

**Glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a nefritis lúpica en una paciente de mediana edad**

**Quickly progressive glomerulonephritis associated with lupus nephritis in a middle age patient**

**Dr. Yoandri Bandera Ramos, Dr. Pablo Yulior Ge Martínez y Dra. Yunia Correa Acuña**

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

**RESUMEN**

Se describe el caso clínico de una paciente de 47 años de edad con antecedentes de síndrome linfoproliferativo, que fue ingresada en la sala de Hematología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, y luego se le trasladó al Servicio de Nefrología por presentar dolor poliarticular, fiebre, edemas, disminución de la diuresis y aumento progresivo de la creatinina plasmática. El cuadro clínico y los exámenes complementarios permitieron diagnosticar una glomerulonefritis rápidamente progresiva como consecuencia de una nefritis lúpica de clase IV. La paciente fue tratada con prednisona y ciclofosfamida, y mostró una evolución satisfactoria sin necesidad de recurrir a tratamiento hemodialítico.

**Palabras clave:** glomerulonefritis progresiva, nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal, Servicio de Nefrología.

**ABSTRACT**

The case report of a 47 years patient is described with a history of lymphoproliferative syndrome who was admitted at the Hematology room of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba, and then she was transferred to the Nephrology Service due to a polyarticular pain, fever, edemas, decrease of diuresis and progressive increase of the plasmatic creatinine. The clinical pattern and the lab tests allowed to diagnose a quickly progressive glomerulonephritis as consequence of a lupus nephritis class IV. The patient was treated with prednisone and cyclophosphamide, and she showed a satisfactory clinical course without the necessity of using hemodialysis treatment.

**Key words:** progressive glomerulonephritis, lupus nephritis, systemic erythematous lupus, renal failure, Nephrology Service.

**INTRODUCCIÓN**

El término glomerulonefritis (GN) implica un amplio rango de alteraciones mediadas inmunológicamente que causan inflamación en el glomérulo, las cuales pueden evolucionar de modo progresivo rápido,<sup>1</sup> con deterioro de la función renal en apenas

días, semanas o meses, de tal manera que en ausencia de un tratamiento oportuno y adecuado, los afectados suelen presentar insuficiencia renal crónica en fase terminal.

Morfológicamente aparece un cúmulo de células en forma de "semilunas" (*crescents*) en más de 50 % de los glomérulos, sin contar los que se presentan completamente esclerosados, que desplazan y ocupan las estructuras normales del ovillo glomerular, compuestas por células de aspecto epitelial, situadas en la zona central del ovillo, lo que justifica el apelativo de proliferación extracapilar.<sup>2</sup>

Para clasificar las glomerulonefritis rápidamente progresivas (GNRP) se utilizan la inmunofluorescencia directa y la determinación en suero de varios parámetros inmunológicos -- como los anticuerpos en contra de la membrana basal glomerular (anticuerpos anti-MBG), el complejo inmune circulante y los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) -- y estas se dividen en 4 tipos:

- Tipo 1: Mediado por los anticuerpos anti-MBG que principalmente actúan ante la cadena  $\alpha$ -3 de colágeno de tipo IV, presente en la membrana basal glomerular, e incluso ante la membrana basal tubular.
- Tipo 2: Mediado por inmunocomplejos. Este tipo no es propio de ninguna enfermedad específica, y puede desarrollarse en las glomerulonefritis (GN) primarias o en enfermedades sistémicas, como la nefritis lúpica (NL).
- Tipo 3: Sin depósitos de inmunoglobulinas o cuasi-inmune. Es una GN necrosante sin evidencia de depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo, y que presenta ANCA en el suero en más de 80 % de los casos.
- Tipo 4: Combinación de los tipos 1 y 3, con características de ambas GNRP.

En el lupus eritematoso sistémico (LES) las manifestaciones extrarrenales o sistémicas suelen preceder al daño renal; sin embargo, las alteraciones urinarias se presentan en la mitad de los casos de LES ya desde el momento del diagnóstico, y pueden aparecer hasta en 75 % a lo largo de su evolución.<sup>3</sup> Las manifestaciones de la NL son muy variables y pueden ir desde una proteinuria mínima y alteraciones urinarias asintomáticas hasta una GNRP, por lo que es necesaria la realización de una biopsia renal a los pacientes con LES si existe cualquier evidencia de afectación renal.

Resulta oportuno señalar que la Organización Mundial de la Salud ha clasificado la NL en 6 tipos o clases, a saber:

- Biopsia normal o con cambios mínimos (tipo I)
- Glomerulonefritis proliferativa mesangial (tipo II)
- Glomerulonefritis proliferativa focal (tipo III)
- Glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV)
- Glomerulonefritis membranosa (tipo V)
- Esclerosis glomerular/afectación intersticial avanzada

En general, los pacientes de menor edad al inicio del LES presentan nefritis lúpica con más frecuencia y gravedad.

