

11234  
201  
5



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios Superiores  
Hospital de Especialidades del Centro  
Médico Nacional IMSS

## GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

### TESIS DE POSTGRADO

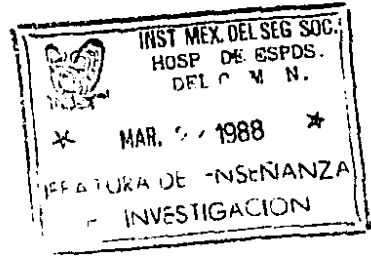
que para obtener el título en la especialidad de

REUMATOLOGIA

presenta

DR. JUAN ELMER OLGUIN REDES

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



I.M.S.S.

México, D. F.

1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## INDICE

Introducción .....	1
Breve historia de lupus eritematoso sistémico .....	2
Clasificación histológica de la nefropatía lúpica (O.M.S.).....	4
Glomerulonefritis membranosa .....	6
Prevalencia de la nefropatía lúpica .....	6
Etiopatogenia de la glomerulonefritis membranosa .....	7
Cuadro clinico de la glomerulonefritis membranosa .....	9
Factores pronóstico de la nefropatía lúpica .....	11
Transformación histológica de las nefropatías .....	12
Trombosis, síndrome nefrótico y lupus .....	13
Objetivo del trabajo, Material y métodos .....	15
Gráficas (Individualización de los pacientes estudiados).....	16
Relación de biopsias renales .....	32
Resultados .....	33
Características de la evolución de pacientes .....	35
Tratamiento .....	38
Discusión .....	41
Pronóstico y mortalidad .....	43
Conclusiones .....	44
Bibliografía .....	45

INTRODUCCION :

El lupus eritematoso sistémico (L.E.S.) es una enfermedad común, de naturaleza crónica. Afecta la piel, los huesos, las membranas serosas (pleura, pericardio y peritoneo), el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, el cerebro e importantemente afecta los riñones. Frecuentemente se ha dicho -- que es una enfermedad "multisistémica" esto es, que puede afectar cualquier órgano o sistema de la economía.

El lupus es una enfermedad autoinmune, en la cual la complejidad del sistema inmune "se vuelve contra si" atacando al propio organismo. En esencia las reglas fundamentales de la protección biológica son violadas por razones desconocidas.

La enfermedad es variable en su presentación y sus manifestaciones durante el curso de la evolución; puede ser leve o severa y no existe hasta la actualidad terapéutica exitosa ciento por ciento en el manejo de dicha patología.

La etiología de la enfermedad es desconocida, postulándose varios factores entre los cuales destacan los tres siguientes : un aspecto genético, una preferencia sexual y una predisposición desconocida de adquirir la enfermedad. Uno de los principios en el diagnóstico de este padecimiento es la necesidad de excluir otras patologías que produzcan un cuadro similar. Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen en gran medida del órgano o sistema afectado.

Ha habido múltiples intentos de relacionar las observaciones biológicas básicas con los signos y síntomas con pobres resultados, esto permanece siendo el objetivo de estudio hasta la actualidad.

## HISTORIA :

El término "lupus" que en latín significa lobo, se ha atribuido a Roge-  
rius, un médico del siglo XIII, y al cual fué utilizado para describir las le-  
siones faciales erosivas del padecimiento haciendo reminiscencia a una mordedura  
de lobo.(1) El médico francés Cazenave en 1851, fué uno de los primeros en  
aplicar el término de Lupus Erythemateux. En 1845 von Hebra, un médico vie-  
nés usó el término "mariposa" para describir el eritema facial de la enferme-  
dad. Fué hasta 1872 cuando los médicos empiezan a reconocer el carácter si-  
métrico de la enfermedad denominándose entonces lupus eritematoso diseminado agu-  
do. Tres años después, la fiebre, la adenopatía y la artritis fueron reconoci-  
das como características ocasionales. William Osler describe en 1904, a dos -  
mujeres quienes desarrollaron falla renal dentro de los diez primeros meses --  
desde la aparición de eritema facial.(2)

En los años veintes y treinta, el lupus fué identificado como una en-  
tidad clínica distinta resultado del arduo trabajo de los patólogos de aque-  
lla época, los cuales describieron cambios mórbidos aceptables como caracteri-  
sticos del L.E.S. Un ejemplo de esto fué la endocarditis atípica no bacteriana  
descrita por Libman y Sacks en 1924, las lesiones renales en "asa de alambre"  
y otros hallazgos fueron descritos por primera ocasión en 1935 por George ---  
Baehr quien publicó una serie de 23 casos de autopsia (la mas grande de su ---  
tiempo, siendo además el primero en describir la sensibilidad solar que cono-  
cemos hasta nuestros días, denominando al lupus como una enfermedad de carácter-  
exantematoso agudo. Sin embargo, en 1936 Friedberg, Gross y Wallach hacen --  
diagnóstico de L.E.S. postmortem en pacientes sin afección a piel.

Klemperer, Pollack y Baehr implican a la colágena dentro de la patogenia  
de la enfermedad, al notar degeneración fibrinoide y alteraciones tinte-  
rias en el tejido conectivo derivándose de allí, el nombre que se ha porpe ----

tundo hasta nuestros días. En 1948 Hargraves y cols. describen "el fenómeno de la célula LE" en la médula ósea de pacientes con L.E.S., la prueba se adaptó más tarde a la sangre periférica, lo cual marcó una etapa dentro del campo de estudio del lupus, resultando de estas investigaciones el reconocimiento de otras anomalías tales como la hipergamaglobulinemia o la presencia de otras globulinas gamma como anticuerpos que reaccionaban contra componentes normales del organismo, los llamados autoanticuerpos. Friou en 1957 aplica la inmunofluorescencia al estudio de tales anticuerpos. Al mismo tiempo Dietcher, Holman y Kunkel junto con otros tres grupos describen los anticuerpos a DNA. En 1956 Tan y Kunkel descubren los anticuerpos anti-5m.(3)

El diagnóstico de L.E.S. ha llegado a ser mas común desde la descripción original de la enfermedad y de los subsiguientes hallazgos serológicos dentro de las alteraciones de laboratorio. El curso y la historia natural de L.E.S. ha sufrido muchas modificaciones. Las manifestaciones renales reconocidas como parte de este síndrome por sir William Osler, se consideraron poco severas hasta mediados de los años cuarenta. La sobrevida de los pacientes se prolongó predominantemente por la mejoría en el cuidado médico, la introducción de los antibióticos y de los esteroides, con este desarrollo la nefritis y la insuficiencia renal progresiva han emergido como factores comunes -- y frecuentemente dominantes en la morbimortalidad de los pacientes con L.E.S.

La evidencia clínica de participación renal se observa en aproximadamente 50 a 75% de estos pacientes, pero casi todos presentan cambios histológicos en las biopsias cuando se examinan por inmunofluorescencia y microscopía electrónica. El uso de la biopsia renal percutánea ha permitido su clasificación histológica, siendo la mas utilizada la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) (ver tablas I y II)

## TIPOS DE AFECCIÓN RENAL EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (Tabla I)

### Tipo I : RIÑONES NORMALES

Cambios no detectables por microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. (ML, IF, ME).

### Tipo II : Ito ; ALTERACIONES MINIMAS

No hay cambios a la microscopía de luz.

Depósitos de Ig y complemento en áreas mesangiales.

ME ; Depósitos electrodenso en el mesangio.

### IIb ; GLOMERULONEFRITIS MESANGIAL

Hiper celularidad focal o difusa, segmentaria o generalizada, confinada a mesangio (mas de 3 células por área mesangial, lejos del polo vascular, en cortes de 2 a 4 micras) y/o aumento de la matriz con ensanchamiento del tallo mesangial.

Por ME e IF ; depósitos de inmunoglobulinas y complemento (C) solo en el mesangio. Cambios tubulares, vasculares e intersticiales mínimos o ausentes.

### Tipo III : GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL O SEGMENTARIA

Además de los cambios mesangiales, menos del 50% de los glomerulos afectados con áreas focales o segmentarias de proliferación intra o extracapilar, necrosis, cariorrexis e infiltración leucocitaria afectando a las asas capilares.

Por ME e IF ; abundantes depósitos mesangiales y subendoteliales. Cambios tubulares o infiltración intersticial de tipo inflamatoria (linfocitos y células plasmáticas) generalmente focal y en forma más prominente alrededor de los glomerulos.

### Tipo IV : GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA

Cambios similares a los de la clase III, involucrando áreas glomerulares mayores y a mas del 50% de los glomerulos.

Depósitos subendoteliales abundantes correspondientes a "asas de anillo" vistas por el microscopio de luz.

La variante MEMBRANOPROLIFERATIVA DE LA GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA caracterizada por proliferación mesangial, extensiones mesangiales prominentes y circunferenciales con reduplicación de la membrana basal; apariencia glomerular lobular y cambios necróticos mínimos o ausentes.

### Tipo V : GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

Celularidad normal de los glomerulos.

Parades capilares difusas y uniformemente engrosadas.

ME e IF : numerosos depósitos subendoteliales a lo largo de la membrana basal glomerular, los depósitos también son comunes dentro de la membrana basal glomerular. En áreas mesangiales se observan proyecciones de material parecido a la membrana basal del glomerulo o espiculas entre los depósitos mesangiales. Depósitos subendoteliales mínimos o ausentes, localizadas cerca del mesangio. Cambios tubulares o intersticiales menos pronunciados que en las clases III y IV.



(Tabla II.)

CLASIFICACION MORFOLOGICA MODIFICADA  
DE LA NEFROPATIA LUPICA.  
 (Organización Mundial de la Salud)

---

- I. GLOMERULOS NORMALES
- A) Normal por todas las técnicas.
  - B) Normal por microscopia de luz (ML), pero depósitos a la microscopia electrónica (ME) o inmunofluorescencia (IF).
- II. ALTERACIONES MESANGIALES PURAS (Mesangiopatía)
- A) Hiper celularidad mesangial leve (+) y/o engrosamiento del mesangio.
  - B) Hiper celularidad moderada (++)
- III. GLOMERULONEFRITIS FOCAL Y SEGMENTARIA (Asociada con leve a moderada afección mesangial)
- A) Lesiones necrosantes "activas"
  - B) Lesiones esclerosantes y "activas"
  - C) Lesiones esclerosantes
- IV. GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA (Mesangial severa, -- proliferación mesangio-capilar o endocapilar y/o extensos depósitos subendoteliales)
- A) Sin lesiones segmentarias
  - B) Con lesiones necrosantes "activas"
  - C) Con lesiones esclerosantes y "activas"
  - D) Con lesiones esclerosantes
- V. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA DIFUSA
- A) Glomerulonefritis membranosa Pura
  - B) Asociadas a lesiones de la clase II (a ó b)
  - C) Asociadas a lesiones de la clase III (a - c)\*
  - D) Asociadas a lesiones de la clase IV (a - d) \*
- VI. GLOMERULONEFRITIS ESCLEROSANTE AVANZADA

---

Alternativamente, estas dos subcategorías pueden ser clasificados dentro de la categoría IV. Glomerulonefritis Difusa.

En este grupo, la glomerulonefritis membranosa correspondió al 15% de la totalidad de los pacientes analizados, sin embargo su frecuencia ha oscilado desde 7% en las series de Donadio, Pollack y Decker, 9% en la serie de Méry y cols., 12% en el grupo de pacientes de Kant y Leo, 16% en el estudio de Stricker, mientras que Baldwin la encuentra en 27%. Esta discrepancia probablemente esté en relación con la selección de pacientes y a las diferentes interpretaciones de las biopsias renales usadas para realizar el diagnóstico morfológico de la nefropatía membranosa. (6)

En nuestra serie de biopsias de pacientes consecutivos realizadas en el periodo de 1975 a 1979, con o sin manifestaciones de enfermedad renal es de 9%. (7)

#### ETIOPATOGENIA DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA EN L.E.S.:

La nefropatía membranosa del L.E.S. es difícil de diferenciar de la glomerulonefritis membranosa idiopática, sin embargo algunos autores postulan que existen estructuras retículo-tubulares específicas de la nefropatía membranosa del lupus considerándolas como marcadores útiles en la diferenciación de la glomerulonefritis membranosa idiopática, mientras que otros autores niegan tal aseveración considerándolas como partículas virales. (8,9)

Algunos estudios han sugerido que la inmunopatología de la glomerulonefritis V es diferente de los otros tipos (10,11,12), lo cual pudiera explicar la posible estabilidad evolutiva desde el punto de vista morfológico de la nefropatía membranosa, dado que las transiciones a formas más severas han sido reportadas en raras ocasiones.

