femenino (%)	74	50	0.64(0.24-1.68)	0.37
Índice actividad	11±3	9±4	1.21(1.08-1.37)	0.001
Índice cronicidad RIQ	2(2-4)	2(1-3)	2,56(1,25-5,23)	0,010
Tratamiento Inducción CFM	87	55	1.05(0.17-6.51)	0.95
Mantenimiento AZA	65	44	0,76(0.35-1.66)	0,50
Otro mantenimiento	25	13	1.30(0.60-2.81)	0.50
Ds-DNA basal	28	6(11%)	3,84(1.47-9.99)	0.006
Sedimento Basal activo	86	49	3.51(1.01-12.26)	0.049
Creatina basal	1.40 (0.90,2.30)	0.90(0.73,1.20)	3.57(1.81-7.02)	0.001
Proteinuria basal	3.05(1.90,4.82)	1.1(0,70,1.88)	3.52(2.19-5.64)	0.001
Complemento	24	2	10.00(2.26-44.20)	0.002
Control	15	45	0,05(0,02-0,12)	0.001
G1 0-25%	24	9	8,00(3,05-20,97)	0,001
G2-G3 25- >50%	51	3	31(6.84-80.94)	0.001

Control: NL clase III-IV sin compromiso extra capilar. G1: semilunas 5%-25%. G2-G3: semilunas 25%->50%. Edad expresada con DS y RIQ. Creatinina expresada en mg/dl, y proteinuria gr/L. CFM= Ciclofosfamida. Mantenimientos otros = micofenolato mofetil

TABLA 4. Nefritis Lúpica. Análisis multivariado de predictores independientes de no alcanzar la remisión completa al año. En los distintos grupos con respecto al grupo control y el laboratorio a los 6 meses

	OR	I.C. 95%	Valor de P
G1	7,61	(2.42-23.93)	0.001
G2-G3	18.10	(4.235-77.42)	0.001
Proteinuria	2,81	(1.58-5.00)	0.001
Creatinina	1,90	(0.789-4,59)	0.152
Complemento	2.77	(0.738-10,40)	0.131

G1: Extra capilar del 5% -25%, G2: Extra capilar > 25. Área bajo la curva (ROC): 0.937 R2 de Nagelkerke = 0.70. la creatinina fue medida gr/dl y la proteinuria gramos/24 horas

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las características clínicas y patológicas de las biopsias renales de 147 pacientes con nefritis lúpica proliferativa focal y difusa que cumplieron con los criterios de inclusión, realizadas en el Hospital de Clínicas "José de San Martín" de la Universidad de Buenos Aires.

Criterios de inclusión: 1) diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, según criterios de la American College of Rheumatology (ACR) de 1982, revisados en 1997⁶; 2) biopsias renales de nefritis lúpica clase III focal y clase IV difusa, según la clasificación de la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) del año 2003⁷; 3) similar tratamiento de inducción y mantenimiento. Criterios de exclusión: 1) heterogeneidad en los tratamientos; 2) seguimiento menor a los 12 meses.

Patología renal

Los pacientes fueron sometidos a una biopsia renal al momento del diagnóstico de nefritis lúpica (NL), y se clasificaron según ISN-RPS del 2003 de NL. Se calcularon los índices de actividad (IA) y los índices de cronicidad (IC) según los criterios de Austin⁸.

Se consideró "remisión completa" cuando:

- El sedimento urinario fue inactivo (definido por: menos de 5 hematíes dismórficos por campo de gran aumento 40X y en ausencia de cilindros hemáticos).
- La proteinuria fue menor de 500 mg en 24 hs.
- Inactividad serológica, que se consideró como tal, cuando se presentó normalidad de las fracciones del complemento C3, C4, CH50 y Anti DNA⁹.

Análisis estadístico

Se analizaron 310 biopsias de nefritis lúpica (NL) proliferativas focales o difusas; se excluyeron de las mismas 163 por no presentar seguimiento hasta el año o heterogeneidad en el tratamiento de inducción y mantenimiento, quedando en total 147 muestras.