Hasta la década de los 70 del pasado siglo, 50 % de los pacientes con NL fallecían o acababan en diálisis a los 5 años de establecido el diagnóstico; frecuencia que se elevaba a 80 % a los 10 años. En la actualidad con el tratamiento precoz, el pronóstico general del paciente con enfermedad renal ha mejorado notablemente, con 20 % que evoluciona a nefropatía en etapa terminal o que fallece a los 10 años.

## **CASO CLÍNICO**

Se describe el caso clínico de una paciente de 47 años de edad, con antecedente de síndrome linfoproliferativo, que fue ingresada en la sala de Hematología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba en febrero de 2016 por presentar infección urinaria. A las 2 semanas fue trasladada al Servicio de Nefrología del mismo centro de salud por el siguiente cuadro clínico: dolor poliarticular simétrico en las manos y los hombros desde hacía 4 meses, fiebre intermitente de 38 a 38,5 °C con duración aproximada de 3 semanas antes del ingreso, edemas, leucocituria, hematuria, cilindruria, disminución del volumen urinario y ascenso mantenido y progresivo de las cifras de creatinina plasmática.

### **Examen físico**

- Palidez cutáneo-mucosa
- Piel de ambos miembros superiores e inferiores con hematomas de 3-6 cm de diámetro
- Tejido celular subcutáneo infiltrado por edema en miembros inferiores

### **Exámenes complementarios**

- Hemograma completo
  - Hemoglobina: 72 g/L
  - Leucocitos:  $5,4 \times 10^9/L$
  - Segmentados: 076
  - Linfocitos: 024
  - Plaquetas:  $190 \times 10^9/L$
  - Velocidad de sedimentación global: 69 mm/h
- Pruebas de hemoquímica
  - Creatininas: 196  $\mu\text{mol/L}$ ; 258  $\mu\text{mol/L}$ ; 389  $\mu\text{mol/L}$ ; 445  $\mu\text{mol/L}$ ; 504  $\mu\text{mol/L}$
  - Glucemia: 4,6 mmol/L
  - Uratos: 519  $\mu\text{mol/L}$
  - Aspartato transaminasa: 18 U/L
  - Alanina transaminasa: 19 U/L
  - Colesterol: 4,8 mmol/L
  - Triglicéridos: 1,4 mmol/L
- Complemento sérico
  - C<sub>3</sub>: 0,5 g/L
  - C<sub>4</sub>: 0,10 g/L
- Estudios serológicos
  - Prueba de anticuerpos antinucleares: positivo
  - Células de lupus eritematoso: negativas
  - Serología para detectar virus de la inmunodeficiencia humana: negativa
  - Serología para diagnóstico de sífilis: no reactiva
  - Antígeno de superficie: negativo
  - Anticuerpo C: negativo

- Estudios de orina
  - Conteo de Addis: No contenía proteínas. Leucos: 8 500 cél/mto; hematíes: 10 850 cél/mto; cilindros: 980 cil/mto. Presencia de cilindros granulados, hemáticos, hialinos.
  - Proteinuria de 24 horas: No contenía proteínas.
  - Morfología de hematíes: 81 % dismórficos y 19 % eumórficos.
  - Urocultivo: Negativo.
- Estudios imagenológicos
  - Rayos X de tórax posteroanterior: Área cardiaca de tamaño normal. No existían alteraciones pleuropulmonares.
  - Ecografía renal: Ambos riñones de tamaño y posición normales, con aumento de la ecogenicidad, presencia de litiasis puntiforme, sin dilatación. Se conserva la relación seno-parénquima.
- Biopsia renal percutánea (análisis con microscopio óptico): Cilindro renal con 7 glomérulos. Se observaba proliferación e hiperplasia mesangial, con semilunas epiteliales e infiltrado inflamatorio intersticial. Se determinó que se trataba de una glomerulonefritis difusa aguda.

Con el diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva a causa de una nefritis lúpica de clase IV, se inició el tratamiento de inducción con metilprednisolona en dosis de 1 g diariamente por 3 días, para luego cambiarlo por prednisona en dosis de 60 mg/día, además de ciclofosfamida en bolos mensuales a 750 mg/m<sup>2</sup>. Cuatro semanas después ya las cifras de creatinina eran normales, las cuales se mantuvieron así hasta la última consulta a que asistió la paciente, 3 meses después de iniciado el tratamiento, la cual mostró una clara mejoría clínica.

## COMENTARIOS

La evolución de la NL suele ser difícil de predecir. Varios han sido los factores de riesgo enunciados (demográficos, clínicos, inmunológicos e histopatológicos) que tratan de estimar su pronóstico, unos más aceptados que los otros, pero en lo que mayoría de los autores coinciden es que la NL de clase IV resulta la forma más grave de afectación renal por LES, la más resistente a la terapia de inducción y la de mayor número de episodios de recaídas. Esto se evidencia en que muchos de los pacientes progresan a la insuficiencia renal crónica en fase terminal en los primeros 5 años luego del diagnóstico.<sup>3</sup>

El objetivo del tratamiento en los afectados por nefritis lúpica es suprimir la inflamación y preservar la estructura y función renales para evitar la evolución a insuficiencia renal, tratando siempre de minimizar los efectos secundarios. En una primera fase llamada de inducción se pretende la remisión precoz del daño renal y la prevención de la cronicidad, y después en la fase de mantenimiento se evita el desarrollo de nuevas lesiones renales. La terapia de inducción en pacientes con NL grave se basa en dosis altas de esteroides y diversos fármacos inmunosupresores.