El rol patogénico de anticuerpos dirigidos contra constituyentes citoplasmáticos ha sido entendido en las dos últimas décadas. La inflamación principalmente en la glomerulonefritis proliferativa difusa resulta del daño mediado por el sistema monocito-neutrófilo y complemento como consecuencia -

del depósito de anticuerpos citoplasmáticos y nucleares en el tejido, así como por complejos inmunes circulantes o formados "in situ". Los rasgos genéticos concomitantemente con anomalías adquiridas del sistema inmune favorecen la producción de esta influencia flogística. Se ha considerado que estos factores propician los mecanismos por los cuales ocurre la nefropatía, a través de los diversos factores moduladores y modificadores que finalmente -- activan mediadores de la inflamación productores de la nefropatía. Entre los principales factores que intervienen destaca ;

- 1.-Anticuerpos a DNA nativo.(características nefritogónicas) (13,14,15,16 17,18).
- 2.-Anticuerpos a DNA de cadena única, Ro, La y otros sistemas de antígenos (19,20).
- 3.-Complejos inmunes circulantes y fijos. (21)
- 4.-Efectos moduladores del sistema reticuloendotelial. (22)
- 5.-Mediadores de daño, incluyendo complemento (23), neutrófilos, monocitos, y sistema fibrinolítico y de la coagulación. (5a,24,25,26,27,28, y 29)

La ausencia de nefritis lúpica en algunos pacientes con anticuerpos anti-DNA circulantes y la ocurrencia de diferentes formas histológicas de nefropatía lúpica sugiere que otros factores además de los complejos solubles -- circulantes de DNA- anti-DNA pueden operar en la patogénesis de la lesión renal. La calidad de los anticuerpos a DNA, esto es, su capacidad para fijar-complemento o su capacidad para precipitar con el antígeno, puede determinar la ocurrencia de las características histológicas de la lesión renal.(30) Esta característica puede ser importante y una observación reciente por --- Friend y cols.(11) demostraron que pacientes con nefropatía membranosa del -- lupus produjeron menor cantidad de anticuerpos anti-DNA y/o solamente anti--

cuerpos no precipitables, en comparación con los que tuvieron glomerulonefritis proliferativa difusa o lupus activo sin nefritis. Estos hallazgos sugieren una tasa baja en la formación de complejos antígeno-anticuerpo principalmente contra DNA nativo y A-DNA no precipitable, los cuales pueden ser necesarios para el desarrollo de la lesión membranosa. (6,31)

Los anticuerpos A-DNA no precipitables son menos eficientes en fijar complemento y posiblemente en la eliminación inmune antigénica. La glomerulonefritis membranosa puede ser una consecuencia de la persistencia de complejos de DNA en la circulación con anticuerpos no precipitables, con infiltración de la pared capilar glomerular de dichos complejos conduciendo al engrosamiento de la membrana sin un proceso inflamatorio significativo. Por otra parte dado que con frecuencia se encuentra DNA libre circulante en los pacientes con L.E.S. y el riñón de los pacientes con glomerulonefritis membranosa tiene una alta afinidad por dicho DNA, la lesión puede resultar de la formación localizada de complejos conteniendo DNA y anticuerpos anti-DNA no precipitable. En conclusión, la formación de complejos con DNA nativo y A-DNA no precipitable dentro de la circulación o "in situ" bien pudieran ser esenciales para el desarrollo de dicha nefropatía.

#### CUADRO CLINICO :

Las características clínicas de la nefropatía membranosa han sido poco detalladas considerándose que los pacientes con esta forma de alteración renal cursan con proteinuria manifestada como síndrome nefrótico inicial o presentarlo durante la evolución de la enfermedad, pudiendo o no presentarse hematuria. La evidencia serológica de la enfermedad puede estar ausente, si está ausente en forma significativa la actividad extrarrenal del padecimiento. Los niveles de C3 son normales y se ha encontrado una ausencia de anticuerpos A-DNA nativo en aquellos pacientes al momento en que las alteraciones renales

son detectadas y la biopsia renal es realizada. Sin embargo, otros pacientes cursan con hematuria, niveles bajos de C3 sérico y títulos altos de A-DNA.

El pronóstico puede ser variable; pero usualmente bueno, notándose in suficiencia renal lentamente progresiva en algunos pacientes con síndrome nefrótico persistente en un intervalo de aproximadamente 10 años, con progresión a falla renal severa después de catorce años de la primera biopsia.

Estudios mas detallados realizados por Baldwin y cols. en 1977 (32)-- proponen que mas de la mitad de los casos de pacientes con glomerulonefritis-membranosa del lupus ocurren durante el primer año de la enfermedad de base. Todos los pacientes manifiestan dicha nefropatía con proteinuria inicial con raras excepciones; el síndrome nefrótico se ha encontrado en el 50% de los casos y eventualmente en cuatro quintas partes de los pacientes, al inicio de la enfermedad renal. La hematuria se reporta en 50% y ocasionalmente se documenta hipertensión arterial e insuficiencia renal leve al principio de la nefropatía. Asimismo se reporta remisión del síndrome nefrótico en una tercera parte de los pacientes aunque con recaídas frecuentes. En los casos donde el síndrome nefrótico es persistente se desarrolla insuficiencia renal lentamente progresiva, sin deterioro de la falla renal durante los períodos de remisión. Raras veces ocurre transición a otro tipo de nefropatía aunque algunos autores consideran que es mas frecuente de lo que se había pensado.-- Corca de 75-85% de los pacientes pueden sobrevivir por cinco años; la falla renal ocurre raras veces; este relativo curso favorable parece ocurrir independientemente del tratamiento usado.(5) El tratamiento de este tipo de nefropatía no está claramente definido proponiéndose esquemas de esteroides a dosis no mayores de 30 a 45 mgs de prednisona o sus equivalentes/día, por algunos autores, mientras que otros no recomiendan terapéutica específica, sin justificación probada para el uso de drogas citotóxicas.

Appel y cols.(45) enfatizan que el pronóstico a largo plazo para la glomerulo nefritis membranosa es menos favorable de lo que originalmente se había sugerido. La mortalidad ha sido caracterizada hasta del 30% a cinco años.(5,32)

FACTORES PRONOSTICOS EN LA NEFROPATIA DEL L.E.S. (33,33A)

GENERAL :

Edad  
Sexo  
Raza

DATOS CLINICOS (L.E.S.)

Duración de L.E.S.  
Tipo de anticuerpos producidos  
Organos y sistemas afectados  
Severidad de los episodios agudos  
Tratamiento previo

RENAL :

Duración de la afección renal  
Tipo de reacción histológica  
Presión sanguínea  
Función renal

HISTOLOGIA RENAL :

"Actividad" y severidad  
Esclerosis  
Sitios de depósitos  
Trombosis

INMUNOLOGICOS Y COAGULACION :

Anticuerpos anti-DNA (doble cadena)  
Complejos Inmunes circulantes  
Complemento  
Anticoagulante circulante  
Plaquetas  
Alteración en la fibrinólisis.

---

## TRANSFORMACION HISTOLOGICA DE LAS NEFROPATIAS :

Estudios encaminados a evaluar el curso de la nefropatía lúpica mediante biopsias repetidas han revelado un complejo patrón de transiciones de una clase histológica a otra. Estas transiciones ocurren en todas las clases sin que este evento sea raro ni unidireccional. Las características clínicas, de laboratorio e histológicas son de valor limitado excepto para la edad al momento de la biopsia inicial en predecir la evolución patológica. Aunque en general se piensa que las transiciones entre las diversas clases de nefropatía lúpica son raras, el incremento en la experiencia basada en biopsias repetidas ha mostrado que tales transiciones ocurren con frecuencia variable. (32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). El significado de esas transiciones y sus implicaciones para el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad y su terapéutica no son claramente entendidas. Diferentes criterios para la clasificación patológica, las actitudes terapéuticas cambiantes en el manejo del lupus y el pequeño número de pacientes a quienes se les realiza biopsias repetidas se combinan haciendo más difícil la apreciación del verdadero panorama y rango de estas transformaciones.

Las transformaciones de clase II (no inflamatoria) o III (inflamatoria) a lesiones más activas y severas han sido frecuentemente descritas (32, 34, 36, 41). La transición de las clases II, III y IV a membranosa ha sido reportada con poca frecuencia. Lentz y cols. (42) ha sugerido que un cambio en la respuesta del anticuerpo al DNA nativo, de tener una característica muy -- precipitable a no precipitable puede favorecer una transformación membranosa. Baldwin y cols. (32) reportaron en 1977, 4 casos que fueron inicialmente: 1 -- (IIb), otro (III) y 2 (IV), que se transformaron a tipo V. Lee (34) recientemente reporta una incidencia mayor que la reportada en series anteriores, 10 pacientes; 1 (IIb), 4 (III) y 5 (IV) en biopsias previas, cambiaron a tipo V.

Esta alta incidencia puede deberse en parte a la amplitud del concepto histológico de nefropatía membranosa prevalente hasta la actualidad. La contribución de la terapia esteroidea o con agentes citotóxicos no puede ser involucrada en ésta transformación, tal como se ha especulado por Haysett y cols. - (43) quienes han descrito apariencia membranosa en biopsias de pacientes con Glomerulonefritis tipo IV posterior a remisión con esteroides e inmunosupresores del tipo de la azatioprina, especulando que los cambios en la localización de los depósitos inmunes pudieran reflejar disminución en la producción de anticuerpos y el consecuente exceso de antígenos con la formación de complejos circulantes solubles.

Más escasos aún han sido los reportes sobre las transformaciones histológicas de glomerulonefritis membranosa del lupus a otras formas: Donadio - (6), Dettoni (31), Baldwin (32), Mahajan (36) y Garin (44) han descrito un paciente cada uno con transformación a glomerulonefritis proliferativa difusa. Appel (4) reportó a dos pacientes con transformación a clase III y uno a clase IV. Leo y cols. (34) encuentran un viraje a glomerulonefritis III y dos a tipo IV. Decker (46) no encuentra ninguna modificación a otro tipo de nefropatía.

#### TROMBOSIS, SÍNDROME NEFROTICO Y LUPUS :

Appel y cols. (47) reportaron 4 casos de L.E.S. cuya biopsia renal correspondió a glomerulonefritis membranosa, los cuales cursaron con trombosis de vena renal como complicación secundaria al síndrome nefrótico presente en cada uno de ellos. Dos de los cuatro pacientes presentaron concomitantemente tromboembolia pulmonar manifestada como pleuritis.

En la actualidad se conocen tres mecanismos básicos implícitos en la patogénesis de los fenómenos trombóticos: Un estado de hipercoagulabilidad presente en los pacientes con síndrome nefrótico, un proceso inflamatorio en



las paredes de los vasos y un factor mecánico local.

El estado de hipercoagulabilidad comunmente se debe a los siguientes mecanismos; Incremento en el número de las plaquetas, activación del factor Hageman, aceleración en la generación de tromboplastina y una disminución en la cantidad o en la actividad de la antitrombina III.

Mintz y cols. (48) encuentran una frecuencia de 27% para trombosis-- de vena renal en pacientes con L.E.S. y síndrome nefrótico, similar al 22% - reportado en otras series; por consiguiente parece razonable sospechar que - independientemente de la etiología, esta condición renal es acompañada de -- trombosis de vena renal en uno de cada cuatro o cinco pacientes. Por otra - parte, en ese mismo estudio reporta una frecuencia de 60% para trombosis de vena renal o trombosis de vena cava inferior en pacientes con tromboflebitis en otros sitios, o sea mas del doble en relación a la frecuencia encontrada en pacientes con síndrome nefrótico, considerándose a estos dos últimos grupos de pacientes, los de mayor riesgo de presentar fenómenos trombóticos a - nivel de las venas cava, renal y/o pulmonar.

**OBJETIVO :**

En base a que aún no están claramente definidos ni el pronóstico ni el tratamiento de la nefritis membranosa en lupus y los datos reportados en la literatura hasta la actualidad son escasos y muy variables, se planeó este estudio con el objeto de revisar nuestra experiencia en un intento de definir el curso clínico, el pronóstico y la respuesta a la terapéutica de estos pacientes.

**MATERIAL Y METODOS :**

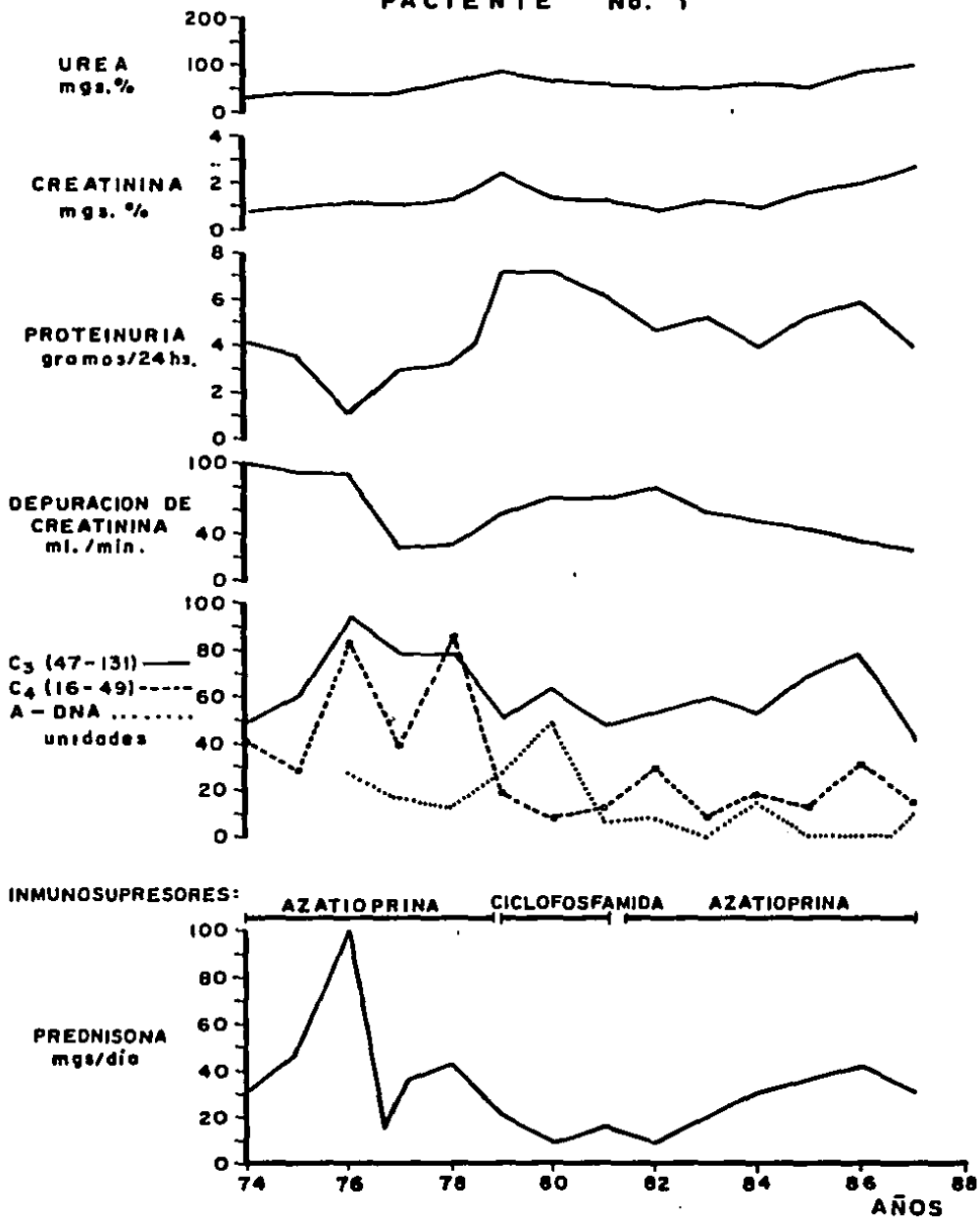
En el período 1970 a 1986 se identificaron 16 pacientes con nefropatía membranosa dentro de la población de enfermos con lupus eritematoso sistémico en el Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

Todos tenían más de 4 criterios de diagnóstico de la Asociación Americana de Reumatología, (A.R.A.).

