



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”.

**“ALTERACIONES HISTOLÓGICAS RENALES NO ASOCIADAS A
NEFROPATÍA LÚPICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO (LEG) Y NEFROPATÍA”.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

Presenta

DRA. SONIA RODRÍGUEZ RAMÍREZ.

Tutores

DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ.

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO.

México D.F. Noviembre de 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

Dedicatoria	Pág. 4
Marco Teórico	Pág. 5
Planteamiento del Problema	Pág. 19
Justificación	Pág. 20
Objetivos	Pág. 21
Diseño del Estudio	Pág. 21
Pacientes y Métodos	Pág. 22
Análisis estadístico	Pág. 28
Consideraciones éticas	Pág. 28
Resultados	Pág. 29
Discusión	Pág. 34
Conclusiones	Pág. 36
Bibliografía	Pág. 37

Dedicatoria

A mi abuelo,

por ser mi ejemplo de vida, inspiración y orgullo.

MARCO TEÓRICO.

La nefropatía lúpica es una de las manifestaciones cardinales del lupus eritematoso generalizado (LEG), afecta alrededor del 38% de los pacientes con un intervalo de 12-69% dependiendo de la raza/etnicidad¹. Aunque la nefritis ocurre con mayor frecuencia en etapas tempranas del lupus y puede ser la presentación inicial, ésta puede presentarse en cualquier momento dentro del curso de la enfermedad. La presentación clínica varía desde anormalidades de laboratorio subclínicas, hasta las formas de síndrome nefrítico o nefrótico. Por otro lado, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, algunos estudios han encontrado que la proporción de pacientes que progresan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) no ha disminuido en las últimas décadas, al contrario, ésta continúa contribuyendo de forma importante en la morbilidad y mortalidad general de los pacientes con LEG.

Nefropatía lúpica se define como la presencia de cualquiera de los siguientes¹:

- proteinuria persistente definida como >0.5 g/día, más de 3+ por tira, o relación proteína/creatinina en orina >0.5 ;
- cilindros celulares de eritrocitos, de hemoglobina, granulosos, de células tubulares renales o mixtos;
- sedimento urinario activo” (>5 eritrocitos/campo, >5 leucocitos/campo en ausencia de infección o cilindros celulares de eritrocitos o leucocitos).

Un criterio adicional, tal vez óptimo, es una biopsia renal que muestre glomerulonefritis mediada por complejos inmunes.^{1,2}

La incidencia de afección renal clínicamente importante en lupus eritematoso generalizado difiere con la raza, de tal forma que los caucásicos son menos afectados que la raza negra (40-69%), los hispanos (36-60%) y los asiáticos (47-53%). Así, el tejido renal obtenido para fines de investigación en pacientes con LEG sin signos clínicos de enfermedad renal, muestran que la nefropatía lúpica se encuentra presente en cerca del 90% de los pacientes. La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con LEG es difícil de estimar, pero debido a que el tratamiento actual induce remisión completa en solo el 50% de los pacientes con nefropatía lúpica, la ERC probablemente es muy común.²⁻³ Los pacientes con afección renal tienen peor pronóstico que los pacientes sin esta. La nefritis lúpica es una de las manifestaciones más graves del LEG.³

En el LEG, la elevación de creatinina y las alteraciones urinarias implican enfermedad renal, lo cual no siempre es nefropatía lúpica como lo define la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/RPS). Los signos de disfunción renal pueden ser causados por enfermedad renal no relacionada a LEG, como toxicidad por fármacos, infecciones, mecanismos asociados a lupus que no son parte de la clasificación, como síndrome nefrótico por cambios mínimos o microangiopatía trombótica. Una evaluación adecuada de la enfermedad renal en lupus requiere de biopsia renal para definir un manejo apropiado.²⁻³

La actual clasificación de la nefropatía lúpica realizada por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society está basada en el fenotipo de la glomerulonefritis mediadas por complejos inmunes que depende del sitio

predominante de los depósitos de estos dentro de los glomérulos y diferentes estadios de lesión aguda (potencialmente reversible) y crónica (potencialmente irreversible).

Tabla 1. Clasificación de la nefritis lúpica International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/RPS) del 2003. ¹
Clase I. Mesangial mínima.
Clase II. Mesangial proliferativa.
Clase III. Proliferativa focal (<50% del glomérulo).
(A) Lesiones activas.
(A/C) Lesiones activas y crónicas.
(C) Lesiones crónicas.
Clase IV. Proliferativa difusa (≥50% del glomérulo). Segmentaria (S) o global (G).
(A) Lesiones activas.
(A/C) Lesiones activas y crónicas.
(C) Lesiones crónicas.
Clase V. Membranosa*.
Clase VI. Esclerosis avanzada (>90% del glomérulo esclerosado sin actividad residual).
*Clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV.

Es importante conocer las formas de lesión renal diferentes a la glomerulonefritis mediada por el depósito de complejos inmunes, incluyendo microangiopatía trombótica. Así pues, la extensión, severidad y tipo de lesión tubulointersticial (atrofia tubular, fibrosis intersticial y lesiones crónicas) y la enfermedad vascular (depósitos vasculares, trombos, vasculitis, esclerosis) debe ser documentada y graduada (leve, moderada y grave).³ Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 2. Tipos de lesión renal en pacientes con LEG. ³
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glomerulonefritis por depósito de complejos inmunes (nefritis lúpica). ▪ Nefritis tubulointersticial por complejos inmunes. ▪ Síndrome nefrótico de cambios mínimos. ▪ Microangiopatía trombótica. ▪ Enfermedad tubulointersticial infecciosa. ▪ Infecciones renales oportunistas. ▪ Toxicidad inducida por fármacos. ▪ Enfermedad renal concomitante (ej, hipertensión o diabetes). ▪ Amiloidosis.