Se ha demostrado<sup>4</sup> que el uso de esteroides hasta ahora es insustituible, y su efecto se logra potenciar al combinarlos con un inmunosupresor. La controversia gira en torno a la dosis, pues se observan resultados similares al utilizar la prednisona en dosis diarias de 1 mg/kg o de 0,5 mg/kg e incluso en proporciones inferiores.<sup>5</sup> Sin importar la cantidad de esteroides utilizada, su descenso debe ser rápido, porque los efectos adversos dependen de las dosis y, a largo plazo, están relacionados con cantidades superiores a 5 mg al día.

De todos los inmunosupresores la ciclofosfamida es la más ampliamente utilizada en el tratamiento de inducción de la NL, sobre todo en prescripción de bolos mensuales (750 mg/m<sup>2</sup>) o quincenales (500 mg/m<sup>2</sup>); ambas indicaciones son similares en términos de eficacia, tanto a los 5 como a los 10 años.<sup>6</sup> En un estudio sobre el tema<sup>7</sup> se comparó su administración por vía oral y endovenosa en 29 pacientes con NL, sin hallar diferencias significativas en cuanto a la eficacia y la toxicidad; sin embargo, en otra investigación,<sup>8</sup> auspiciada desde el *National Institutes of Health* de los Estados Unidos se demostró que la administración intravenosa mostraba más eficacia a largo plazo que la oral continua, aunque la diferencia no fue significativa.

En la actualidad muchos esquemas terapéuticos en el mundo incluyen al micofenolato mofetilo, dado que su eficacia es semejante (en población general) a la de la ciclofosfamida, lo cual se afirma en varias publicaciones, entre las que se destaca la de Appel *et al*<sup>9</sup> con una muestra de 370 pacientes, una de las mayores hasta ahora; estos autores, con sus resultados, reportaron más beneficios terapéuticos en la población asiática y en individuos de raza negra. Cabe añadir que el micofenolato posee una importante ventaja y es la de inducir menor efecto tóxico.

Asimismo, en el caso de resistencia a estas drogas, en el tratamiento de inducción se han probado múltiples, algunas con pobres resultados, otras con cierta perspectiva, y muy pocas que ofrezcan esperanzas; por ejemplo, las inmunoglobulinas, las moléculas biológicas o la asociación con anticalcineurínicos.

Ruiz Irastorza *et al*<sup>5</sup> indican que las inmunoglobulinas aplicadas en dosis altas: 400 mg/kg por 5 días o 1 g/kg por 2 días, así como los inhibidores de calcineurina (ciclosporina A en 2,5 mg/kg por día y tacrolimus a 0,075 mg/kg diarios), en combinación con otros fármacos, como el micofenolato, pueden producir remisiones en aquellos afectados en quienes ha persistido la actividad tras una inducción normal. Asimismo, Matsumura *et al*<sup>10</sup> encontraron mejoría en algunos pacientes con muchas recaídas o resistencia, al aplicar el rituximab en 4 dosis semanales de 375 mg/m<sup>2</sup> o de 1 g repetidos en 2 semanas. También se han efectuado ensayos con el infliximab en un número limitado de pacientes y se ha obtenido éxito, aunque con mayores efectos secundarios que el rituximab.

En la bibliografía consultada no existen datos que indiquen que con la plasmaféresis o con la inmunoadsorción se consiga una remisión parcial o completa en pacientes con resistencia a otras terapéuticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguiar A, Álvarez P, Wasiuchnik VP, Abib A, Ciliberti E, Moretti L, et al. Glomerulonefritis rápidamente progresiva en ancianos. *Medicina (B. Aires)*. 2013; 73(2): 148-52.
2. Carreño A, Rivera F, Egado J. Glomerulonefritis extracapilares. En: Avendaño L. *Nefrología Clínica*. Madrid: Editorial Panamericana; 2008. p. 368-74.
3. Goch DV, Verna M. Nefropatía lúpica: revisión. *Rev Posgrado Vía Cátedra Med*. 2003; 125(3): 7-9.

4. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet*. 2005; 365(9461): 801-3.
5. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología (Madr.)*. 2012 [citado 17 Sep 2016]; 32(Suppl. 1).
6. Houssiau F A, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli 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(8): 2121-31.
7. Yee C, Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Griffiths B, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(5): 525-9.
8. Illei GG, Austin HA, Crane M, 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*. 2001; 135(4): 248-57.
9. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(5): 1103-12.
10. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, Sueishi M, Umibe T, Ichikawa K, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(3): 416-21.

Recibido: 28 de julio de 2016.

Aprobado: 10 de julio de 2017.

*Yoandri Bandera Ramos*. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [yoandri@hospclin.scu.sld.cu](mailto:yoandri@hospclin.scu.sld.cu)