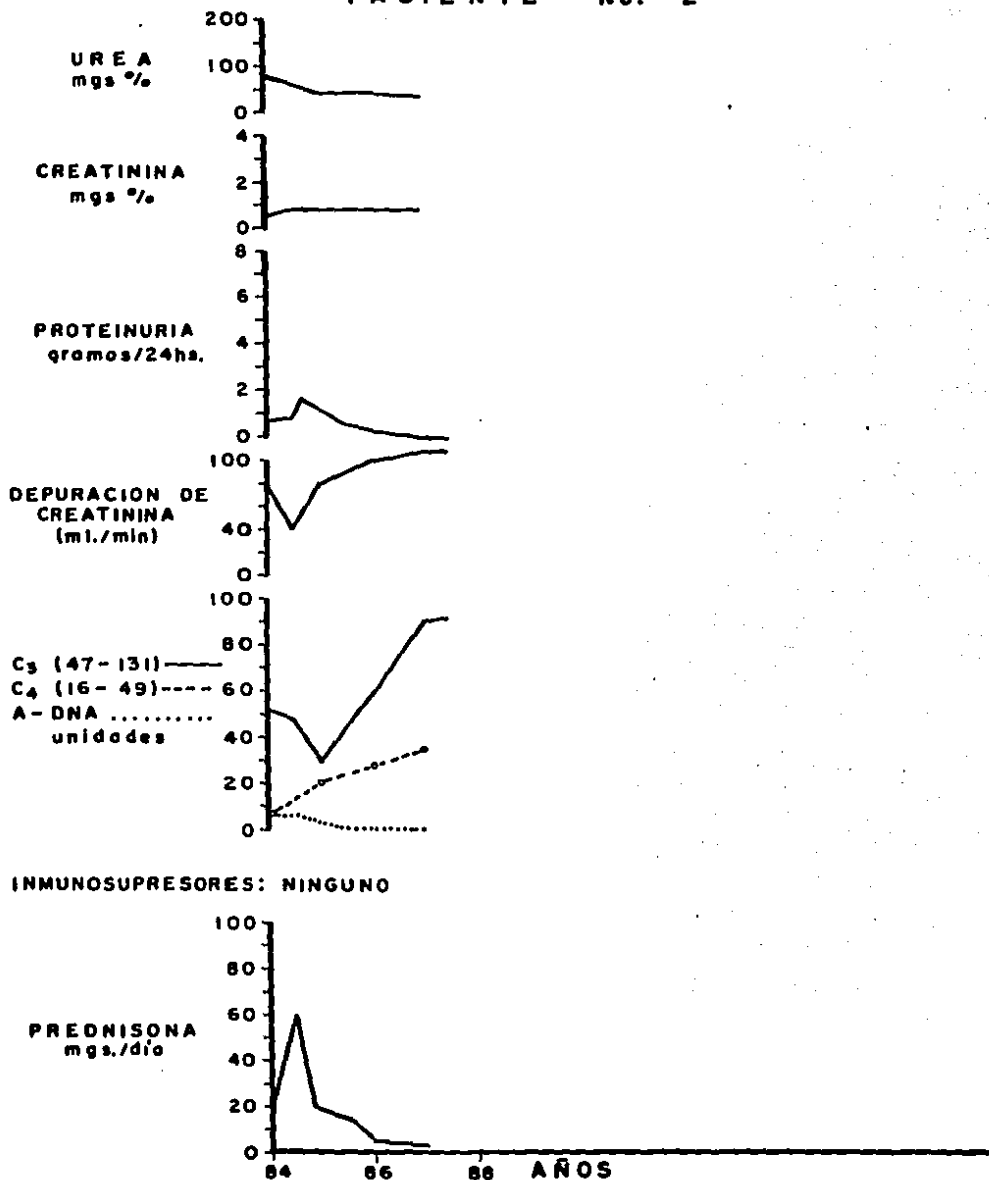
El diagnóstico histológico se estableció mediante biopsia renal percutánea revisándose las laminillas por el mismo Patólogo empleando para ello la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.).

Se diseñó una hoja de vaciamiento de datos anotándose edad y sexo -- del paciente, criterios de la A.R.A. para L.E.S., fecha de inicio del L.E.S. y de las manifestaciones renales, lapso de seguimiento, características de presentación y evolución de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la nefropatía, actividad del L.E.S. durante la evolución, incluyendo niveles séricos de complemento y anti-DNA; número y características de las biopsias renales por paciente, uso de esteroides e inmunosupresores, función renal actual, número de episodios trombóticos y causa de fallecimiento.