En un estudio donde se analizaron 131 biopsias renales de pacientes con LEG, se reportó nefropatía no asociada a actividad en el 9% de estas.⁴

Ejemplos de nefropatía no asociada a actividad son glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), nefropatía por IgM, amiloidosis, arterionefrosclerosis, lesión por membrana basal delgada y nefritis intersticial aguda.⁵

La nefropatía no asociada a actividad lúpica puede presentarse sin importar la actividad de la enfermedad clínica o serológica. Estas lesiones renales tienen un espectro amplio de presentación; la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la amiloidosis renal son las más frecuentes.^{3,6}

A continuación se describen algunas variedades de nefropatía diferente a nefritis lúpica de acuerdo a la estructura afectada o tipo de daño:

a) Podocitopatía.

La podocitopatía, caracterizada histológicamente por el borramiento difuso de los procesos interdigitales en ausencia de depósitos de complejos inmunes o proliferación endocapilar, se observa en pacientes con nefropatía lúpica clase II.² La podocitopatía lúpica es una causa de síndrome nefrótico en LEG con implicaciones pronósticas y terapéuticas.⁷

La probabilidad estimada de enfermedad de cambios mínimos en pacientes con LEG es <1 en 10,000. Se considera que existe un mecanismo común subyacente mediado por células T entre la podocitopatía y LEG.⁸

b) Alteraciones vasculares.

Hay pocos datos con respecto a la incidencia de lesiones vasculares renales en lupus. Un estudio reportó vasculopatía lúpica en el 9.5% de los pacientes y lesiones arterioescleróticas en el 7%.⁹ Las lesiones vasculares en lupus son importantes debido a que su presencia puede afectar de forma adversa el pronóstico de la enfermedad renal. Tabla 3.

Tabla 3. Lesiones vasculares renales en lupus. ¹¹
<i>Categorías morfológicas.</i> <ul style="list-style-type: none">• Depósitos vasculares de complejos inmunes no complicada.• Vasculopatía necrotizante no inflamatoria.• Microangiopatía trombótica• Vasculitis renal verdadera.
<i>Síndromes clínicos trombóticos.</i> <ul style="list-style-type: none">• Púrpura trombótica trombocitopénica.• Síndrome antifosfolípidos.• Trombosis de la vena renal.

Estas vasculopatías renales incluyen depósito de complejos inmunes vasculares, microangiopatía trombótica, vasculopatía necrotizante no inflamatoria y vasculitis renal. La lesión renal vascular más frecuente es el depósito de complejos inmunes en las paredes de las arteriolas, y con menor frecuencia en las venas, sin causar estrechamiento de la luz vascular; estos son más frecuentes en la nefropatía lúpica III y IV de la OMS, típicamente en asociación con depósitos tubulointersticiales.^{1,9,10}

Entre los cambios vasculares renales asociados a lupus, la microangiopatía trombótica (MAT) es la manifestación clínica más severa y con mayor mortalidad. Se ha reportado una prevalencia de MAT renal en pacientes con LEG, incluyendo cambios agudos y

crónicos de 24.3%.⁹⁻¹⁰ Los pacientes con MAT y nefritis lúpica presentan mayor proteinuria, mayor elevación de creatinina sérica, mayores índices de actividad y cronicidad, hiper celularidad endocapilar, depósitos hialinos subendoteliales, inflamación intersticial, mayor infiltración glomerular de leucocitos, atrofia tubular y fibrosis intersticial con respecto a los pacientes sin MAT. Es un factor de riesgo independiente para enfermedad renal crónica. La patogénesis de MAT en nefropatía lúpica permanece incierta y puede ser multifactorial, pudiendo ser atribuida a síndrome antifosfolípidos (SAF), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SHU), hipertensión maligna, embarazo, esclerodermia, fármacos, etc. Se sugiere que la activación del complemento mediada por la vía clásica juega un papel clave en la patogénesis de la nefritis lúpica. Recientemente fue encontrado que la presencia de C4d en el glomérulo, correlaciona con el desarrollo de microtrombos renales, demostrando que la activación de la vía clásica del complemento podría ser un factor crucial en el desarrollo de MAT en la nefropatía lúpica. Sin embargo, debido a que también C4d está involucrado en la vía de la lectina, no se puede excluir que el depósito de C4d refleje la activación de la vía de la lectina. Otros estudios han demostrado que la deficiencia del factor H, que es un regulador del complemento de la vía alterna, aumenta la susceptibilidad de nefritis lúpica y MAT.¹⁰

La vasculopatía necrotizante no inflamatoria se caracteriza por cambios necróticos en las paredes vasculares asociado a depósito de complejos inmunes, causando un estrechamiento de la luz vascular. Afecta de forma predominante las arteriolas

preglomerulares y en menor grado, las arterias interlobulares. La trombosis secundaria que ocurre en estos vasos puede contribuir al daño vascular.^{1,9}

La microangiopatía trombótica puede involucrar los vasos renales en pacientes con PTT, SAF o puede ocurrir sin proceso sistémico trombótico reconocible. Es difícil distinguir de la vasculopatía necrotizante no inflamatoria. Afecta también de forma predominante a las arteriolas preglomerulares y arterias interlobulares pequeñas; sin embargo, también involucra el polo vascular y los capilares glomerulares adyacentes. Histológicamente, parece idéntica a cambios vasculares vistos en pacientes sin lupus con síndrome urémico hemolítico, PTT, hipertensión maligna, esclerodermia y otras microangiopatías trombóticas. En la fase aguda, hay un marcado estrechamiento luminal u oclusión total. Se distingue de la microangiopatía trombótica por el predominio de fibrina y la ausencia de depósitos inmunes.^{9,10}

