

Nefritis Lúpica Tipo IV Refractaria a Pulsos de Ciclofosfamida. Caso Clínico

Francisco Piña

Becado de Medicina Interna
Servicio Medicina Interna,
Hospital Clínico San Borja-Arriarán

Paciente de sexo masculino, de 20 años, sin antecedentes mórbidos. En noviembre de 2000 inicia fiebre, vómitos, baja de peso, orinas oscuras, astenia, mialgias generalizadas, artralgias de rodillas, lesiones eritematosas en manos e hipertensión arterial.

Ingresa al Servicio de Medicina en diciembre de 2000: Hto: 28,7 %, VHS: 140 mm/hr, Creatinina pl.: 1.6 mg/dl, BUN: 28 mg/dl. Ex. Orina: proteinuria (-) 80-90 GR por campo, cilindros granulares. Anticuerpos antinucleares >1/1280, Antic-antiDNA (+), C3: 29,1 mg/dl, C4: <10 mg/dl. Anticuerpos anticardiolipinas: IgG: 92, IgM: 5, ANCA (-). Radiografía de tórax, ecocardiograma y ecotomografía abdominal: normales. Con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico Activo, Nefritis Lúpica y Síndrome Antifosfolípidos Secundario inicia prednisona 60 mg/día + cloroquina 250 mg/día, nifedipino retard 20 mg c/12, aspirina 100 mg/día. Biopsia renal percutánea (27/03/2001): Glomerulonefritis focal y segmentaria, con áreas de esclerosis y escasa proliferación, compatibles con glomerulonefritis lúpica tipo IV, con escasa actividad y cronicidad.

Persisten anemia leve, leucocitosis, hematuria, leucocituria, y se agregó síndrome nefrótico (proteinuria

24 h = 1,38 g). En 05/2001 inicia pulsos de ciclofosfamida endovenoso 1 g.

Se hospitaliza el 05/12/2001 por Neumonía atípica y Foliculitis facial, con marcado compromiso del estado general, anemia, Hto: 28,7 %, VHS: 104 mm/hr, Creatinina pl.: 1,9 mg/dl, BUN: 43 mg/dl; se trata con cloxacilina. En 03/2002, 8° pulso de ciclofosfamida, persistiendo actividad lúpica y progresión de daño renal: VHS: 128 mm/hr, Hto: 30%, Hb: 10,7 mg/dl, Leucocitos: 15.800, 4% linfocitos, Creatinina pl. : 2,1 mg/dl, BUN: 39 mg/dl. Se agregan tres pulsos de metilprednisolona 1 g. ev.

En 05/2002, por refractariedad de la nefropatía a prednisona 30 mg diarios + ciclofosfamida se suspenden pulsos de ciclofosfamida. Inicia micofenolato mofetil oral 1 g/diario + prednisona 30 mg/día, con mejoría de su estado general, aunque sin recuperación de la función renal. En 08/2002, VHS: 120 mm/hr, Hto: 37,5, GB: 10500, 9% linfocitos, plaquetas: 380.000 x mm³. Creatinina pl.: 2,3 mg/dl, BUN: 34,3 mg/dl, proteinuria 24 h: 1,82 g. Se aumenta Micofenolato mofetil a 2 g/diarios.

Evolución estable durante 2003; persiste anemia, Hto: 28,7%, Hb: 9,6 mg/dl, creatinina pl.: 2,8 mg/dl, BUN: 30,4 mg/dl.