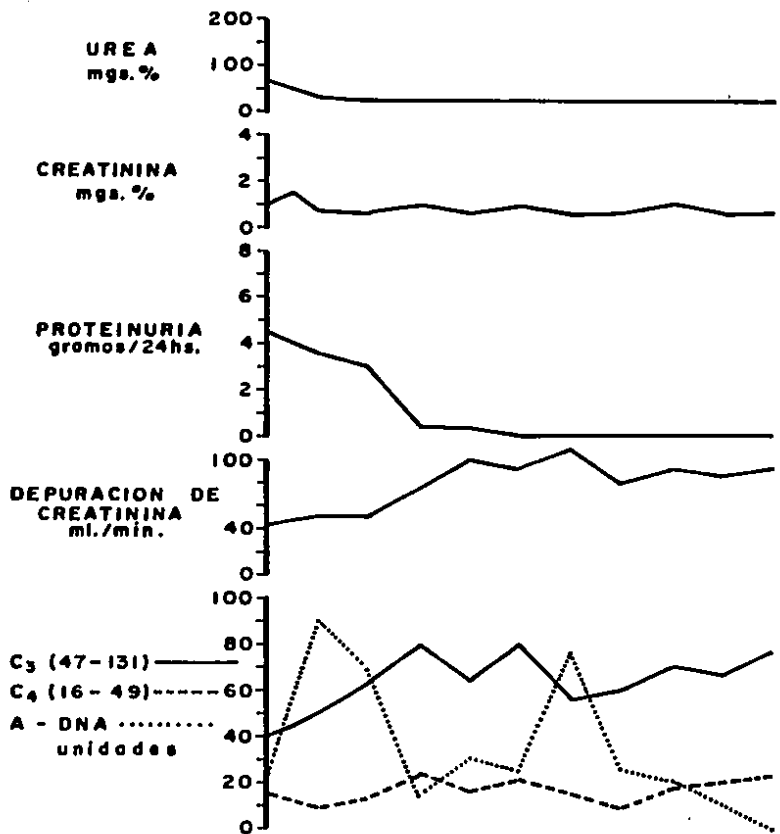
PACIENTE No. 1



PACIENTE No. 2

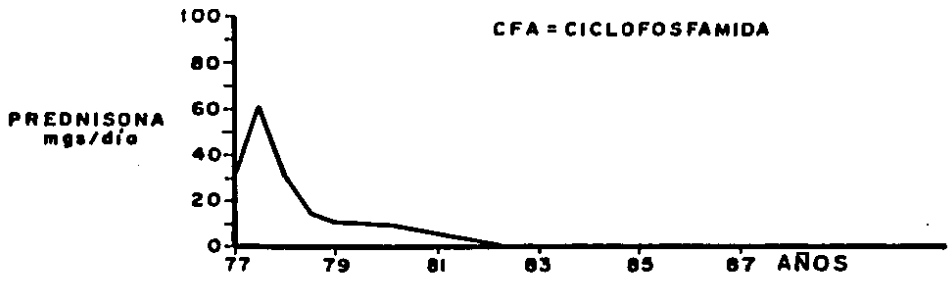


PACIENTE No. 3

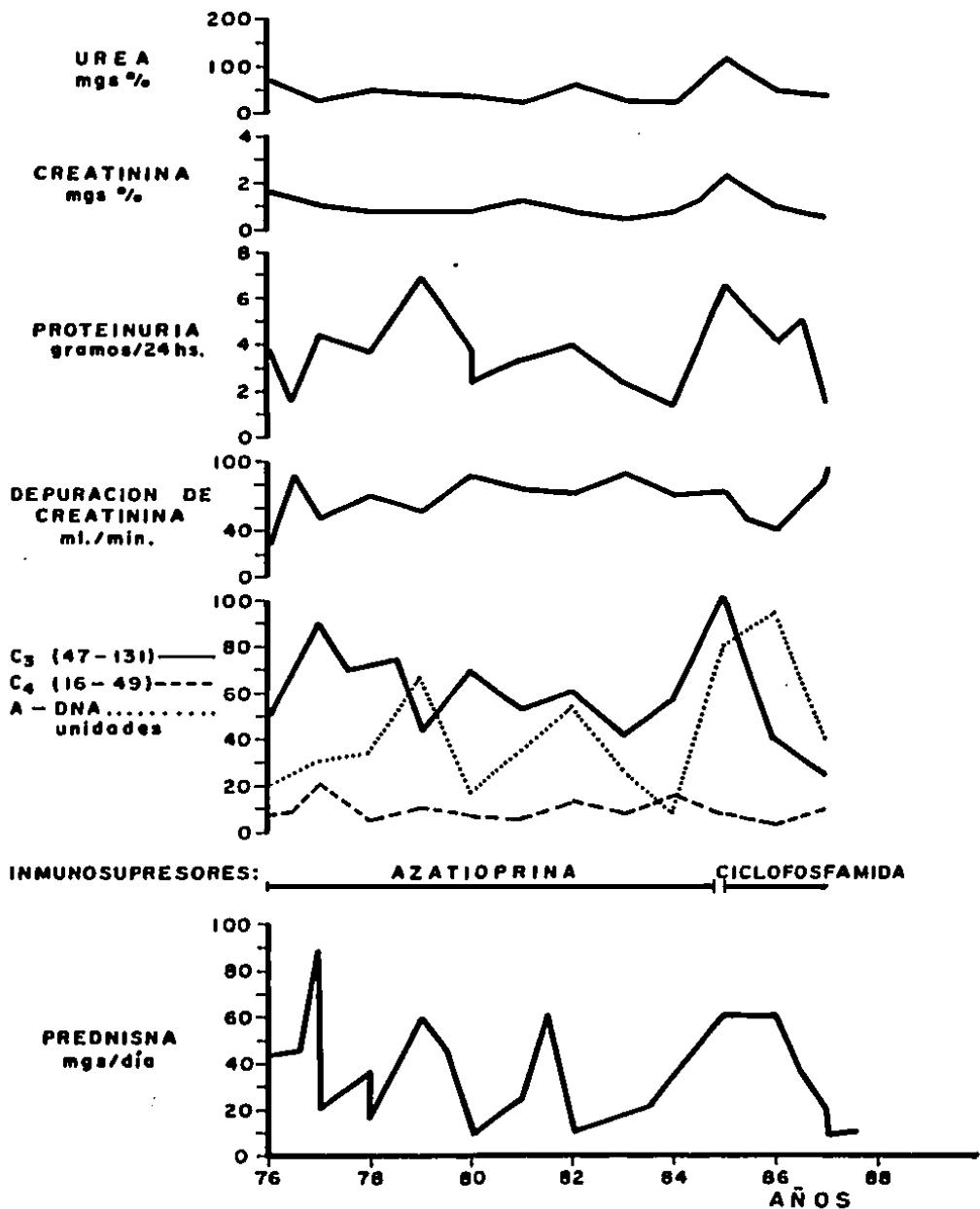


INMUNOSUPRESORES: CFA — AZATIOPRINA

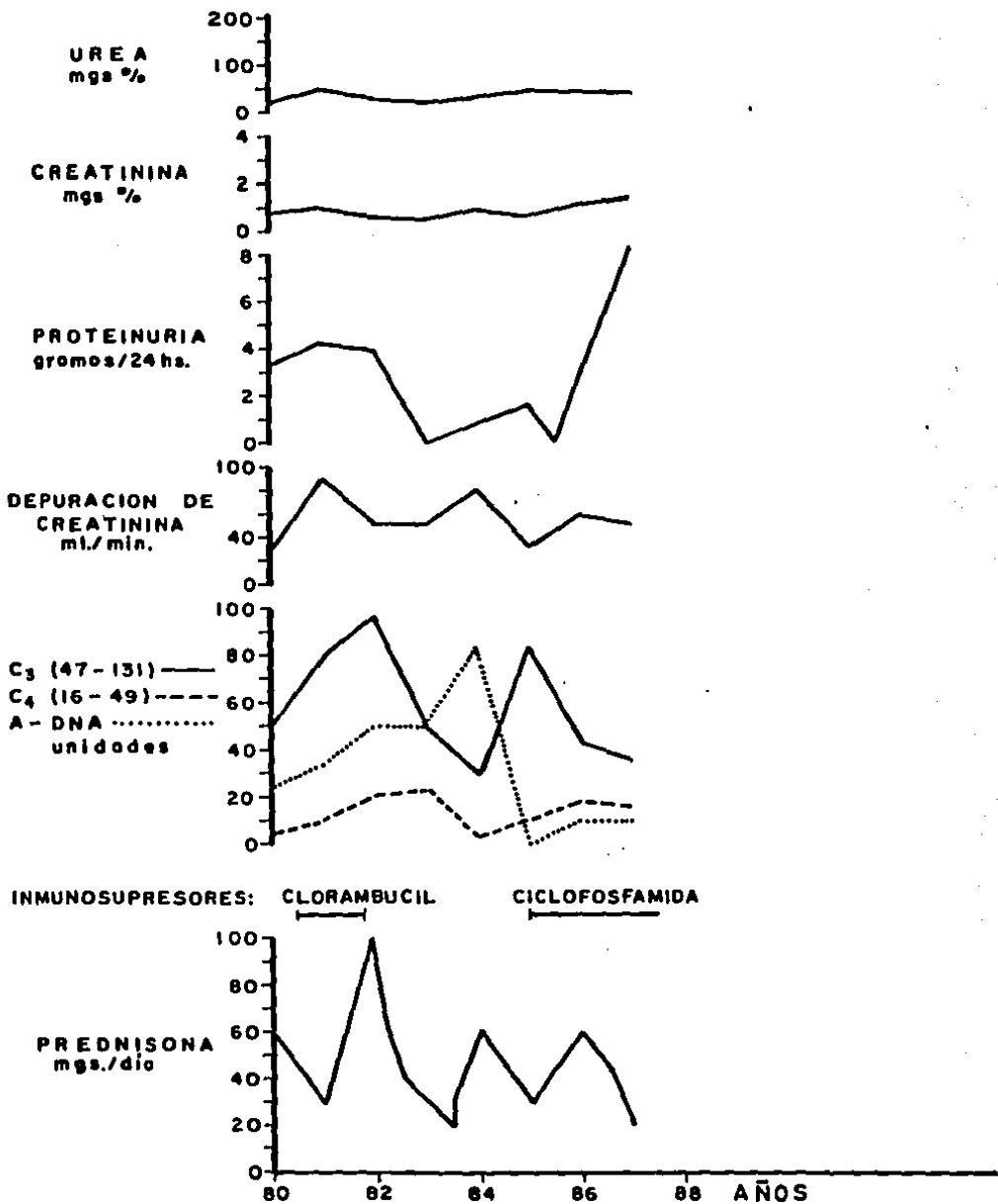
CFA = CICLOFOSFAMIDA



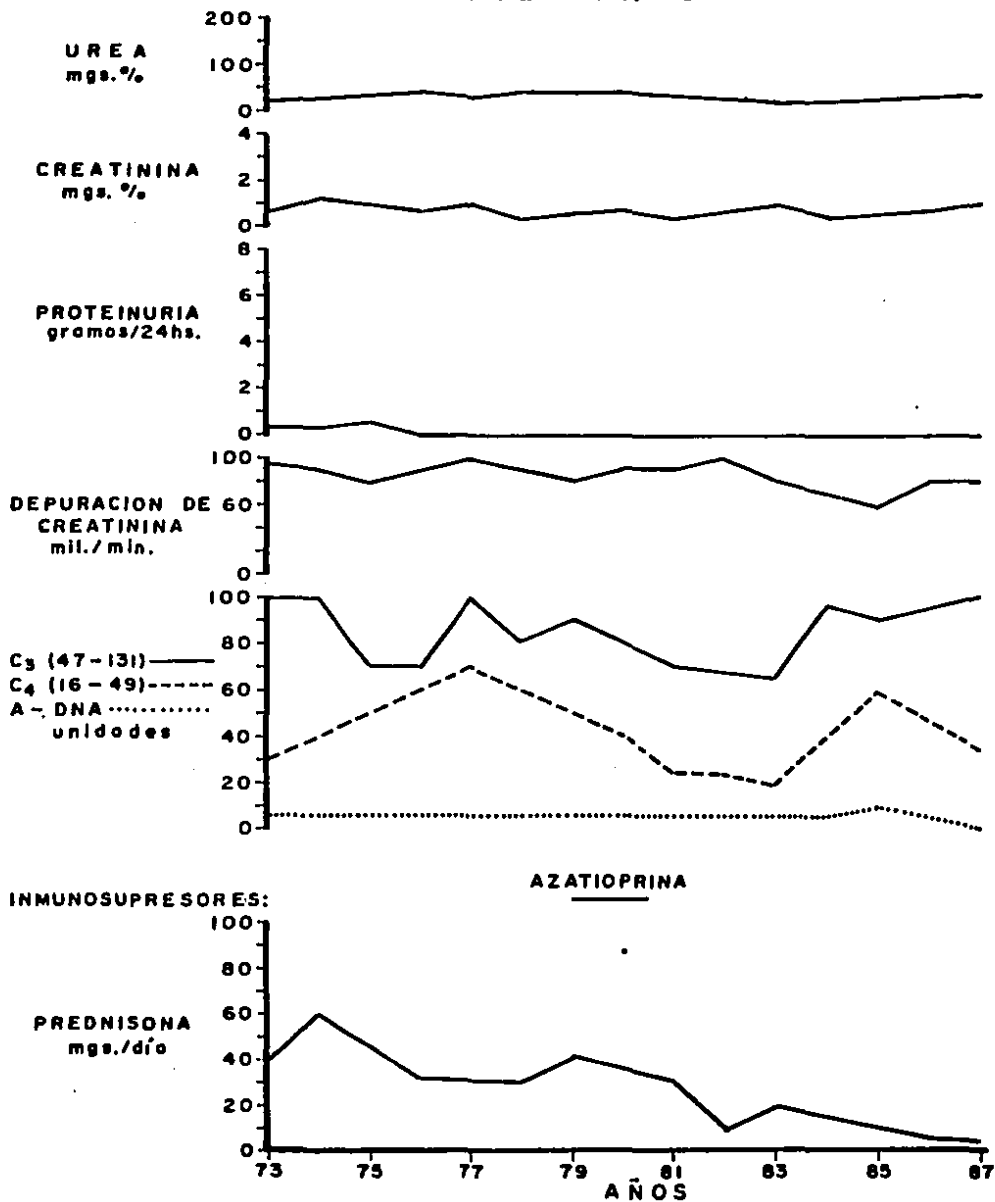
PACIENTE No. 4



PACIENTE No. 5

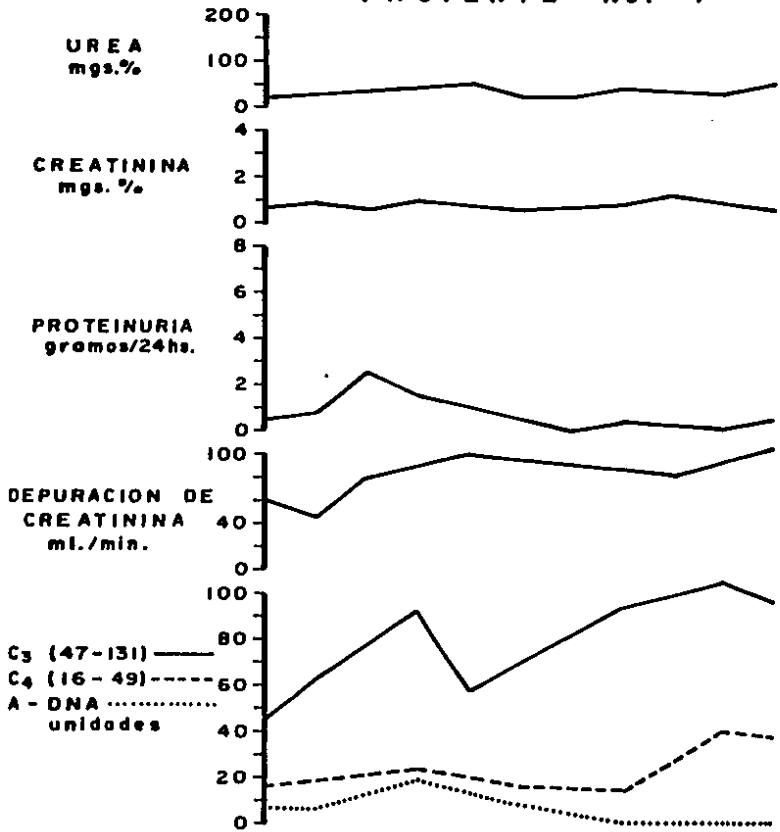


## PACIENTE No. 6

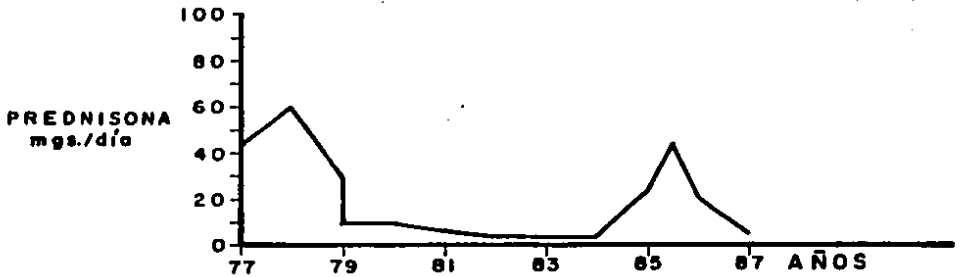




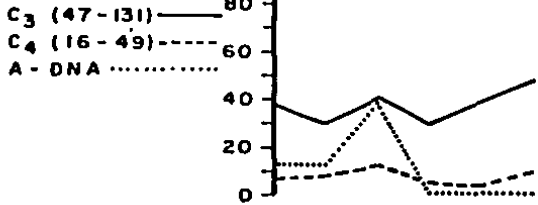
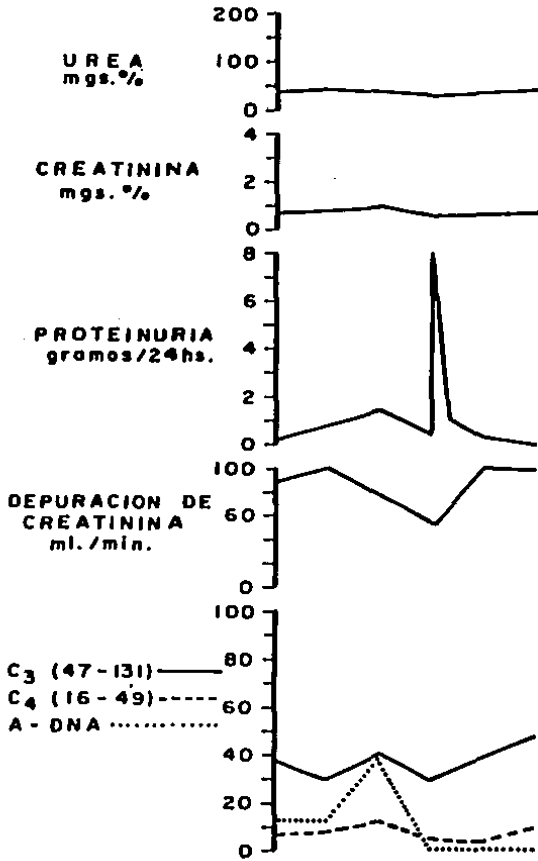
PACIENTE No. 7