La vasculitis renal es con mucho, la lesión renal vascular menos frecuente en lupus, se ha reportado una prevalencia del 0.3-1.8%. Los vasos afectados con mayor frecuencia son de pequeño y mediano calibre, más comúnmente las arterias intralobulares. Existe un prominente infiltrado de células inflamatorias en la pared vascular acompañado de necrosis fibrinoide de la íntima, afectando los vasos excéntricamente o circunferencialmente. Algunos casos están asociados con vasculitis sistémica, mientras que otros parecen estar limitados a nivel renal.¹⁰

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes se han descrito en pocos estudios. Entre las características clínicas asociadas en vasculopatía lúpica renal, destaca hipertensión severa, falla renal progresiva, proteinuria en rango nefrótico, hematuria y muerte.^{9,11}

La presencia de complejos inmunes en las paredes vasculares, parecen no afectar significativamente el curso clínico y el pronóstico, aunque no está bien estudiado. Debe recalcar que el involucro de arterias de pequeño tamaño, confiere peor pronóstico en otras enfermedades glomerulares, tales como nefropatía por IgA y SHU.¹¹

La necrosis fibrinoide con estrechamiento de la luz de las arteriolas (vasculopatía “blanda”) forma parte del involucramiento vascular renal que ocurre en LEG. Se asocia con hipertensión, y no está claro qué ocurre primero, si LEG o la hipertensión.¹²

c) Nefritis tubulointersticial.

La nefritis tubulointersticial (NTI) es una característica de la nefropatía lúpica bien reconocida, que ocurre hasta en el 66% de los pacientes con LEG, con mayor frecuencia con nefritis lúpica clase IV.¹ Sin embargo, los cambios tubulointersticiales predominantes o aislados en el escenario de mínimas o ausentes anormalidades glomerulares en pacientes con LEG es raro, estimándose doce casos reportados hasta el 2013.¹³ Esta se debe sospechar en pacientes con LEG con un aumento progresivo de la creatinina sérica y un examen de orina que está relativamente normal o muestra unos cuantos eritrocitos o leucocitos.^{1,4,13} Estos cambios pueden ser acompañados de

signos de disfunción tubular, tales como acidosis metabólica, hiper o hipokalemia. La patogénesis probablemente se deba a depósitos de complejos inmunes que interactúan con antígenos de células tubulointersticiales o bien, por la formación de complejos inmunes *in situ*.¹³ El diagnóstico se apoya por la presencia de cambios tubulointersticiales sin daño glomerular o vascular significativos y ausencia de depósito de complejos inmunes.⁶ Generalmente, reciben altas dosis de esteroide.¹³

Existe una correlación entre nefritis tubulointersticial y daño glomerular en nefritis lúpica. Las lesiones tubulointersticiales se asocian a peor pronóstico debido a lesiones escleróticas crónicas difíciles de tratar.^{14,15}

La proteinuria y la elevación de la creatinina sérica correlaciona con los cambios epiteliales tubulares, mayor concentración de macrófagos tubulares que conllevan a inflamación intersticial.^{16, 17}

d) Nefropatía por IgA.

Sólo han sido reportados cinco casos de nefropatía por IgA en pacientes con LEG hasta el 2010. Aunque la nefritis lúpica y la nefropatía por IgA son enfermedades mediadas por complejos inmunes, su etiología, patogénesis y tratamiento son diferentes. Es bien sabido que la nefropatía lúpica puede cambiar a otra clase con el tiempo de acuerdo a la clasificación de la WHO. En el 2010 se reportó un caso en el cual la nefropatía lúpica cambió a nefropatía por IgA.¹⁸

Uno podría argumentar que los complejos inmunes mesangiales por IgA de forma predominante es un subtipo de nefritis lúpica; sin embargo, la ausencia de otras inmunoglobulinas, particularmente IgG y complemento, no es usual.¹⁹

Estudios recientes fuertemente apoyan la noción de que hay bases genéticas en común para ambas entidades.²⁰

e) Nefropatía asociada a síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF).

La nefropatía asociada a SAF fue detectada del 67-100% de los pacientes con LEG y SAF mediante biopsia renal. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos tienen una mayor frecuencia de nefropatía por SAF en comparación con los pacientes sin anticuerpos antifosfolípidos. La nefropatía por SAF es más frecuente en casos de SAF primario y SAF asociado a LEG. En pacientes con SAF y datos clínicos y laboratoriales de daño renal, se debe considerar realizar una biopsia renal.²¹

Las manifestaciones renales de SAF incluyen hipertensión, estenosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal y nefropatía asociada a SAF.^{21,22} Se relacionan a la presencia de anticoagulante lúpico pero no a la presencia de anticardiolipinas; su presencia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión, creatinina elevada y aumento de la fibrosis intersticial.²²

La nefropatía asociada a SAF se caracteriza por lesiones trombóticas agudas glomerulares o en arteriolas (microangiopatía trombótica) y lesiones vasculares

crónicas, tales como hiperplasia fibrosa de la íntima de las arteriolas y arterias interlobulares, trombos organizados con o sin recanalización, oclusiones arteriolas o atrofia cortical focal.^{21,23} Las manifestaciones clínicas y de laboratorio de nefropatía asociada a SAF son, hipertensión (con frecuencia grave), proteinuria (desde leve hasta en rangos nefróticos), hematuria y lesión renal aguda o crónica.²² La apariencia de la MAT es similar a las lesiones renales en otras microangiopatías, tales como PTT, SHU, hipertensión maligna, falla renal post parto, pre-eclamsia, nefropatía diabética o tratamiento con ciclosporina. Así, el diagnóstico de nefropatía asociada a SAF debe realizarse en un adecuado contexto clínico y de laboratorio, con la exclusión de estas otras entidades.²³

MAT es la lesión más frecuente en pacientes con LEG y SAF, y en pacientes con LEG y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.^{22,23,24} La nefropatía asociada a SAF (NSAF) ocurre de forma independiente a las lesiones atribuidas al lupus debido a que su presencia no correlaciona con la glomerulopatía lúpica.²² La NSAF se asocia a manifestaciones extrarenales, principalmente trombosis arterial, livedo reticular y pérdidas fetales; es un factor de riesgo independiente para la presencia de hipertensión, elevación de creatinina sérica y fibrosis intersticial.²⁴