Se determinó la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó el Test de Kruskal-Wallis con análisis post hoc de Bonferroni. El test de chi cuadrado fue usado para las variables categóricas, se utilizó el

análisis post hoc mediante la corrección de residuos tipificados. Se hizo un análisis univariado de regresión logística para determinar remisión completa de nefritis lúpica, se calcularon el odds ratio y el intervalo de confianza del 95%, se codificó la variable dummy para variables categóricas, y se incorporó en la regresión logística, se hizo un análisis multivariado de las variables que fueron estadísticamente significativas. Valor de $p < 0.05$, los datos se expresaron en medias y DS.

Evolución

Un total de 147 pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa y focal fueron tratados con esquemas similares, basados principalmente en altas dosis de corticosteroides y agentes citotóxicos: ciclofosfamida 1gr mensual intravenoso por 6 meses, para la inducción y el mantenimiento con Azatioprina 2mg/kg/día, o micofenolato sódico 1440 mg/día, o micofenolato mofetil 2 gr/día. No hubo diferencia significativa en el tratamiento en el grupo control ni en los subgrupos. El seguimiento fue por 12 meses, la proteinuria y la creatinina sérica fueron mayores, de manera significativa, en los pacientes que presentaban proliferación extracapilar (**Tabla 1**).

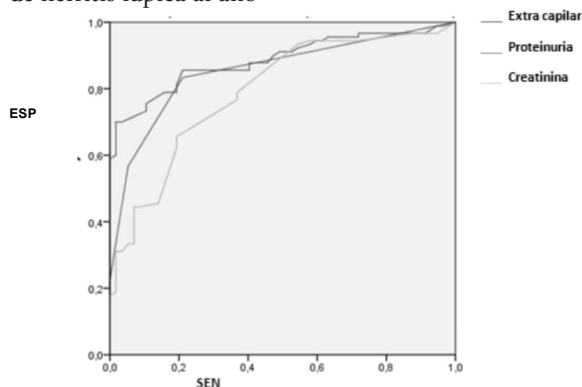
En los pacientes del grupo control, la remisión completa a los 12 meses fue del 95% OR 0,05 (0,02-0,12), valor de $p=0.001$.

Los pacientes que presentaban proliferación extracapilar entre 5 y 25% (G1) tenían 7.6 veces más riesgo de no alcanzar remisión completa al cabo de un año (OR 7,61 IC 2.42-23.9), comparado con las nefritis lúpica proliferativas focal o difusa (clase III-IV), sin semilunas (grupo control)⁷. Los pacientes con proliferación mayor del 25% y mayor al 50% (G2-G3) tienen 18 veces más probabilidad de no obtener la remisión completa a los 12 meses OR 18.1 (4.23-77.4) valor de $p=0.001$. Con respecto a la persistencia de la proteinuria a los 6 meses, tiene 2,8 veces más riesgo de no hacer remisión completa OR 2.81 (1.58-5.0) valor de $p=0.001$. También se realizó un análisis multivariado con la creatinina y el complemento a los 6 meses, siendo estadísticamente no significativo.

Se analizó el Área bajo la curva (ROC) en cuanto alcanzar remisión completa al cabo de un año (**Figura 1**), sobre la utilidad predictora según la presencia de semilunas, presencia de

proteinuria y elevación de creatinina a los 6 meses. Los dos primeros parámetros arrojaron un valor superior al 80%.

FIGURA 1. Área bajo la curva de las variables extracapilar, proteinuria y creatinina como predictores de remisión de nefritis lúpica al año



Área bajo la curva (curva ROC) extra capilar 0,85, proteinuria 0,88, creatinina 0,79 ESP(especialidad) SEN(sensibilidad)

DISCUSIÓN

El análisis de los datos de los 147 pacientes con nefritis lúpica proliferativa focal o difusa mostró que el 59.1% tenían compromiso extra capilar mayor al 5% y el 40.9% sin evidencia de semilunas en la histología renal. La forma clínica de presentación más frecuente fue micro hematuria, y dependiendo del compromiso extra capilar, presentaba mayor disfunción renal y mayor grado de proteinuria. Entre el grupo que remitió y el que no lo hizo, no había diferencias en los Índices de Cronicidad, pero sí en los Índices de Actividad con respecto a alcanzar la remisión total al año. Era más frecuente la remisión en los de menor Actividad.