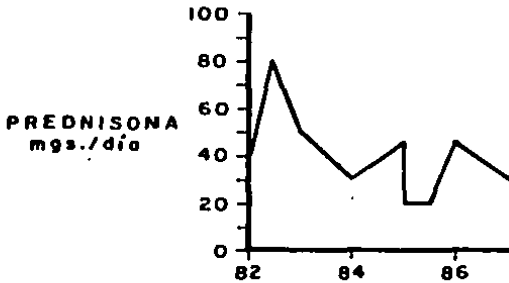
INMUNOSUPRESORES: AZATIOPRINA



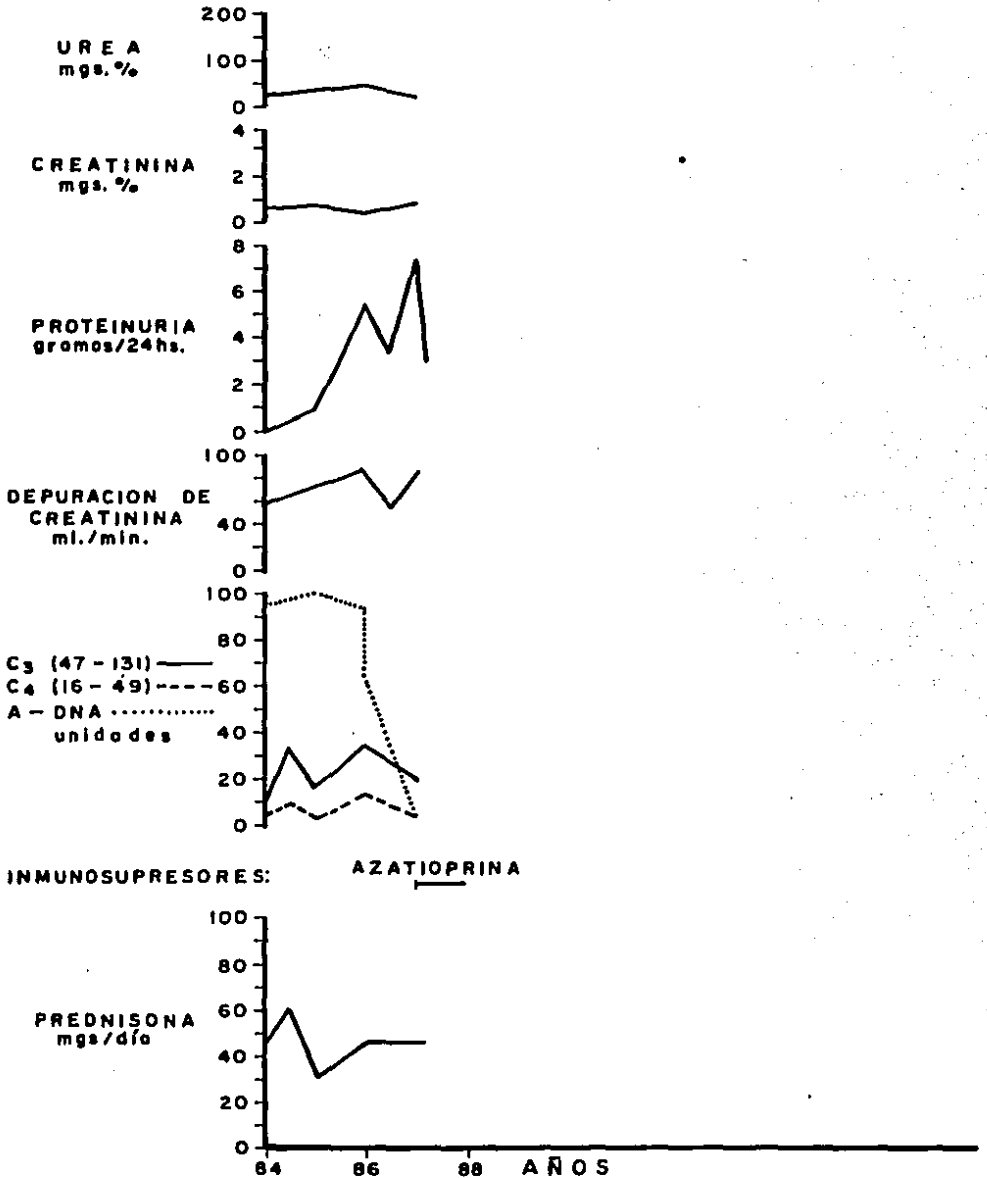
PACIENTE No. 8



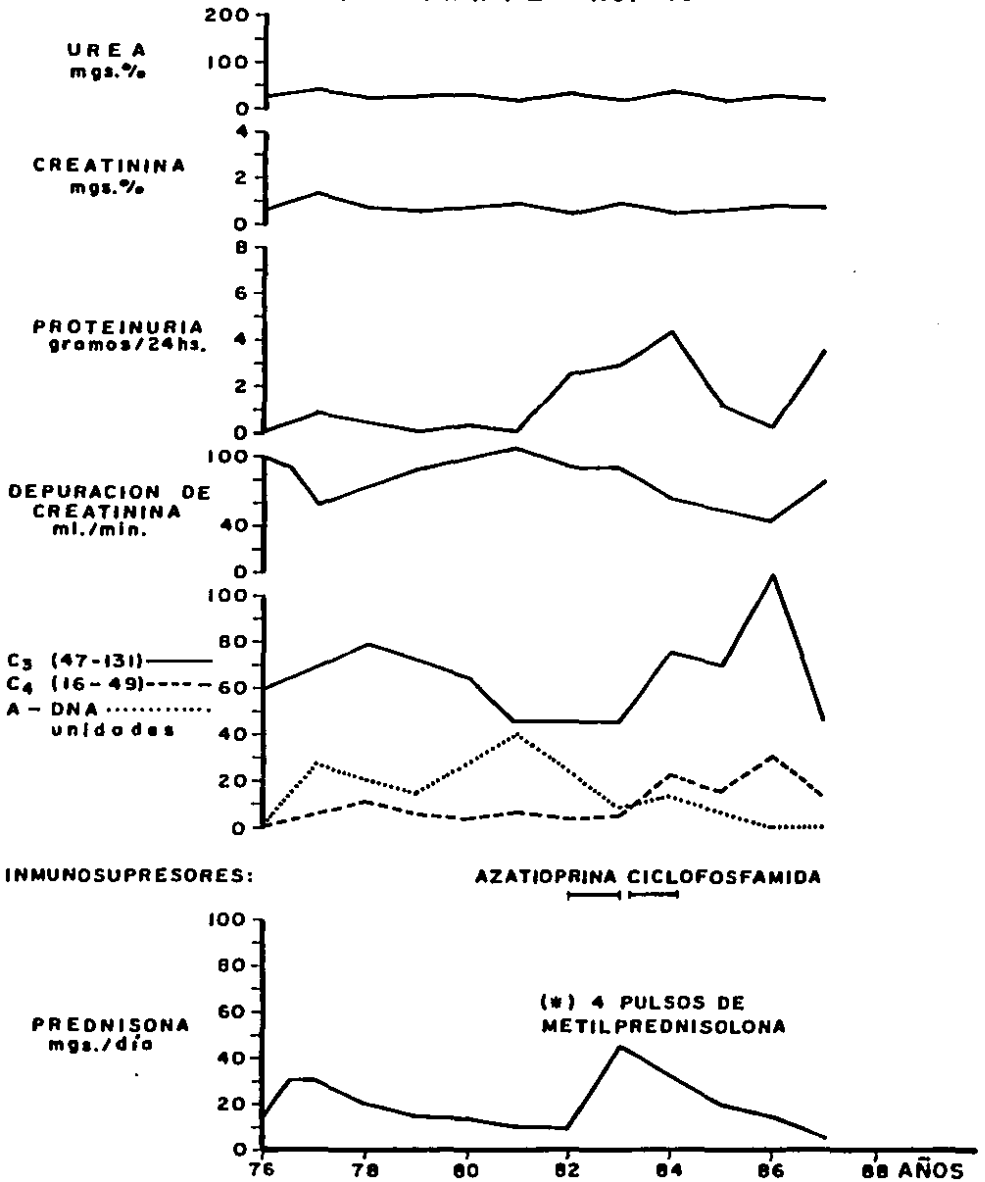
INMUNOSUPRESORES: AZATIOPRINA



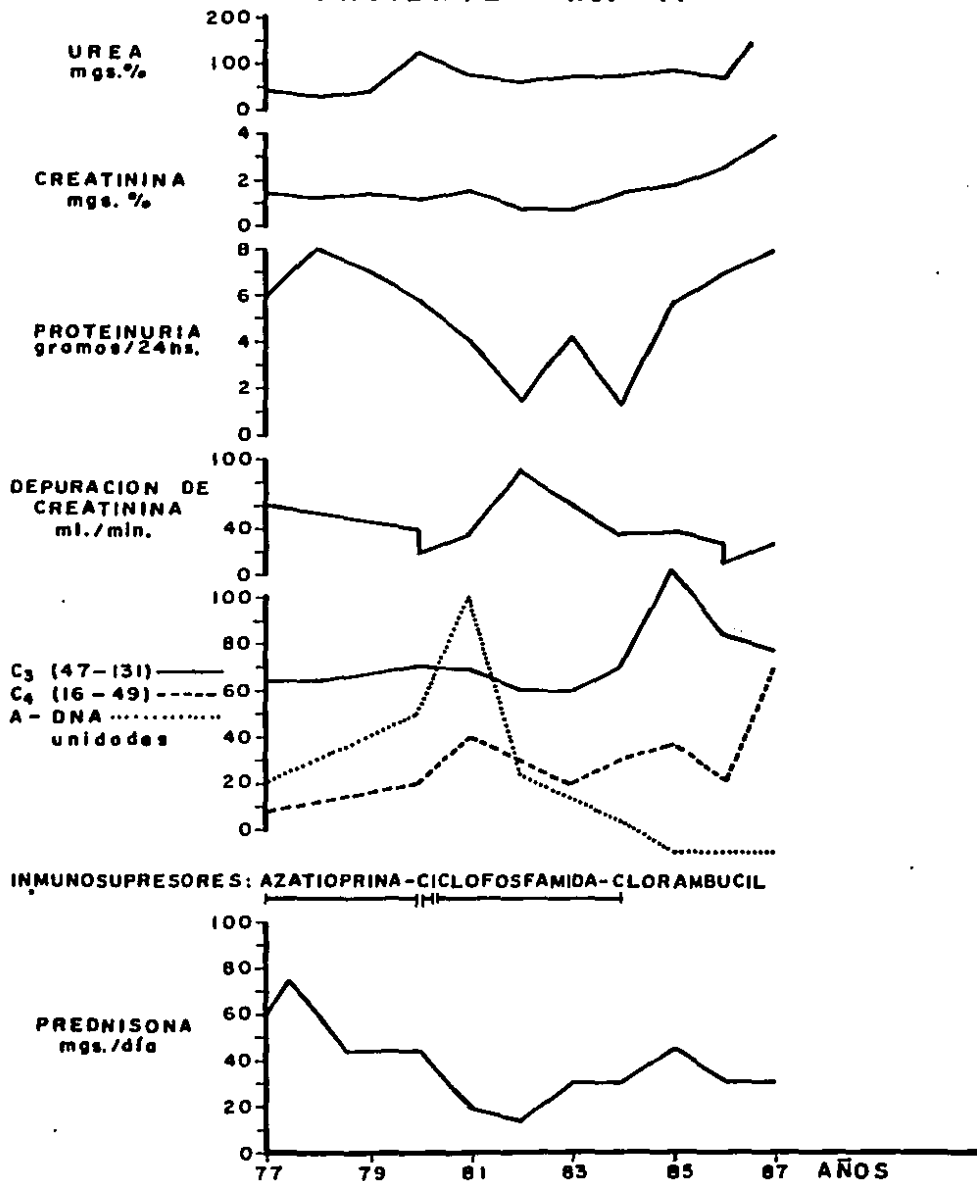
PACIENTE No. 9



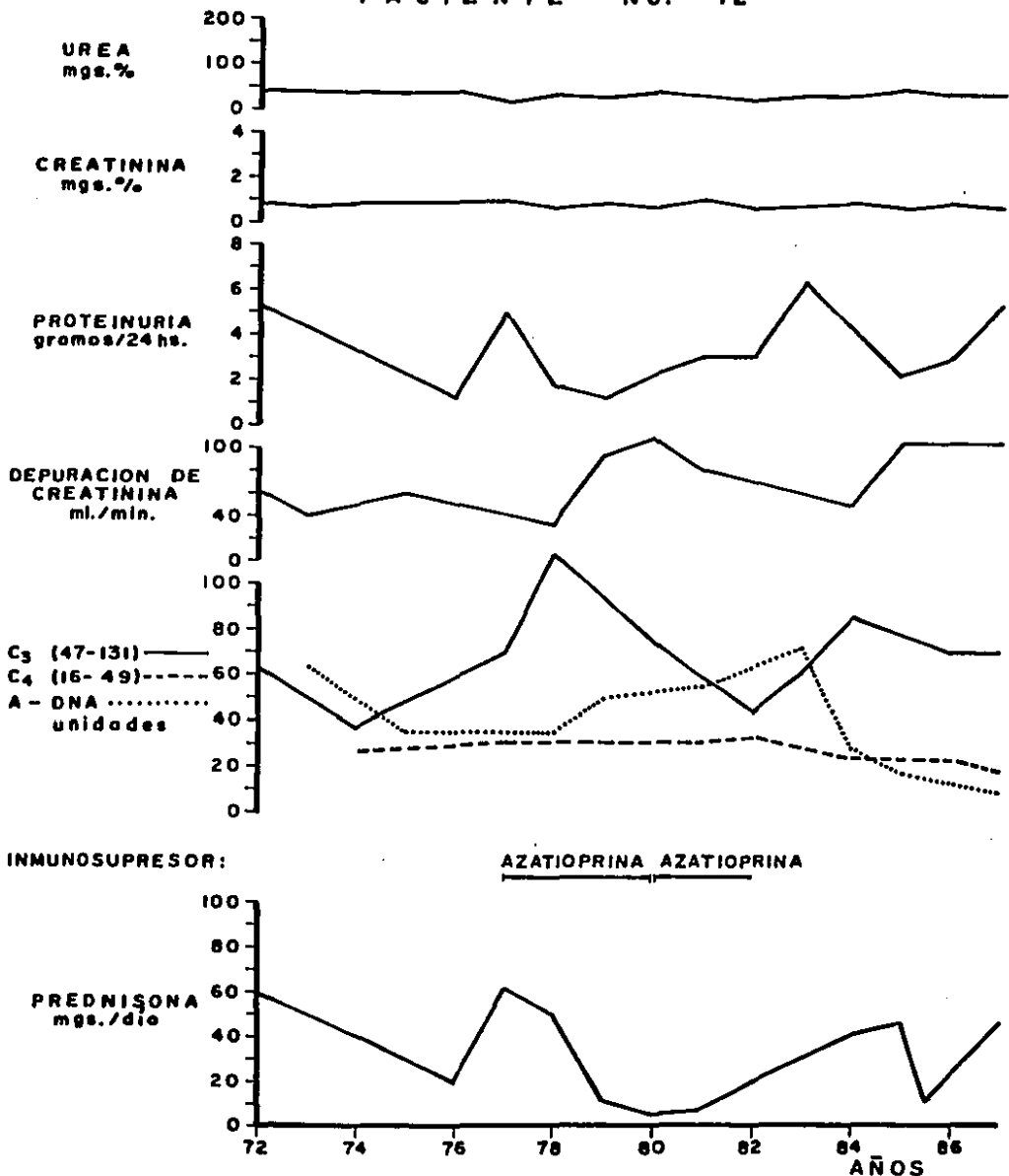
PACIENTE No. 10



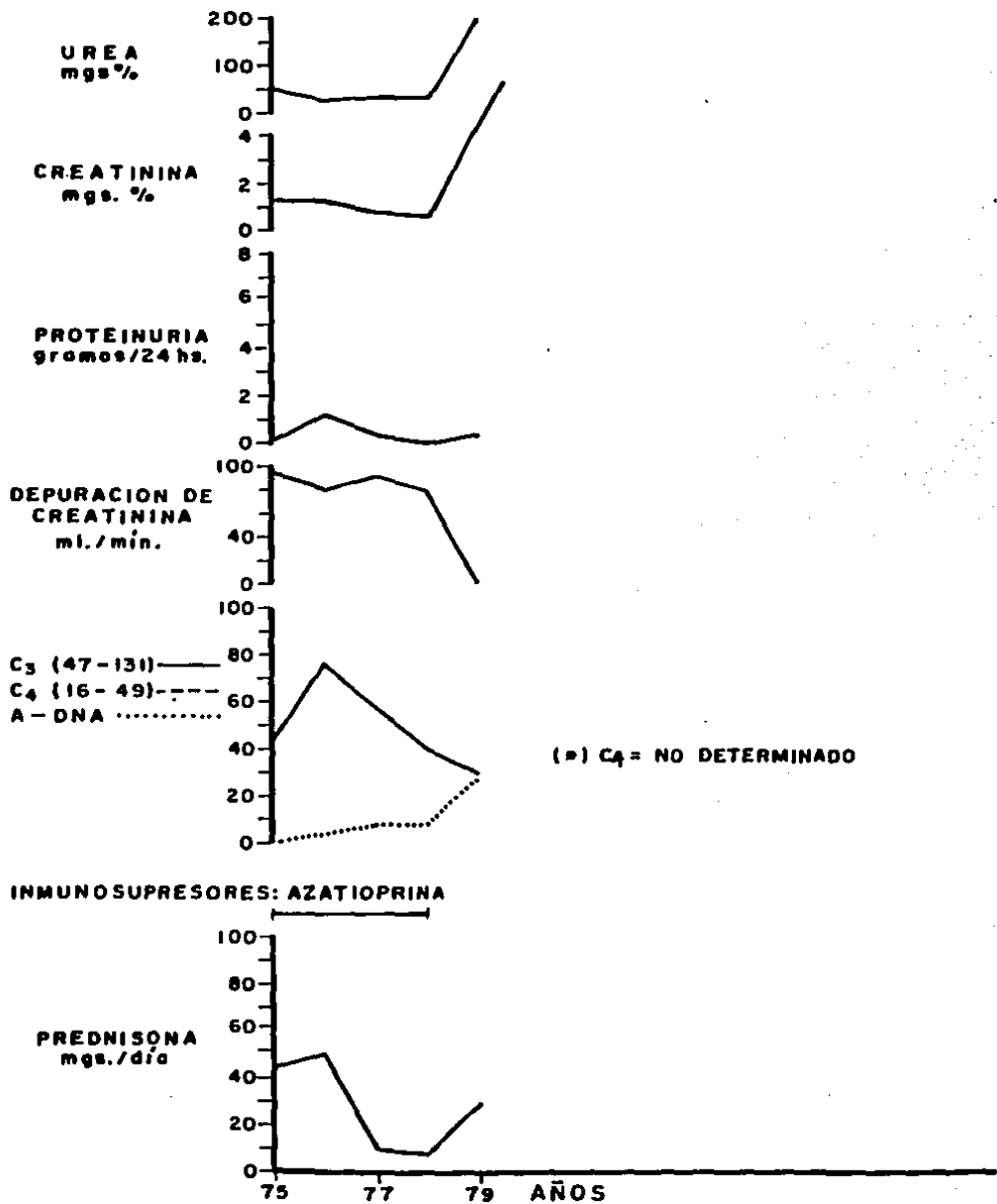
**PACIENTE No. 11**



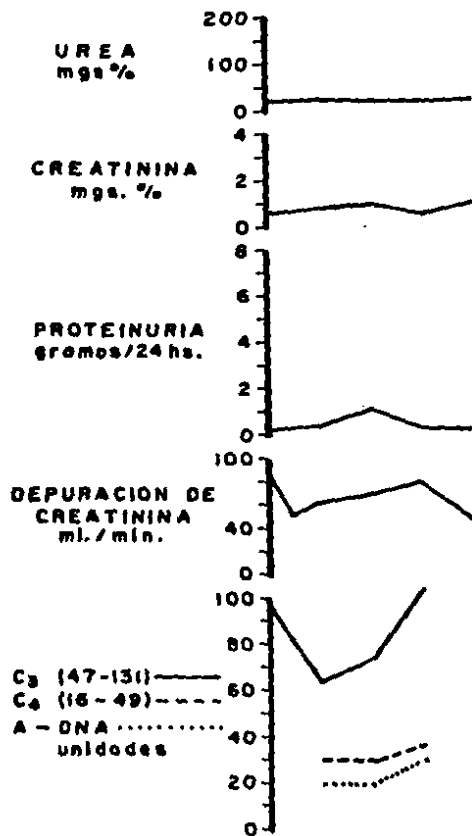
PACIENTE No. 12



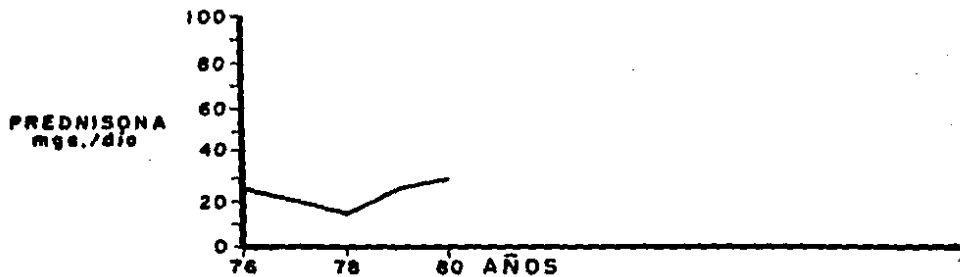
**PACIENTE No. 13 (FALLECIDO)**



FACIENTE No. 14 (FALLECIDO)



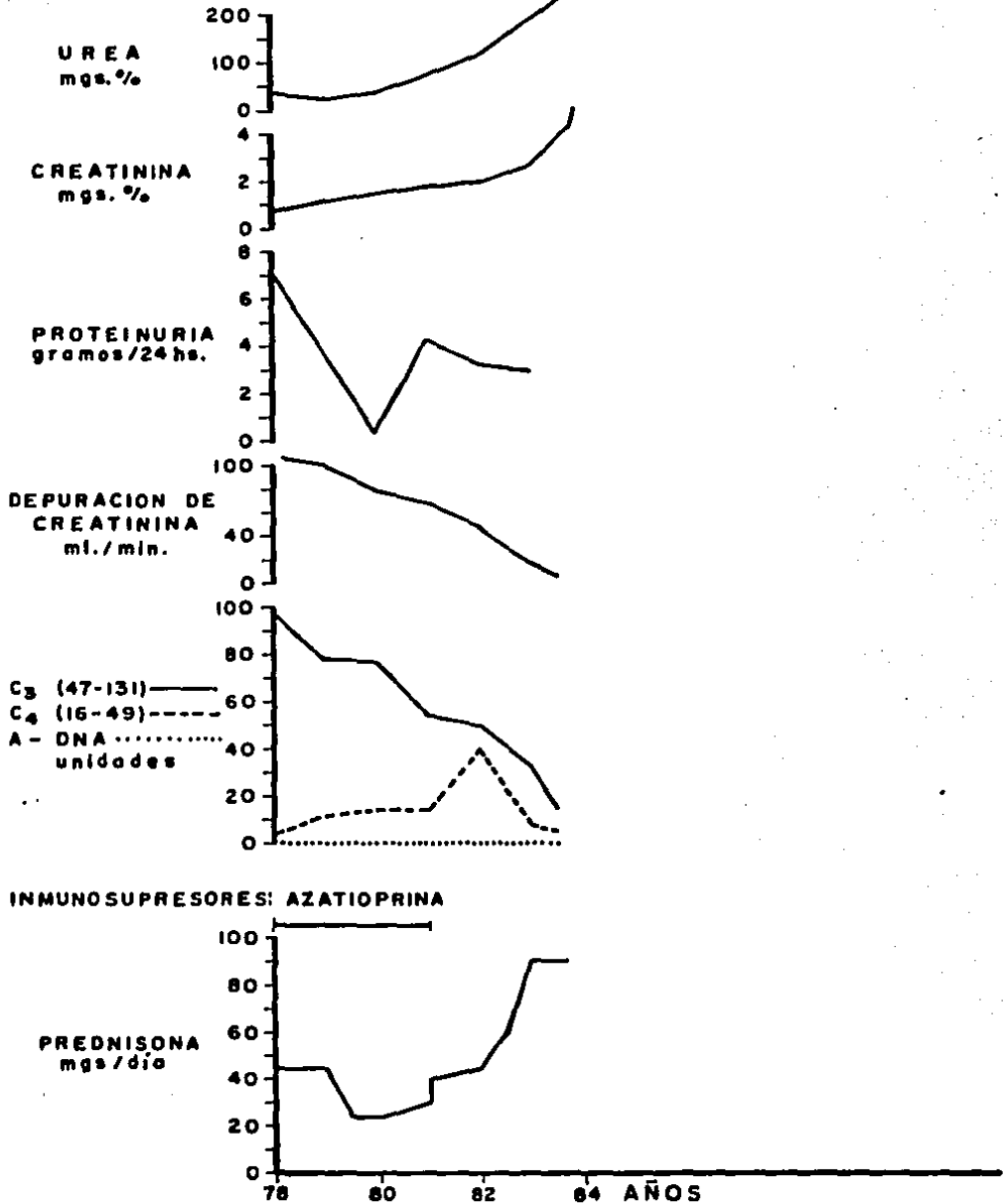
INMUNOSUPRESORES: AZATIOPRINA



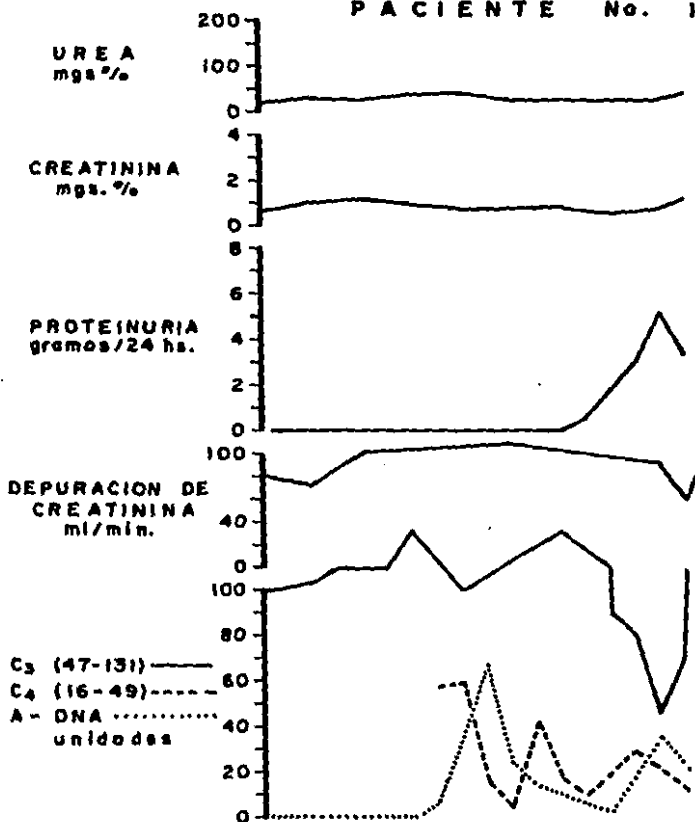
76 78 80 AÑOS



PACIENTE No. 15 (FALLECIDO)



PACIENTE No. 16



INMUNOSUPRESORES: CICLOFOSFAMIDA



Tabla III. RELACION DE BIOPSIAS RENALES

Pte. No.	1ra. Biopsia	2da. Biopsia	3ra. Biopsia	4ta. Biopsia
1	V (1974)	V (1979)	V (1987)	
2	V (1984)			
3	V (1977)			
4	IIa (1975)	V (1976)	V (1977)	IV (1986)
5	III (1980)	V (1984)		
6	IIa (1971)	(?) (1973)	V (1976)	
7	V (1977)			
8	V (1982)			
9	IIb (1985)	V (1986)		
10	IIb (1976)	V (1983)	(?) (1984)	
11	IV-V (1977)	V (1978)	V (1980)	V (1987)
12	V (1971)			
13	V (1975)			
14	V (1976)			
15	V (1978)			
16	V (1970)			

(?) = Material insuficiente.

**RESULTADOS :**

En este lapso se identificaron a dieciséis pacientes con Lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis membranosa, 14 fueron mujeres y los dos restantes correspondieron al sexo masculino. Todos ellos con un promedio de edad de 34 años (rango de 22 a 56 años.)

El tiempo de seguimiento promedio desde el diagnóstico de L.E.S. es de - 10.6 años (con un rango de 4 a 19 años) y se realizaron en total 30 biopsias renales a los 16 pacientes. (ver Tabla III). Los pacientes con glomerulonefritis tipo V en la primera biopsia fueron seguidos por un promedio de 8.2 años (rango de 3 a 17 años) y aquellos pacientes con glomerulonefritis tipo V en biopsias subsiguientes fueron seguidos por 6.5 años en promedio, con extremos de 1 a 11 años.