La nefropatía asociada a SAF fue diagnosticada en un estudio en el 39.5% de los pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos, comparado con sólo el 4.3% de los pacientes con LEG sin anticuerpos antifosfolípidos. La prevalencia de NSAF en pacientes con LEG y SAF fue del 67%.²⁵

El desarrollo de NSAF varía en frecuencia: tan bajo como el 11.4% de la cohorte de LEG en el Hospital Clinic de Barcelona, hasta el 39.5% de los pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos.^{26,27}

Aproximadamente el 1-4% de los pacientes con LEG tienen un episodio de SHU-PTT con una prevalencia del 28% en un estudio mediante autopsias.²⁸

f) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

La incidencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) en lupus en un estudio fue del 2.5%, significativamente mayor que la población general.⁶ Tiene una incidencia de 7 por millón de habitantes por año; es la etiología subyacente de síndrome nefrótico en el 20% de los niños y 40% de los adultos. El 80% de los casos son idiopáticos y en el 20% de los casos, la GEFS es secundaria a otra enfermedad subyacente. Presenta una tasa de recurrencia después del trasplante renal del 40%.^{29,30}

Se ha reportado una asociación relevante entre lupus eritematoso generalizado con enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis global y segmentaria, pudiendo ser el lupus un precipitante de estas entidades.³¹

La GEFS es una enfermedad con fibrosis glomerular progresiva que clínicamente se presenta como un síndrome nefrótico. La destrucción progresiva de los podocitos resulta en esclerosis de parte de los capilares glomerulares (segmentaria) en una minoría de los glomérulos (focal).²⁹

La diferencia estructural entre glomeruloesclerosis focal y segmentaria y nefropatía lúpica con esclerosis avanzada se refleja en diversas manifestaciones renales. Así, pacientes con GEFS clásicamente tienen proteinuria en rangos nefróticos y normal o relativamente normal función renal, en contraste con la proteinuria subnefrótica y pronunciada falla renal encontrada en pacientes con nefritis lúpica con esclerosis avanzada.⁶

La nefropatía lúpica esclerosante generalmente representa una vía final común de otras formas de nefropatía lúpica, pero raramente puede ser identificada en una biopsia renal en el curso temprano de la enfermedad.^{4,6} Esta se caracteriza por esclerosis global que involucra a la mayoría de los glomérulos, en la cual la actividad lúpica residual, como la hiper celularidad y el depósito de complejos inmunes, es aún reconocible.⁶

g) Amiloidosis renal.

La amiloidosis renal es la nefropatía no asociada a actividad renal lúpica más frecuente, con aproximadamente 20 casos reportados. Se estima que existe un lapso de 1-35 años entre el diagnóstico de LEG y el inicio de síntomas por amiloidosis renal. El pronóstico de los pacientes con LEG complicada con amiloidosis renal es pobre. Esto podría explicarse por los niveles elevados de reactantes de fase aguda, entre ellos, amiloide A, el cual puede depositarse en varios tejidos incluyendo el riñón.⁶

La asociación entre el lupus eritematoso generalizado y otras entidades, como enfermedad de cambios mínimos, nefropatía por IgA, glomeruloesclerosis focal y

segmentaria, enfermedad de membrana basal delgada, entre otras, pudiera ser fortuita. Por otra parte, la amiloidosis renal y la glomeruloesclerosis global y segmentaria, las cuales ocurren en LEG con mayor frecuencia que otras entidades, pueden estar patogénicamente relacionadas.^{4,6}

Medición de la actividad en LEG.

Existen un gran número de índices de actividad, incluyendo Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Disease Activity Index (SLEDAI), Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment-SLEDAI (SELENA-SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) y otros, que han sido diseñados en un intento de mejorar la monitorización de la actividad de la enfermedad. Todos ellos emplean la combinación de la historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio³²⁻³⁴ y asignan un puntaje específico en la evaluación de cada uno de los órganos y sistemas afectados, incluyendo el renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La afección renal es la manifestación más grave del lupus eritematoso generalizado. En el curso del lupus eritematoso generalizado, la elevación de creatinina y las alteraciones urinarias, no siempre implican nefropatía lúpica como lo define la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/RPS).

Los signos de disfunción renal pueden ser causados por enfermedad renal no relacionada a LEG, como toxicidad por fármacos, infecciones, mecanismos asociados a lupus que no son parte de la clasificación, como síndrome nefrótico por cambios mínimos o microangiopatía trombótica. Una evaluación adecuada de la enfermedad renal en lupus requiere de biopsia renal para definir un manejo apropiado.

Se desconoce la prevalencia y los factores asociados con el desarrollo de daño renal no asociado a nefropatía lúpica en los pacientes con lupus eritematoso generalizado y nefropatía. A pesar de la significancia clínica, la nefropatía no asociada a actividad lúpica en pacientes con LEG permanece pobremente entendida y limitada a reportes de casos aislados.

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública en el mundo, afectando 10-15% de la población mundial. Es importante conocer qué nefropatías no asociadas a actividad lúpica son comunes en pacientes con LEG, para con ello poder implementar estrategias de identificación temprana y preventiva.

JUSTIFICACIÓN.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es un centro de referencia para pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) a nivel nacional. El reporte histopatológico de las biopsias renales de pacientes con LEG, raramente muestran alteraciones no relacionadas a actividad lúpica.

Además de las glomerulopatías mediadas por depósitos de complejos inmunes (nefropatía lúpica), existen otras formas de enfermedad renal en lupus, como nefritis intersticial, enfermedad vascular y enfermedad renal inducida por fármacos, sin importar las manifestaciones clínicas o actividad serológica de la enfermedad. Actualmente se desconoce su prevalencia, momento de presentación, coexistencia con nefropatía lúpica y pronóstico.