Las semilunas glomerulares son un marcador histopatológico de lesión renal grave, que se caracteriza por la interrupción en la integridad de la pared capilar glomerular, dando lugar a la presencia de macrófagos y células T en el espacio de Bowman, y a la injuria de células parietales de dicha cápsula¹⁰⁻¹².

En general se supone que un mayor porcentaje de formación de semilunas en los glomérulos dará lugar a la presentación de características clínico-patológicas más graves¹¹. Nosotros encontramos que los pacientes que tenían mayor compromiso extra capilar tenían más insuficien-

cia renal y mayor proteinuria, comparado con el grupo control. No hubo diferencias en cuanto a la edad de los pacientes, las cifras tensionales estaban más frecuentemente elevadas en los grupos G2 y G3. La microhematuria glomerular se presentó en todos los grupos.

Sería de importancia jerarquizar los pacientes que tienen algún grado de presencia de semilunas, porque tendrían más riesgo de no alcanzar la remisión completa al año, y probablemente una evolución más desfavorable a largo plazo.

CONCLUSIONES

No existen pautas bien establecidas para el tratamiento de la glomerulonefritis lúpica con presencia de semilunas. La mayoría de las guías, como la del American College of Rheumatology (ACR) y la de la European League Against Rheumatism (EULAR), recomiendan terapia inmunosupresora intensiva para aquellos pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa¹³. Nuestro estudio evidenció que la proliferación extra capilar, focal o difusa, tuvo implicancias en la evolución y debería ser un alerta con respecto a la terapéutica a utilizar. Teniendo presente que los pacientes que presentaron semilunas en más del 5% ya tenían 7.6 veces más riesgo de no alcanzar la remisión completa, sugerimos que el tratamiento debería ser más agresivo si los pacientes presentan algún grado de proliferación extra capilar.

Hubo algunas limitaciones en nuestro estudio por ser retrospectivo y unicéntrico. Se evaluó exclusivamente la remisión completa, sin analizar los distintos grados de remisión parcial, y con tiempo corto de seguimiento.

Se requieren estudios prospectivos para evaluar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con nefritis lúpica proliferativa, focal o difusa, con proliferación extra capilar.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1) Tang Z, Yao X, Hu W, Zeng C, Chen H, Liu Z, et al. The clinical and pathological characteristics of Chine-

se patients with pauci-immune crescent glomerulonephritis. *Chin Med J (Engl)*. 2001;114(4):374-8.

2) Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(6):924-9.

3) Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(2):413-24.

4) Tang Z, Wang Z, Zhang HT, Hu WX, Zeng CH, Chen HP, et al. Clinical features and renal outcome in lupus patients with diffuse crescentic glomerulonephritis. *Rheumatol Int*. 2009;30(1):45-9.

5) Oudah N, Al Duhailib Z, Alsaad K, Qurashi S, Ghamdi G, Flaiw A, et al. Glomerulonephritis with crescents among adult Saudi patients outcome and its predictors. *Clin Exp Med*. 2012;12(2):121-5.

6) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.

7) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50.

8) Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antono-

vych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*. 1984;25(4):689-95.

9) Haas M, Rastaldi MP, Fervenza FC. Histologic classification of glomerular diseases: clinicopathologic correlations, limitations exposed by validation studies, and suggestions for modification. *Kidney Int*. 2014;85(4):779-93.

10) Masani NN, Imbriano LJ, D'Agati VD, Markowitz GS. SLE and rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(5):950-5.

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(3):307-17.

12) Chen S, Tang Z, Zhang Y, Liu Z, Zhang H, Hu W, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol*. 2013;38(6):445-52.

13) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808.

Recibido en su forma original: 9 de mayo de 2016

En su forma corregida: 9 de julio de 2016

Aceptación final: 12 de julio de 2016

Dr. Fernando Segovia

División Nefrología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires

e-mail: dr.fernandosegovia@gmail.com