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal tipo V aparecieron junto con el cuadro inicial de L.E.S. en 7/16 pacientes, 2/16 en el curso del primer año y los 7 restantes en los años dos a siete después del diagnóstico.

Forma de inicio de la nefropatía y características de las biopsias -- iniciales :

**BIOPSIAS RENALES TIPO V (Inicio)**

<u>No.Paciente</u>	<u>Ira.biopsia</u>	<u>Manifestación inicial</u>
1	V	* SÍNDROME NEFROTICO
2	V	PROTEINURIA MENOR DE 3 gs.
3	V	* SÍNDROME NEFROTICO
7	V	PROTEINURIA MENOR DE 3 gs.
8	V	PROTEINURIA MENOR DE 3 gs.
12	V	* SÍNDROME NEFROTICO
13	V	PROTEINURIA MENOR DE 3 gs.
14	V	PROTEINURIA MENOR DE 3 gs.
15	V	* SÍNDROME NEFROTICO
16	V	NINGUNA

Diez de 16 biopsias iniciales resultaron tipo V y de estos, solo cuatro pacientes tenían síndrome nefrótico inicial, cinco tenían proteinuria desde huellas hasta menos de 3 gramos/litro al día y en uno, el exómon general de orina era normal. Al paciente No.1 se lo repitieron las biopsias a los 5 y a los trece años, por proteinuria persistente hasta de 8 gramos.

Siete de las 16 biopsias iniciales no fueron tipo V, hubo 2 de tipo Iia 2 tipo Iib, 1 tipo III, y una combinada IV-V. Las manifestaciones iniciales fueron: en dos, síndrome nefrótico y en cuatro proteinuria menor. Se repitieron biopsias en intervalos de 1 a 13 años por aumento importante de proteinuria o disminución de la función renal que hizo sospechar que el tipo histológico podía estar cambiando. Todos viraron a tipo membranoso en un lapso promedio de 3.1 años (rango de 1 a 7 años). Al obtener estas nuevas biopsias -- con cambios membranosos, tres tuvieron síndrome nefrótico inicial, uno, solo -- proteinuria menor y el paciente No.11 persistió con su síndrome nefrótico previo. Eventualmente solo el paciente No.4 viró de V a tipo IV en la última -- biopsia, nueve años después de la tercera biopsia.