La biopsia renal juega un papel crucial en identificar estas lesiones, las cuales podrían tener implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes a aquellas de la nefritis lúpica.

OBJETIVOS.

A. PRIMARIO.

a.1 Identificar cuáles son y cuál es la frecuencia de las enfermedades renales diferentes a nefropatía lúpica según la clasificación de la ISR/RPS en pacientes con lupus eritematoso generalizado.

B. SECUNDARIOS.

b.1 Describir la frecuencia relativa con la que ocurre la presencia de nefritis lúpica y alguna alteración histológica diferente a nefritis lúpica en pacientes con lupus eritematoso generalizado con nefropatía.

b.2 Determinar en qué momento durante el curso de la enfermedad se presenta la nefropatía no asociada a actividad lúpica en pacientes con lupus eritematoso generalizado y nefropatía.

b.3 Conocer cuáles son las características del lupus eritematoso generalizado que se asocian a nefropatía no asociada a actividad.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio descriptivo, serie de casos y retrolectivo.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Población de estudio.

Se solicitó al Departamento de Archivo Clínico y de Reumatología un listado de los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, obteniendo una lista de 6,072 pacientes.

De este listado de pacientes, se revisó en el expediente electrónico de cada uno de ellos si se sometió a biopsia (s) renal (es) durante el período de 1987 al 2013 y se registró, obteniendo un total de 622 pacientes.

Posteriormente, se corroboró el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (LEG) de estos pacientes mediante la revisión de las últimas dos notas clínicas realizadas por el Departamento de Reumatología en el expediente clínico en las que se mencionara el diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo a los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Reumatología (ACR), obteniendo un total de 564 pacientes. Por tanto, no fueron incluidos aquellos pacientes en los que se descartó el diagnóstico de LEG.

Las biopsias fueron retrospectivamente analizadas y se consideraron todos los diagnósticos histopatológicos diferentes a nefritis lúpica de acuerdo a la clasificación de nefritis lúpica de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/RPS)* del 2003 y que no se encontraran asociados a actividad lúpica a nivel renal, obteniendo un total de 48 pacientes. Tabla 4.

Tabla 4. Población del estudio.	
▪ Pacientes con diagnóstico de lupus eritematosos generalizado obtenido del archivo clínico y departamento de Reumatología	6,072
▪ Pacientes con biopsia renal	622
▪ Pacientes con diagnóstico corroborado de lupus eritematoso generalizado por Servicio de Reumatología.	564
▪ Pacientes con nefropatía no asociada a actividad lúpica.	48

Características demográficas de la población.

Los siguientes datos demográficos (tabla 5) se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes con nefropatía no asociada a actividad lúpica y diagnóstico de lupus eritematoso generalizado:

Tabla 5. Características demográficas.			
Variable	Definición	Unidad	Tipo de variable
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento	N/A+	Variable cualitativa
Edad al momento de la biopsia renal	Años cumplidos al momento de realización de la biopsia renal	Años	Variable cuantitativa
Género	Rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	Femenino/masculino	Variable cualitativa
Índice de masa corporal al momento de la biopsia renal	Relación entre el peso en kilogramos sobre la altura en metros al cuadrado	kg/m ²	Variable cuantitativa

+ No aplica.

Características de la enfermedad (LEG).

Los siguientes datos descriptivos del curso de la enfermedad (tabla 6) se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes con nefropatía no asociada a actividad lúpica y diagnóstico de lupus eritematoso generalizado:

Tabla 6. Características de la enfermedad.			
Variable	Definición	Unidad	Tipo de variable
Fecha de diagnóstico de LEG	Fecha en que se presentó el cuarto criterio diagnóstico de acuerdo a la ACR	N/A+	Variable cualitativa
Criterios diagnósticos cumplidos para LEG	Descripción de los criterios diagnósticos cumplidos al momento de la biopsia renal de acuerdo a la ACR	N/A+	Variable cualitativa
Índice de SLEDAI-2K*	Indicador del grado de actividad de la enfermedad al momento de la biopsia renal	0-105	Variable cuantitativa
Índice de SLICC \ni	Indicador de daño acumulado ocasionado por la enfermedad al momento de la biopsia	0-47	Variable cuantitativa

+No aplica.

* Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

\ni Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

Comorbilidades

Las siguientes comorbilidades (tabla 7) fueron investigadas en el expediente clínico de los pacientes con nefropatía no asociada a actividad lúpica y diagnóstico de lupus eritematoso generalizado:

Tabla 7. Comorbilidades.			
Variable	Definición	Unidad	Tipo de variable
Consumo de tabaco	Describe si el paciente ha consumido o consume tabaco	Si/No	Variable cualitativa
Hipertensión arterial sistémica	De acuerdo a los criterios diagnósticos de JNC-7. Ω	Si/No	Variable cualitativa
Diabetes mellitus	De acuerdo a los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes. χ	Si/No	Variable cualitativa
Dislipidemia	Alteración en el metabolismo de los lípidos que implica tener cifras altas de lipoproteínas séricas	Si/No	Variable cualitativa
Presencia de síndrome antifosfolípidos (SAF)	Definida de acuerdo a los criterios modificados de Sapporo	Si/No	Variable cualitativa
Infección por virus de hepatitis B (VHB)	Infección por hepatitis B aguda: detección de antígeno de superficie del VHB y anticuerpos IgM anti core VHB. Infección por hepatitis B crónica: Persistencia por más de seis meses del antígeno de superficie de VHB.	Si/No	Variable cualitativa
Infección por virus de hepatitis C (VHC)	Una carga viral positiva para VHC es la evidencia de infección; esta puede ser aguda donde las pruebas serológicas son negativas o positivas en infección crónica.	Si/No	Variable cualitativa
Infección por virus de inmunodeficiencia humana	Documentado por una prueba serológica (ELISA) positiva seguida de una prueba confirmatoria (Western	Si/No	Variable cualitativa

	blot) positiva, serología negativa con carga viral positiva en infección temprana, o bien, serología positiva con Western blot negativo o indeterminado con carga viral positiva		
--	--	--	--

Ω Promedio de dos o más mediciones ≥ 140 en presión arterial sistólica o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg apropiadamente realizadas en dos o más ocasiones.

χ Glucosa plasmática ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6.5\%$, curva de tolerancia a la glucosa con una glucemia a las 2 h ≥ 200 mg/dL (estas tres requieren estudios confirmatorios), o una cifra de glucemia al azar ≥ 200 mg/dL con síntomas característicos.

Tratamiento específico.

Se obtuvo el registro del tratamiento antihipertensivo, inmunosupresor y antidiabético recibido (tabla 8) del expediente clínico de los pacientes con nefropatía no asociada a actividad lúpica y diagnóstico de lupus eritematoso generalizado:

Variable	Definición	Unidad	Tipo de variable
Tratamiento antihipertensivo	Descripción de los fármacos antihipertensivos empleados hasta el momento de la biopsia	N/A+	Variable categórica (dicotómico)
Tratamiento inmunosupresor	Descripción de los fármacos inmunosupresores empleados hasta el momento de la biopsia	N/A+	Variable categórica (dicotómica)
Tratamiento antidiabético	Descripción de los fármacos antidiabéticos empleados hasta el momento de la biopsia	N/A+	Variable categórica (dicotómica)

+No aplica.

Descripción de los hallazgos histológicos.

Los siguientes hallazgos histológicos de nefropatía no asociados a actividad lúpica y nefritis lúpica asociada (tabla 9) se obtuvieron del expediente clínico de los pacientes con nefropatía no asociada a actividad lúpica y diagnóstico de lupus eritematoso generalizado:

Variable	Definición	Unidad	Tipo de variable
Fecha de la biopsia renal	Fecha de realización de la biopsia renal	N/A+	Variable cuantitativa
Nefropatía no asociada a actividad lúpica	Nefropatía no considerada en la definición de nefritis lúpica de acuerdo a la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/RPS) y no asociada a actividad de la enfermedad	N/A+	Variable cualitativa
Nefritis lúpica asociada.	De acuerdo a la definición y clasificación de nefritis lúpica conforme a la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISR/RPS) del 2003	Si/No	Variable cualitativa

+ No aplica.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (≥ 4 criterios del Colegio Americano de Reumatología) con alteraciones renales sometidos a biopsia renal entre 1987-2013.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Biopsias de riñón trasplantado.

- Biopsia inadecuada que no permita emitir un diagnóstico o descripción adecuada.
- Pacientes que no reúnan los criterios para el diagnóstico de lupus.

ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó análisis descriptivo. Para las variables categóricas se empleó χ^2 o prueba exacta de Fisher y para las variables cuantitativas, t de Student o U-Mann-Whitney, de acuerdo a la distribución de los datos.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Este es un estudio de serie de casos retrospectivo que no pone en riesgo a los pacientes participantes.

RESULTADOS.

De los 6,072 expedientes identificados con el diagnóstico de LEG, a 622 (10%) se les realizó una biopsia en algún momento dentro del curso de la enfermedad entre 1987 y 2013. Sólo en 564 pacientes (91%) se confirmó el diagnóstico de lupus. De éstos, en 48 pacientes (8.5%) se observaron datos de afección renal no asociada a actividad del lupus.

Características demográficas de la población.

El 92% (44) de los pacientes participantes en el estudio fueron de género femenino. La edad promedio al momento de la biopsia renal fue de 36 años. El índice de masa corporal promedio fue de 26.4 kg/m². Tabla 10.

Tabla 10. Características demográficas.	
Mujer, n(%)	44 (92)
Edad al momento de la biopsia, años	35.7 ± 2.4
Índice de masa corporal, kg/m ²	26.4 ± 5.8

Características de la enfermedad (LEG).

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 29.7 años. La duración de la enfermedad al momento de la biopsia renal fue de 5.6 años.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la enfermedad ocurrida en la población, destacan las alteraciones nefrológicas como las más frecuentes (91.7%), seguida de los anticuerpos antinucleares (87.5%) y las manifestaciones articulares (77.1%), mientras que las manifestaciones menos frecuentes fueron el eritema discoide y las alteraciones neurológicas (6.3%).

Los pacientes tuvieron un promedio de 5.8 criterios acumulados de la enfermedad. El índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) fue de 13.1 puntos, mientras que el índice de daño acumulado (SLICC) fue de 2.3 puntos al momento de la biopsia renal.

Tabla 11.

Tabla 11. Características de la enfermedad.	
Edad al diagnóstico, años	29.7 ± 13.8
Duración de la enfermedad, años	Mediana 5.6 (IQR 0.52-10) 6.9 ± 7.1
<i>Criterios diagnósticos.</i>	
Renales, n(%)	44 (92)
ANAs, n(%)	42 (88)
Artritis, n(%)	37 (77)
Inmunológicas, n(%)	34 (71)
Hematológicas, n(%)	31 (65)
Eritema malar, n(%)	25 (52)
Serositis, n(%)	20 (42)
Úlceras orales, n(%)	20 (42)
Fotosensibilidad, n(%)	18 (38)
Neurológicas, n(%)	3 (6)
Eritema discoide, n(%)	3 (6)
<i>Otras características.</i>	
Criterios diagnósticos acumulados	5.8, DS 1.4
SLEDAI* al momento de la biopsia	13.1 ± 6.5
SLICC [⊕] al momento de la biopsia	Mediana 2 (IQR 1-3) 2.3 ± 2.1

* Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

[⊕] Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

Comorbilidades

Por otra parte, el 70.8% de los pacientes analizados padecía de hipertensión arterial sistémica, más de la mitad de los pacientes cursaba con dislipidemia (64.6%), el 27.1% de los pacientes padecía diabetes mellitus, el 16.7% de los pacientes consumía tabaco y el 8.3% padecía síndrome antifosfolípidos. Se encontró a un paciente con

infección por virus de hepatitis C (2.1%) y no se encontraron pacientes con infección por virus de hepatitis B ni VIH-SIDA. Tabla 12.