TABLA 1. EVOLUCION DE PARAMETROS DE HEMOGRAMA Y FUNCION RENAL

| | 28.11.00 | 25.04.01 | 05.12.01 | 14.01.02 | 04.03.02 | 08.04.02 | 13.05.02 |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Hto % | 34,3 | 35,8 | 28,7 | 26,1 | 30 | 32,9 | 37,7 |
| Hb g/dl | 11,8 | 12,0 | 9,3 | 8,7 | 10,7 | 11,1 | 12,4 |
| GB | 5400 | 17400 | 15900 | 143000 | 15800 | 17300 | 18400 |
| Seg % | 87 | 73 | 82 | 86 | 94 | 92 | 91 |
| Linf % | 11 | 24 | 7 | 6 | 4 | 6 | 6 |
| Plaq | 252000 | 361000 | 309000 | | 184000 | 404000 | 450000 |
| VHS | 58 | 72 | 104 | 73 | 128 | 108 | 66 |
| BUN mg/dl | 38 | | 48,2 | 35 | 39 | 45,5 | 32,8 |
| Crea mg/dl | 1,6 | 1,0 | 1,3 | 1,4 | 2,9 | 1,6 | 1,7 |

Continuación TABLA 1.

| | 17.06.02 | 12.08.02 | 10.10.02 | 03.12.02 | 14.02.03 | 02.06.03 | 04.07.03 |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Hto % | 37,1 | 37,5 | 35 | 30,8 | 33,5 | 30,9 | 28,7 |
| Hb g/dl | 12,5 | 12,2 | 11,6 | 10 | 11,4 | 10,3 | 9,6 |
| GB | 10800 | 10500 | 10200 | 12600 | 10100 | 11300 | 7800 |
| Seg % | 73 | 88 | 92 | 85 | | | 78 |
| Linf % | 12 | 9 | 5 | 8 | | | 15 |
| Plaq | 395000 | 380000 | 284000 | 435000 | 295000 | 258000 | |
| VHS | 65 | 120 | 40 | 38 | | 6 | |
| BUN mg/dl | | 34,3 | 50 | | 31,4 | 35,8 | 30,4 |
| Crea mg/dl | 2,09 | 2,3 | 3 | 2,47 | 2,47 | 2,81 | 2,8 |

Diagnósticos:

- Lupus Eritematoso Sistémico activo.
- Nefropatía Lúpica tipo IV.
- Hipertensión Arterial Secundaria.
- Síndrome Antifosfolípido Secundario.
- Falla Renal Crónica.

Comentario

Paciente portador de nefropatía lúpica tipo IV, con regular respuesta a prednisona + pulsos ciclofosfamida e.v., con mejoría leve y transitoria y recaídas frecuentes, presentando hipertensión arterial y proteinuria variable en todos los controles.

El micofenolato mofetil es ampliamente usado en el trasplante de órganos sólidos y recientemente ha sido introducido en nefritis lúpica intolerante o resistente a inmunosupresores convencionales, y con menos efectos colaterales. Inhibidor reversible de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, cuya acción es crítica en la síntesis de novo de purinas, efecto antiproliferativo de linfocitos, inhibe la proliferación de células T y B, así como la producción de anticuerpos por células B. Como es un antimetabolito selectivo, no afecta la producción de citoquinas o los eventos siguientes al reconocimiento del Ag. Además, inhibe formación de inmunoglobulinas, formación de LT citotóxicos y *down regulation* de moléculas de adhesión.

En general, es bien tolerado, siendo la diarrea leve el más frecuente efecto colateral (1-3).

En un estudio de 21 pacientes con LES en Reino Unido, previamente tratados con ciclofosfamida y azatioprina o metotrexato, se indicó micofenolato mofetil,

en dosis de 0,5 a 2 gramos/día, por actividad lúpica no controlada y empeoramiento de función renal, observándose disminución de la actividad de la enfermedad, y disminución de la proteinuria, permitiendo disminución de las dosis de corticoides (4).

En nuestro paciente no se ha observado mejoría significativa con micofenolato mofetil, evolucionando lentamente a insuficiencia renal terminal.

Durante la terapia el paciente ha presentado infecciones frecuentes, algunas de las cuales han requerido hospitalización, siendo los cuadros pulmonares (bronquitis) y febriles inespecíficos los predominantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kerm P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8:731-6.
2. Doodley MA, Cosio FG, Nachman PH et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
3. Chan TM, Li FK, Tang CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 34:1156-62.
4. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, Abbs IC, D´Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 2002; 41:876-82.