BIOPSIAS RENALES NO V (Inicio)

<u>No. Pta.</u>	<u>1ra Biopsia Manif. inicial</u>	<u>2da biopsia</u>	<u>3ra biopsia</u>	<u>4ta biopsia</u>
4	Iia (Prot. menor)	* V (S.N.)	V	IV
5	* III (S.N.)	V (Prot. menor)	.	
6	Iia (Hs.)	FALLIDA	V (Prot. menor)	
9	Iib (Hs.)	* V (S.N.)		
10	Iib (Hs.)	* V (S.N.)	FALLIDA	
11	* IV-V (S.N.)	V	V	V

Prot. menor = Proteinuria menor de 3 gs.

S.N. = Síndrome Nefrótico.

Hs. = Huellas de proteína en orina.

**CARACTERISTICAS DE LA EVOLUCION :**

Durante el seguimiento hubo tres muertes, una por Tuberculosis Miliar, otro por Septicemia con foco primario a nivel pulmonar radiologicamente caracterizada por abcesos múltiples y solo uno falleció por Insuficiencia renal - crónica que requirió de hemodiálisis, curando con síndrome nefrótico persistente, falleciendo cinco años después.

MUERTES

<u>No. Paciente</u>	<u>Biopsia y Manifestación Inicial</u>	<u>Causa de fallecimiento</u>
13	V (1975) Proteinuria 3 ga.	1979 - Tuberculosis miliar
14	V (1976) Proteinuria 3 ga.	1980 - Septicemia
15	V (1970) Síndrome Nefrótico	1983 - Insuf. Renal Crónica

53 meses desde la biopsia ( 40 a 60 meses ).

La evolución de la nefropatía en todos nuestros pacientes puede dividirse en dos grupos; aquellos con síndrome nefrótico y aquellos sin síndrome nefrótico: Ocho pacientes iniciaron con síndrome nefrótico y solo en uno de ellos (paciente No.3) desapareció con evolución benigna. En 6 pacientes, el síndrome nefrótico persiste a pesar de tratamiento y de ellos uno falleció en Insuficiencia renal crónica (I.R.C.) dos más están actualmente con creatininas de 4 mg y 2.6 mg respectivamente y los otros pacientes han tenido cursos muy tórpidos con exacerbaciones frecuentes y requerimientos de dosis altas de esteroides, aunque con función renal normal después de 1, 4, 10 y 11 años.

EVOLUCION DE PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO INICIAL  
Y GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA.

<u>No.Pte</u>	<u>Síndrome Nefrótico</u>	<u>t.evol.</u>	<u>Tratamiento</u>	<u>Funcion renal actual</u>
1	PERSISTENTE	14 años	40 mg. PDN. azatioprina ciclofosfamida	Creatinina= 2.6 mg.%
15	PERSISTENTE	4 años	45-60 mg PDN. azatioprina	HUERTE I.R.C.
11	PERSISTENTE	11 años	75 mg. PDN azatioprina ciclofosfamida clorambucil	Creatinina= 4 mg.%
12	PERSISTENTE	11 años	40 mg PDN azatioprina	DCr= 102 ml/min.
4	PERSISTENTE	11 años	50 mg.PDN azatioprina ciclofosfamida	DCr= 91 ml/min.
9	PERSISTENTE	1 año	60-45 mg PDN azatioprina	DCr= 96 ml/min.
10	RECURRENTE	4 años	4 pulsos MPD 45 mg PDN azatioprina ciclofosfamida	DCr= 83 ml/min.
3	REMITIO (3 meses)	10 años	30 mg. PDN azatioprina	DCr= 96 ml/min.

No.Pte=numero del paciente

t.evol.=tiempo de evolucion de la nefropatia.

PDN= prednisona (miligramos)

MPD= metilprednicolona.

Los ocho pacientes que no tuvieron síndrome nefrótico inicial han tenido un curso clinico benigno con excepción del paciente No.5 quién desarrolló síndrome nefrótico y actualmente tiene una depuración de creatinina de 53 ml.-por minuto, además de hipertensión arterial. Los demás han requerido en general de dosis menores de esteroides y dos entre ellos fallecieron por infección

EVOLUCION DE PACIENTES SIN SINDROME NEFROTICO INICIALY GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA.

<u>No.Pte</u>	<u>Proteinuria (grado)</u>	<u>t.evol.</u>	<u>Tratamiento</u>	<u>F.renal (actual)</u>
5	SINDROME NEFROTICO	3 años	100-60 mg PDN	DCr= 58 ml/min + HTA.
2	RENITIO	3 años	15 mg PDN	DCr=109 ml/min
6	RENITIO	2 años	40 mg PDN azatioprina	DCr= 78 ml/min
7	HUELLAS(persistente)	10 años	60-75 mg PDN azatioprina	DCr=104 ml/min
8	HUELLAS(persistente)	5 años	20-30 mg PDN azatioprina	DCr=109 ml/min
13	HUELLAS(persistente)	4 años	45 mg PDN azatioprina	MUERTE(T.B miliar)
14	HUELLAS(persistente)	4 años	15-25 mg azatioprina	MUERTE (Septicemia)
16	E.G.U Normal/ S.H. (reciente)	17 años	15 mg PDN ciclofosfamida	DCr= 88 ml/min

No.Pte = número del paciente t.evol=tiempo evolución de la nefropatía  
F.renal= Función renal DCr=Depuración de creatinina endógena  
S.H.= síndrome nefrótico PDN= prednisona. E.G.U= examen general de orina.

En relación a la hipertensión arterial, ocho de 16 pacientes la desarrollaron en forma moderada con una cifra promedio de 140/105, el tiempo de aparición osciló entre 0.5 a 17 años, con un promedio de 6 años. Los pacientes restantes se mantienen normotensos hasta la actualidad.

Cuatro de once pacientes (Pac.No.1, 3, 5 y 9) presentaron un total de seis episodios trombóticos con afección predominante a los miembros pélvicos--sin afección clínica aparente a otros sitios. A tres pacientes (No.1, 4, 5) - se les realizó Cavografía, dos de los cuales resultaron normales, detectándose en el paciente No.5 una zona de infarto renal del lado derecho. La indicación del procedimiento fue la aparición o exacerbación de la proteinuria del síndrome nefrótico, en ausencia de cuadro clínico agudo sugestivo de trombosis.



En este pequeño número de pacientes, no se demostró afección a venas cava y/o renal.

Con respecto a los componentes del complemento sérico analizados en este estudio, C3 se encontró normal en 10 de 16 Pacientes (No. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12 - 14 y 16) e hipocomplementemia relativa en los seis restantes conformando el -- 37.5%. C4 estuvo normal en cuatro pacientes (Pac. No. 5, 6, 14 y 16), persistentemente bajo en la mitad de los casos (pacientes No. 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, y 10) hipocomplementemia en grados variables durante la "actividad" renal en tres de los -- 16 pacientes (Nos. 11, 12 y 15). No se determinó en el caso No. 13.

El comportamiento del complemento sérico y del A-DNA (ver gráficas individuales) fué errático y no correlacionó con la proteinuria y la depuración de creatinina. Estos dos últimos son los parámetros que reflejaron la actividad de la enfermedad renal y que determinaron la dosis de prednisona e indicaron la repetición de las biopsias. Es interesante señalar que en la paciente que cambió a tipo IV (paciente No. 4) las determinaciones de complemento y A-DNA empezaron a variar de acuerdo a la actividad de la nefropatía.

#### TRATAMIENTO :

Tanto al inicio de la nefropatía como durante las exacerbaciones, la respuesta a 45 - 60 mgs de prednisona fué evidente, predominantemente en los -- pacientes que cursaron con deterioro mas severo manifestado por proteinuria -- excesiva y persistente, disminución de la depuración de creatinina o incremento leve y transitorio de azoados, los cuales presentaron estabilización cuando menos transitoria en los parámetros de función renal ; No obstante u dicho -- manejo, tres de nuestros pacientes (Ptes No. 1, 11 y 15) que mantuvieron el síndrome nefrótico en forma intermitente o continuada, evolucionaron hacia la insuficiencia renal a los 14, 11 y 3 años respectivamente, siendo el tercero quien falleció por síndrome urémico.

Quince de los 16 pacientes recibieron inmunosupresores por un tiempo - promedio de 55.2 meses (rango de 1 a 156 meses), a excepción del paciente No.2 que no recibió tratamiento con citotóxicos. La tabla No.IV detalla en forma individual, los tipos de inmunosupresores y el lapso de tiempo administrados.

Trece de los 16 pacientes (Ptes No. 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,-- 13, 14 y 15) recibieron azatioprina por un período variable desde uno hasta -- 132 meses, a dosis máximas de 150 mgs./día. Seis pacientes (Ptes No. 1, 3, 4, 5, 11, y 16) recibieron ciclofosfamida por un lapso de uno a 48 meses a dosis- que oscilaron entre 100 y 150 mgs./día y solo dos pacientes (Ptes No. 5 y 11) recibieron clornaucil a dosis de 2 a 6 mgs/día por espacio de 2 a 4 años.

Se utilizó uno o mas inmunosupresores en cada uno de los pacientes en- base a la respuesta clínica y/o la presencia de toxicidad al fármaco o fárma- cos empleados previamente, estos también fueron suspendidos transitoriamente- en presencia de infección, reanudándose la terapéutica al superarse este últi- mo evento. La indicación de los inmunosupresores fué la siguiente:

4/16 por actividad renal "pura" (Ptes No. 4, 7, 10 y 11)

3/16 por Vasculitis cutánea severa + actividad renal (Ptes No. 1, 9, 15)

1/16 por actividad hematológica + renal (Pte.No.5)

3/16 para ahorro de esteroides o por Necrosis avascular ósea (Ptes No.3, 6, 16)

4/16 por actividad no renal ( hematológica, SNC, vasculitis cutánea etc.)

( Ptes. No.8, 12, 13, 14 )

1/16 No recibió inmunosupresores. (Pte No.2)

En ningún paciente con indicación renal se pudo detectar efecto claro de inmunosupresor, pese a que tres de ellos los tomaron por mas de diez años.

TABLA IV. INMUNOSUPRESORES (Meses)

Pto. No.	AZA	CFA	CMB	TOTAL
1	132	24	-	156
2	-	-	-	0
3	40	1	-	49
4	120	24	-	144
5	-	24	12	36
6	12	-	-	12
7	24	-	-	24
8	36	-	-	36
9	1	-	-	1
10	12	-	-	12
11	36	40	40	132
12	40	-	-	40
13	40	-	-	40
14	36	-	-	36
15	40	-	-	40
16	-	40	-	40
	13 Pac.	6 Pac.	2 Pac.	829

AZA = Azatioprina  
 CFA = Ciclofosfamida  
 CMB = Clorambucil

## DISCUSION :

Existen en la literatura ocho reportes unicamente descriptiva del curso de la nefropatía membranosa del lupus en los últimos veinticinco años, de los cuales se pueden eliminar cuatro por presentar datos muy incompletos (34, 45, 46 y 49), en las cuatro restantes (6, 30, 31 y 32) se incluyen a un total de 60 pacientes seguidos por periodos de uno a trece años con predominio por el sexo femenino, con edad menor a los cuarenta años, de las cuales 50 a 75% han sido clasificadas histologicamente como portadoras de glomerulonefritis membranosa durante el primer año de desarrollado el L.E.S. Tales hallazgos concuerdan con lo encontrado en nuestra población de pacientes. La manifestación inicial de la nefropatía, comparativamente es muy similar en las cuatro series mencionadas y las pequeñas diferencias pueden explicarse por la selección de pacientes para biopsia, hecho que se comenta en las series que fueron realizadas en servicios de nefrología

### MANIFESTACION INICIAL

<u>Autor</u>	<u>Proteinuria</u>	<u>S.Nefrótico</u>
Baldwin (30, 32)	95%	62%
Donadio (6)	100%	64%
Dettoni (31)	100%	62%
H.G. C.M.N.	94%	50%

La proteinuria fué el hallazgo inicial mas frecuente en casi todos los pacientes salvo raras excepciones, manifestándose como síndrome nefrótico en un 60% y eventualmente en la totalidad de los pacientes. La hematuria microscópica se encuentra en la mitad de los casos de cada serie, incluyendo la nuestra. Ocasionalmente se detecta hipertensión arterial moderada (13 a 20% según diversos autores, así como insuficiencia renal como evento inicial en --

una í parte de los casos (30, 31 y 32). Con gran frecuencia se aprecian manifestaciones sintómicás concomitantes a las manifestaciones renales sin correlación clínica aparente.

La evolución ha sido variable en cada uno de los trabajos analizados - caracterizándose en la mayoría de los pacientes por proteinuria peralátente, generalmente como síndrome nefrótico que remite en una proporción de 30% en las series más grandes y hasta en el 100% en las series menores, lo cual hace difícil una evaluación estadísticamente significativa de estos trabajos. Tal remisión puede ser inducida con corticoterapia según la experiencia de Baldwin y Dottoni (30, 31, 32).

La respuesta con esteroides a dosis de 45 a 60 mgs en nuestros pacientes con síndrome nefrótico es incompleta; es evidente la reducción de la proteinuria con preservación o mejoría de la función renal durante las exacerbaciones, sin embargo a largo plazo en todos estos pacientes continúa persistente el síndrome nefrótico y en nuestra casuística 3 de 8 desarrollaron insuficiencia renal. Lo anterior se contrapone a lo reportado por Donadio y cols. (6), quien no logra modificación de la proteinuria en 11 de 15 pacientes tratados con dosis altas de esteroides.

Por otra parte, la respuesta en los pacientes sin síndrome nefrótico - con dosis no mayores de 45 mgs de prednisona, mantienen función renal adecuada y solo en uno de 3, se instaló un síndrome nefrótico. Solo tres de nuestros 16 pacientes entraron en remisión total y están en la actualidad sin esteroides, a los 3, 10 y 11 años de iniciada la nefropatía. Esto contrasta con 50% de remisión en la serie de Dottoni y es semejante a las cifras reportadas por Baldwin y Donadio.

En nuestro material no es posible determinar si los inmunosupresores utilizados tuvieron algún efecto. Nos queda la impresión de que aunque ---

en muchos pacientes la indicación fué por enfermedad renal, no tiene ningún efecto en la evolución a corto ni a largo plazo. Esto no está claro en la literatura pero parece ser el consenso general.