Tabla 12. Comorbilidades	
Hipertensión arterial, n(%)	34 (71)
Dislipidemia, n(%)	31 (65)
Diabetes mellitus, n(%)	13 (27)
Consumo de tabaco, n(%)	8 (17)
SAF secundario, n(%)	4 (8)
Infección por VHC, n(%)	1 (2)
Infección por VHB, n(%)	0 (0)
Infección por VIH, n(%)	0 (0)

Tratamiento específico.

A) Tratamiento inmunosupresor.

El 96% de la población empleó inmunosupresores. De ellos, los más frecuentemente empleados fueron: esteroides (93.7%), antipalúdicos (75%) y azatioprina (70.8%); sólo el 2% de los pacientes empleó inhibidores de la calcineurina, rituximab, belimumab y talidomida.

B) Tratamiento antihipertensivo.

El 90% de los pacientes empleó antihipertensivos. Los grupos más frecuentemente empleados fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de aldosterona.

C) Tratamiento antidiabético.

Los antidiabéticos fueron empleados por el 20% de los pacientes, siendo las biguanidas y la insulina los más frecuentes (16.6 y 14.5%, respectivamente). Tabla 13.

Tabla 13. Tratamiento específico.	
<i>Inmunosupresor (46/48)</i>	
Esteroides, n(%)	45 (94)
Antipalúdicos, n(%)	36 (75)
Azatioprina, n(%)	34 (71)
Ciclofosfamida, n(%)	21 (44)
Micofenolato de mofetilo, n(%)	14 (29)
Otros*	3 (6)
Metotrexate, n(%)	2 (4)
Inhibidores de calcineurina, n(%)	1 (2)
<i>Antihipertensivo (43/48)</i>	
IECA/ARA**, n(%)	40 (83)
Calcio antagonistas, n(%)	28 (58)
Diuréticos de asa, n(%)	27 (56)
Beta bloqueadores, n(%)	15 (31)
Inhibidores a-adrenérgicos, n(%)	12 (25)
Tiazidas, n(%)	4 (8)
Espironolactona, n(%)	3 (6)
Agonista a-centrales, n(%)	1 (2)
<i>Antidiabético (10/48)</i>	
Biguanida, n(%)	8 (17)
Insulina, n(%)	7 (15)
Sulfonilurea, n(%)	4 (8)
Inhibidor de DPP-IV, n(%)	1 (2)
Inhibidor de alfa-glucosidasa, n(%)	1 (2)

Otros: rituximab, belimumab, talidomida. ** IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. ARA: Antagonista del receptor de aldosterona.

Descripción de los hallazgos histológicos.

La nefropatía no asociada a actividad lúpica más frecuente en nuestra población fue la arteriolesclerosis con el 50% de los casos. La nefropatía diabética se encontró en el 14.6%, la glomerulosclerosis global y segmentaria y podocitopatías en el 10.4% cada una, mientras que la nefropatía hipertensiva se encontró en el 8.3% de los casos. Otras nefropatías no asociadas a actividad con menor frecuencia fueron la nefropatía tubulointersticial por síndrome de Sjögren, nefropatía asociada a síndrome

antifosfolípidos y cambios por aterosclerosis, con el 2% cada una. El 58% de los pacientes tenía de forma concomitante nefropatía lúpica. Tabla 14.

Tabla 14. Alteraciones histológicas no asociadas a actividad lúpica.	
Arterioesclerosis, n(%)	24 (50)
Nefropatía diabética, n(%)	7 (14.6)
Glomeruloesclerosis global y segmentaria, n(%)	5 (10.4)
Podocitopatía, n(%)	5 (10.4)
Hipertensión arterial, n(%)	4 (8.3)
Nefritis intersticial y atrofia tubular leve, n(%)	2 (4)
Nefropatía tubulointersticial por síndrome de Sjogren, n(%)	1 (2)
Síndrome antifosfolípidos, n(%)	1 (2)
Aterosclerosis, n(%)	1 (2)
GE global difusa sin evidencia de actividad lúpica, (%)	1 (2)
<i>Otros hallazgos</i>	
Nefropatía lúpica concomitante, n(%)	28 (58)

DISCUSIÓN.

Las biopsias renales de los pacientes con LEG, raramente muestran alteraciones no relacionadas a actividad lúpica. Es un mecanismo de enfermedad en el que no se piensa porque no se conoce.

Este estudio representa la serie más grande de casos reportada hasta el momento de alteraciones histopatológicas renales en pacientes con LEG no relacionadas a actividad lúpica. En el 8.5% de las biopsias renales de nuestro estudio se observaron datos de afección renal no asociada a actividad del lupus; en otros estudios realizados, la frecuencia reportada oscila entre 5-9%.

Las nefropatías no relacionadas a actividad más frecuentes reportadas son la amiloidosis renal y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. En este estudio, no obstante, las alteraciones más frecuentes fueron la arterioloesclerosis renal y la nefropatía diabética.

No hubo diferencia entre pacientes con arterioloesclerosis de acuerdo el tiempo de evolución de la enfermedad, IMC y edad al momento de la biopsia.

En pacientes con diabetes mellitus hubo menos arterioloesclerosis que en los pacientes sin diabetes (42 vs 12%, p 0.023). Los pacientes con nefropatía diabética tenían edad promedio de 50.6 ± 13.2 años, versus 33.1 ± 10.4 años de los pacientes sin nefropatía diabética, p <0.001. De los pacientes con eritema malar, el 4% (1/25) tenía podocitopatía; de los pacientes sin eritema malar, el 17.3% (4/23). De los pacientes con serositis 20% (4/20) tuvieron GEFS; sin serositis, 1/28 tuvieron GEFS (3%), p=

0.14. De los pacientes con fotosensibilidad (0/18), ninguno tuvo nefropatía diabética, y de los pacientes sin fotosensibilidad 23% (7/30), $p=0.036$. A 4 de los pacientes se realizó biopsia renal al momento del diagnóstico de lupus.

La presentación de nefropatía no asociada a actividad lúpica de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad (lupus) fue la siguiente (Tabla 15):

Tabla 15. Presentación de la nefropatía no asociada a actividad de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad.	
Nefropatía no asociada a actividad lúpica.	Tiempo de evolución de la enfermedad (años).
Ateroesclerosis	6.9 ± 6.2
Nefropatía diabética	9.5 ± 8.6
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	8.75 ± 5.2
Podocitopatías	0.59 ± 1

Por tanto, la podocitopatía lúpica ocurrió más tempranamente en el curso de la enfermedad en nuestro estudio, al presentarse aproximadamente a los 6 meses del diagnóstico de la enfermedad (lupus). Por otra parte, la nefropatía no asociada a actividad que ocurrió más tardíamente en el curso de la enfermedad fue la nefropatía diabética.

CONCLUSIONES.

La enfermedad renal en lupus no siempre es nefropatía lúpica. Los signos de disfunción renal pueden ser causados por mecanismos no relacionados a actividad de la enfermedad, tales como toxicidad por fármacos, infecciones, diabetes, o bien, por mecanismos asociados a lupus que no son parte de la clasificación de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, como es el caso de la microangiopatía trombótica. Este estudio estuvo dirigido a conocer las alteraciones histológicas no asociadas a actividad lúpica y es la serie de casos más grande reportada hasta el momento. Las nefropatías no asociadas a actividad lúpica en pacientes con LEG en nuestra población son la arterioloesclerosis y la nefropatía diabética, lo cual discrepa notablemente con respecto a las series reportadas previamente y puede ser reflejo del estilo de vida de nuestra población. La evaluación correcta de la enfermedad renal en los pacientes con lupus requiere biopsia renal para un diagnóstico correcto, manejo adecuado y pronóstico acertado.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Hahn B, McMahon M, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management o Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 797-808.
- 2.- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012; (2) 221-232.
- 3.- Anders HJ, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always “lupus nephritis”. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 25:108.
- 4.- Wen K. Renal biopsy findings in new-onset Systemic Lupus Erythematosus with clinical Renal Disease. *Int Urol Nephrol* 2011; 43:801-806.
- 5.- Giannico G. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 138-145.
- 6.- Baranowska E., Yeong-Jin C. Nonlupus Nephritides in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A comprehensive Clinicopathologic Study and Review of the Literature. *Hum Pathol* 2001; 32:1125-1135.
- 7.- Shea-Simonds P., et al. Lupus podocytopathy. *Rheumatology* 2009; 1618-1619.
- 8.- Kraft S., et al. Glomerular Podocytopathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:175-179.
- 9.- Banfi G, Bertani T, Boeri B, et al. Renal vascular lesions as a marker of por prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:240-248.
- 10.- Song D., et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15:12.
- 11.- Appel G. Renal vascular complications of Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1499-1515.
- 12.- Hahn B, McMahon M, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management o Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 797-808.
- 13.- Ali A., et al. Tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathology* 2013; 2(1) 75-80.
- 14.- Yu F., Li-hua W., Tan Y., et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society System. *Kidney International* 2010; 77:820-829.
- 15.- Mubarak M. Hidden face of lupus nephritis exposed: Isolated tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathology* 2013; 2(1): 71-72.
- 16.- Hill G, Delahousse M, Nochy D. Proteinuria and tubuointerstitial lesions in lupus nephritis. *Kidney International* 2001; 60: 1893-1903.
- 17.- Seo D, Lee S., et al. Acute Renal Failure Associated with a Minimal Change Nephrotic Syndrome ina systemic Luus Erythematosus Patient. *Yonsei Med J* 2002; 43 (1): 114-118.
- 18.- Horino T, Takao T, Tereda Y. IgA Nephropathy in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2010, 19:650-654.
- 19.- Basile C, Semeraro A. IgA Nephropathy in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1891-1892.
- 20.- Zhou X., et al. Association of Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility Genes with IgA Nephropathy in a Chinese Cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014; 0 (0).

- 21.- Cervera R., et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APDS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus* 2011; 20:165-173.
- 22.- Gigante A., et al. Antiphospholipid antibodies and Renal Involvement. *Am J Nephrol* 2009; 30:405-412.
- 23.- Tektonidou M. Renal Involvement in the Antiphospholipid Syndrome (APS)-APS Nephropathy. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009; 36:131-140.
- 24.- Daugas E., et al. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy in Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:42-52.
- 25.- Tektonidou M. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus And Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(8): 2569-2579.
- 26.- Silvariño R, Sant F. Nephropathy associated with Antiphospholipid Antibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2011; 20:721-9.
- 27.- Pons-Estel G, Cervera R. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16:397.
- 28.- Giannico G. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 138-145.
- 29.- de Mik, Hoogduijn M, Bruin R, et al. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. *BioMed Central Nephrology* 2013, 14:74.
- 30.-Dagati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Eng J Med* 2011, 365(25):2398-2411.
- 31.- Hertig A, Droz D, Lasavre P, et al. SLE and Idiopathic Nephrotic Syndrome: Coincidence or Not? *Am J Kidney Dis* 2002; 40:1179-1184.
- 32.- Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5:210.
- 33.- Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2011; 20:453.
- 34.- Walz LeBlanc BA, Gladman DD, Urowitz MB. Serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus--predictors of clinical flares. *J Rheumatol* 1994; 21:2239.