Los hallazgos en las biopsias iniciales de nuestra serie incluyeron a 10 clasificadas como membranosas y las seis restantes correspondieron a otro tipo histológico, las cuales evolucionaron eventualmente a glomerulonefritis tipo V; esto último es un hecho poco frecuente pero bien conocido y desde luego solo se puede detectar y diagnosticar mediante la práctica de biopsias renales repetidas. Esto es importante por las implicaciones del tratamiento cuando hay una modificación del tipo histológico. Existen solo 12 casos reportados previamente de transformaciones histológicas de glomerulonefritis tipo V a otros tipos de nefropatía inflamatoria, tres a tipo III (4, 34) y nueve a tipo proliferativa difusa (6, 31, 32, 34, 36, 44). En nuestra casuística un solo caso se transformó a tipo IV., cursando con una evolución desfavorable similar a la observada en el resto de los pacientes señalados en las series previas.

Los parámetros que son útiles para detectar actividad renal son la proteinuria cuantitativa y la depuración de creatinina, ya que la determinación del complemento sérico y de A-DNA son erráticos y habitualmente normales.

Del análisis global de las series de pacientes con nefropatía membrana se deriva una mortalidad del 21 al 30% a cinco años, un 20% fallecen de uremia y el resto de causas no renales, una tercera parte de este último grupo cursa con insuficiencia renal moderada.

El pronóstico de nuestros pacientes ha dependido fundamentalmente de la forma de presentación de la nefropatía:

Cuando hay síndrome nefrótico y este es persistente, la mitad de los--

pacientes hacen insuficiencia renal y la otra mitad son difíciles de manejar, tienen curso tórpido y requieren dosis altas de esteroides. Por otra parte, los pacientes que no tienen síndrome nefrótico al principio, tienen un curso benigno sin deterioro renal dentro de los rangos de nuestro seguimiento.

#### CONCLUSIONES :

- 1.- LA NEFROPATIA MEMBRANOSA APARECE EN LA MAYORIA DE LOS PACIENTES JUNTO CON EL CUADRO INICIAL O DURANTE EL PRIMER AÑO DE LA ENFERMEDAD, PERO PUEDE APARECER HASTA SIETE AÑOS DESPUES.
- 2.- LA MANIFESTACION INICIAL DE LA NEFROPATIA MEMBRANOSA ES SINDROME NEFROTICO EN EL 50% DE LOS PACIENTES Y PROTEINURIA MENOR EN EL RESTO.
- 3.- LA EVOLUCION DE LA NEFROPATIA ES HACIA EL DETERIORO RENAL EN LA MITAD DE LOS CASOS, CUANDO EL SINDROME NEFROTICO INICIA ES PERSISTENTE.
- 4.- CUANDO NO HAY SINDROME NEFROTICO INICIAL LA NEFROPATIA TIENE UN CURSO BENIGNO.
- 5.- LA RESPUESTA A 45-60 mg. DE PREDNISONA PUEDE EVALUARSE CON DISMINUCION DE LA PROTEINURIA Y AUMENTO DE LA DEPURACION DE CREATININA PERO NO CON COMPLEMENTO SERICO Y A-DNA.
- 6.- NO SE DETECTA EFECTO TERAPEUTICO CON INMUNOSUPRESORES.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Blotzer, J.W.: Systemic lupus erythematosus. I : Historical aspects. Maryland State Medical J. 32; 439 (1983)
- 2.- Oaler, W.; On the visceral manifestations of the erythema group of skin -- disease. Am.J.Med.Sci. 127; 1 (1904)
- 3.- Bonedek, I.G., Rodnan, G.P.: Brief history of the rheumatic diseases. Bulletin of the Rheumatic Disease . 32; 59 (1983)
- 4.- Appel, G.B., et al: Renal involvement in Systemic lupus erythematosus (SLE) A study of 56 patients emphasizing histologic classification. Medicine 57; (5):371 (1978)
- 5.- Pollack, V.E., Kant, K.S.; Nephritis in systemic lupus erythematosus. La Ricerca Clin.Lab. 11: 1 (1981)
- 5a.- Kant, K.S., Pollack, V.E., Weiss, M.A. et al: Glomerular thrombosis in SLE -- Prevalence and significance. Medicine 60: 71 (1980)
- 5b.- Méry, J.P., Morel-Marogner, L., Boelart, L.: Evolution anatomoclinique des -- glomerulitis diffuses et focales au cours du lupus erythemateux dissimulé. J. Urol.Nephrol. 79: 321 (1973)
- 5c.- Baldwin, D.S., Gluck, M.L., Lowenstein, J. et al: Lupus nephritis clinical -- course as related to morphologica forms as their transitions. Am.J.Med. 62: 12 (1977)
- 6.- Donadio, J.V., Burges, J.H., Holley, K.E.: Membranous lupus nephropathy; A -- clinicopathologic study. Medicine 56(6): 527 (1977)
- 7.- Sanchez, L., Mintz, G. et al: Frecuencia de los diferentes tipos de nefropatía en 96 pac. consecutivos con L.E.S.: Experiencia en el Servicio de -- Reumatología. Hospital General, Centro Médico Nacional. I.M.S.S.(1975 a -- 1979). (No publicado).
- 8.- Kallon, R.J., Lee, S.K., Aronson, A.J. and Sparzo, B.H.: Idiopathic membranous glomerulopathy preceding the emergency of SLE, in two childrens. J.Pediatrics 90(1): 72 (1977)
- 9.- Shearn, M.A., Hopper, J., Bisvin, C.G.: Membranous lupus nephropathy initially as idiopathic membranous nephropathy. Arch. Intern.Med. 140: 1521 (1980)



- 10.- Friends,P.S.,Michael,A.F.: Hypothesis; Immunologic rationale for the -- therapy of membranous lupus nephropathy.  
Clin.Immunol.Immunopathol. 10: 35 (1973)
- 11.- Friends,P.S.,Kim,Y.,Michael,A.F.,et al.: Pathogenesis of membranous ---- nephropathy in SLE: Possible role of nonprecipitating DNA antibody.  
BR.Med.J. 1: 25 (1977)
- 12.- Germuth,F.G.,Jr,Rodriguez,E.: Immunopathology of the renal glomerulus;- Immune complex disease and anti-basement membrane disease.  
Boston Little Brown & Co. p=58 (1973)
- 13.- Casals,S.,Friou,G.J.,Myers,L.C.: Significance of antibody to DNA in SLE  
Arthritis & Rheum. 7: 379 (1964)
- 14.- Ian,E.M.,Schur,P.H.,Kunkel,M.G.: DNA and antibody to DNA in the serum of patients with SLE. J.Clin.Invest. 45: 1732 (1966)
- 15.- Swaak,A.J.,etal: Anti-ds DNA complement profiles as prognostic guides in SLE. Arthritis & Rheum. 22: 226 (1979)
- 16.- Rothfield,N.,Stollar,B.D.; The relationship of immunoglobulin class --- pattern of antinuclear antibody and complement fixing antibodies to DNA - in sera of patients with SLE.  
J.Clin.Invest. 46: 1705 (1967)
- 17.- Ebling,F.,Halm,B.H.: Restricted subpopulations of DNA antibodies in kid-- neys of mice with lupus nephritis. Arthritis & Rheum. 23: 392 (1980)
- 18.- León,S.A.,Green,A.,Ehrlich,G.F.,et al: Avidity of antinative DNA anti -- bodies in SLE. Relation to severity of renal involvement.  
Arthritis & Rheum. 20: 23 (1977)
- 19.- Koffler,D.,Agnello,V.,Winchester,R.etal: The occurrence of single stran-- ded DNA in the serum of patients with SLE and other diseases.  
J.Clin.Invest. 52: 198 (1973)
- 20.- Wasiecko,C.A.,Reichlin,M.,: Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies a Ro versus patients with antibodies anti-Ro and La. J.Clin.Invest. 69: 835 (1982)
- 21.- Izui,S.,Lambert,P.H.,Miescher,P.A.: In vitro demonstration of a apticu--

- lar affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA. A possible basis for a local formation of DNA- anti-DNA complexes in SLE. *J.Exp.Med.* 144: 420 (1976)
- 22.- Frank, M.M., Hamburger, M.E., Lawley T.J., et al: Defective reticuloendothelial system Fe-receptor function in SLE. *N.Engl.J.Med.* 300: 510 (1979)
- 23.- Katzachine, M.D., Fearon, D.T., Appay, M.D. et al: Immunohistochemical study of human glomerular C3b receptor in normal kidney and in 75 cases of --- proliferative nephritis of systemic lupus erythematosus. *J.Clin.Invest.* 69: 900 (1982)
- 24.- Holdsworth, S.R., Neale, T.J., Watson, C.B. et al: The participation of macrophages and monocytes in experimental immune complex glomerulonephritis. *Clin.Immunol. Immunopathol.* 15: 510 (1980)
- 25.- Schreiner, G.F., Cotran, R.S., Pardo, V., et al.: A mononuclear cell component in experimental immunological glomerulonephritis. *J. Exp.Med.* 147; 369 (1978)
- 26.- Kangeresal, B.R., Livongas, S.K., Bloch, K.J.; Fibrinogen degradation products in serum and urine of patients with SLE. Relationship to renal disease - and pathogenic mechanism. *Arthritis & Rheum.* 14: 267 (1971)
- 27.- Clark, W.F., Linton, A.L., Cordy, R.E. et al: Immunologic findings, thrombocytopenia and disease activity in lupus nephritis. *Can. Med. Assoc. J.* 118: 1391 (1978)
- 28.- Angles-Cano, E., Sultan, Y., Clauvel, J.P.: Predisposing factors to thrombosis in systemic lupus erythematosus; possible relationship to endothelial cell damage. *J.Lab.Clin.Med.* 94: 312 (1979)
- 29.- Glas-Greenwalt, P., Kant, K.S., Allen, C.A.: Fibrinolysis in health and disease; severe abnormalities in SLE *J.Lab.Clin.Med.* 104: 962 (1984)
- 30.- Baldwin, D.S., Lowenstein, J., Rothfield, N.F., Gallo, G. and Mc Cuskey, R.I.: The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann.Intern.Med.* 73: 929 (1970)
- 31.- Gonzalez-DeTtoni and Iron F.: Membranous glomerulopathy in SLE *Adv. in Nephrol. Vol.14* (1985)

- 32.- Baldwin, D.S., Gluck, M.C., Lowenstein, J., and Gallo, G.R.: Lupus nephritis-- Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am.J.Med.* 62: 12 (1977)
- 33.- Pollack, V.E., Dosakún, A.K.: Evaluation of treatment in lupus nephritis; - Effects of prednisone. *Am.J.Kidney Dis.* 2 (suppl 1):74 (1982)
- 33A.- Hetch, B., Siegel, N., et al: Prognostic indexes in lupus nephritis. *Medicine* 55: 181 (1976)
- 34.- Lee, H.S., Mujais, S.K., Katz, A.I. et al.: Course of renal pathology in patients with SLE. *Am.J.Med.* 77: 612. (1984)
- 35.- Griebman, E., Garber, M.A., Churg, J.: Patterns of renal injury in SLE; light and immunofluorescence microscopic observations. *Am.J.Kidney Dis.* 2 (Suppl 1):135 (1982)
- 36.- Mahajan, S.K., Ordoñez et al.: Changing histopathology patterns in lupus nephritis. *Clin.Nephrol.* 10: 1 (1978)
- 37.- Morel-Marogner, L., Mery, V.P., Droy, D. et al.: The course of lupus nephritis; Contribution of serial renal biopsies. *Adv.Nephrol.* 6: 79 (1976)
- 38.- Pirani, A., Olesnický, L.: Role of electron microscopy in the classification of lupus nephritis. *Am.J.Kidney Dis.* 2 (suppl 1): 150 (1982)
- 39.- Craggs, M.H., Ramos, E.: Transformation of diffuse proliferative glomerulonephritis to membranous nephritis in a patient with LES. *Nephron* 28: 42 (1981)
- 40.- Zimmerman, S.W., Jenkins, P.G., Shelp, W.D., et al.: Progression from minimal or focal to diffuse proliferative lupus nephritis. *Lab. Invest.* 52: 665 (1975)
- 41.- Ginzler, E.H., et al.: Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis. *N.Engl.J.Med.* 29: 693 (1976)
- 42.- Lentz, R.D., Michael, A.F., Friends, P.S.: Membranous transformation of lupus nephritis. *Clin.Immunol. Immunopathol.* 19:131 (1981)
- 43.- Hayslett, J.P., Kashgarian, M., Cook, C.D., Spargo, B.H.: The effect of azathioprine on lupus glomerulonephritis. *Medicine* 51: 393 (1972)

- 44.- Gorin,E.H.,Dornóly,W.H.,Shulman,S.T., et al.: The significance of acrial measurements of serum complement C3 and C4 components and DNS binding capacity in patients with lupus nephritis.  
Clin.Nephrol. 12: 140 (1979)
- 45.- Appel,G.D.,Cohen,D.J.,Pirani,C.L.,Meltzer,J.I.,Estes,D.: Long term follow up of patients with lupus nephritis.  
Am.J.Mod. 83: 877 (1987)
- 46.- Decker et al.: Clinicopathologic correlations in lupus nephritis.SLE.  
Ann.Intern.Med. 91(4): 596 (1979)
- 47.- Appel,G.D.,Williams,G.S.,Meltzer,J.I.,Pirani,C.L.: Renal Vein thrombosis Nephrotic syndrome and systemic lupus erythematosus.  
Ann. Intern. Med. 85(3): 310 (1976)
- 48.- Mintz,G.,Acevedo-vazquez,E.,Gutiérrez,G.,and Avellar-Garnica,F.: Renal -- vein thrombosis and inferior cava thrombosis in SLE.  
Arthritis & Rheum. 27(5): 539 (1984)
- 49.- Pollack,V.E,Pirani,C.L., and Schwartz,F.D.: The natural history of the-- renal manifestations of SLE.  
Lab.Clin.Med.J. 63(4): 537 (1964).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA