



Editorial

¿Sigue siendo necesaria la biopsia renal en la nefropatía lúpica?



Is the renal biopsy still necessary in lupus nephropathy?

Eva Haladyj^{a,b}, Juan Carlos Mejía^a y Ricard Cervera^{a,*}

^a Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, Cataluña, España

^b Department of Connective Tissue Diseases, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Varsovia, Polonia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2016

Aceptado el 12 de abril de 2016

La nefropatía lúpica (NL) es una de las manifestaciones más frecuentes y devastadoras del lupus eritematoso sistémico (LES). Afecta a más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad y se caracteriza por el desarrollo de daño inflamatorio sobre las nefronas, que se expresa en forma de diversos tipos anatomopatológicos¹⁻⁴. El daño durante la inflamación aguda es rápido, pero potencialmente reversible con tratamiento inmunodepresor; en cambio, las lesiones crónicas, como atrofia tubular y fibrosis, no mejoran con este tratamiento y conducen a insuficiencia renal crónica.

Durante muchos años la biopsia renal (BR) se ha mantenido como el patrón de oro en la aproximación diagnóstica de los pacientes con sospecha de NL. Según los criterios del grupo *Systemic Lupus International Collaborative Clinics*⁵, la presencia en la BR de una lesión indicativa de NL, junto con la positividad de los anticuerpos antinucleares o de los anti-ADN de doble cadena, es suficiente para clasificar a un paciente como efecto de LES. Sin embargo, algunos expertos ponen en duda

la necesidad de la BR en la NL o postulan su uso limitado. En la práctica clínica, ante las preocupaciones tanto de los médicos como de los pacientes en lo concerniente a la seguridad, se plantea la pregunta: ¿Sigue siendo necesaria la BR en la NL? En este editorial analizaremos los principales postulados sobre esta pregunta.

La diversidad clínica y anatomopatológica de la NL dificulta la elaboración de un algoritmo para su diagnóstico y tratamiento. La mayoría de los expertos recomienda la realización de BR a todos los pacientes en los que exista la sospecha clínica de NL activa, a menos que esté estrictamente contraindicada. La BR debería realizarse antes de iniciar un tratamiento inmunodepresor, preferiblemente dentro del primer mes desde el hallazgo de las alteraciones de laboratorio sugestivas de NL⁶⁻¹⁰. La BR permite clasificar los hallazgos anatomopatológicos en diversos tipos de NL y definir los índices de actividad y cronicidad. En 2003, la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* propuso la clasificación vigente de la NL¹¹. Se requiere visualizar 10 glomérulos como mínimo para que el examen anatomopatológico sea valorable y se excluya razonablemente el compromiso focal. La muestra de la BR debe ser examinada con microscopía óptica, inmunofluorescencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rcervera@clinic.cat (R. Cervera).

y, si es posible, con microscopía electrónica. Por otra parte, se deben describir las lesiones vasculares e intersticiales y deben cuantificarse los datos sobre actividad y cronicidad.

Para la mayoría de los expertos, una proteinuria superior a 500 mg/24 h es el criterio más contundente para indicar la realización de la BR⁶⁻⁹. En los pacientes con un índice de filtración glomerular inferior a 30 ml/min, pero sin proteinuria relevante, la indicación de BR es dudosa, a menos que el tamaño del riñón sea normal o haya evidencia de enfermedad renal activa de acuerdo con las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* y la *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*⁶. En cambio, las indicaciones para repetir la BR son motivo de controversia y difieren entre los expertos. Habitualmente se lleva a cabo en pacientes con enfermedad recidivante o refractaria. Se realiza también en los ensayos clínicos para monitorizar la eficacia del tratamiento. Otro problema que se plantea es la indicación de BR en pacientes con proteinuria inferior a 500 mg/24 h¹². En un estudio en 38 pacientes con LES que presentaban hematuria glomerular y proteinuria inferior a 500 mg/24 h, la primera BR reveló en el 95% de los casos lesiones de clases III y IV y solo el 5% tenía de clase II¹³. Estos datos demuestran que la clasificación de la NL no debe basarse solo en parámetros de laboratorio, pues ello puede dar lugar a decisiones terapéuticas incorrectas.

Algunos datos clínicos recientes indican que la administración de micofenolato de mofetilo asociado a glucocorticoides podría ser el tratamiento de primera elección en todos los pacientes con formas graves de NL (clases III, IV y V)⁶, lo que permitiría evitar tener que diferenciar entre los diferentes tipos anatomopatológicos de NL; sin embargo, esta actitud no está libre de riesgos. La proteinuria o el sedimento urinario activo no solo ocurren en el contexto del LES sino que, además, pueden aparecer en otras enfermedades glomerulares como, por ejemplo, la nefropatía por cambios mínimos, la glomerulonefritis focal y segmentaria, la amiloidosis, la nefropatía por IgA o la necrosis tubular aguda¹⁴⁻¹⁹. En una serie de más de 200 pacientes con LES y afectación renal se pudo confirmar nefropatía no lúpica en un 5% de los pacientes¹⁶.

Por otra parte, la BR permite determinar el grado de actividad de la NL^{20,21}. Los índices de actividad y cronicidad permiten seleccionar a los pacientes que requieren tratamiento inmunodepresor y a los que solo se benefician de protección renal como, por ejemplo, restricción salina en la dieta, control estricto de la hipertensión arterial y el uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina²². Asimismo, en el LES es frecuente la presencia del síndrome antifosfolipídico (SAF) asociado. El hallazgo anatomopatológico renal de este último es la presencia de microangiopatía trombótica glomerular, que se presenta hasta en un 30% de los pacientes con LES, con o sin NL²³⁻²⁶. El diagnóstico de microangiopatía trombótica no se puede realizar sin BR, porque la sola presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos es insuficiente.

Mucha información sobre el valor pronóstico de la BR tras completar el tratamiento de inducción proviene de los ensayos clínicos. Los datos de las BR realizadas tras 6-9 meses de terapia de inducción con inmunodepresores revelaron ser más predictivos de la evolución a largo plazo que la BR en el momento del diagnóstico²⁷⁻²⁹. La inflamación glomerular e

intersticial, la presencia de complejos inmunes en los capilares glomerulares y de macrófagos en los lúmenes tubulares en la BR, a los 6 meses de tratamiento, fueron predictores de duplicación de la creatinina sérica²⁷⁻²⁹. Otros estudios indican que el desarrollo de resultados poco satisfactorios a largo plazo, como la duplicación de la creatinina sérica, la insuficiencia renal o la muerte, se relacionan con inflamación glomerular y tubulointersticial persistente al año o más, después de la terapia de inducción^{26,27}. Algunos autores postulan que posponer la BR hasta el final del tratamiento de inducción puede ser mejor para la estimación del pronóstico de los pacientes. La pregunta sobre si los pacientes sin cambios activos en la BR después del tratamiento de inducción necesitan inmunodepresión de mantenimiento sigue sin respuesta^{27,30-32}.

El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de micofenolato de mofetilo o azatioprina. Este tratamiento debe administrarse durante al menos 3 años y, en los pacientes con enfermedad residual o sin síntomas clínicos de enfermedad activa, la decisión sobre su suspensión debe hacerse con la máxima cautela. Este dilema es especialmente importante en las pacientes que consideran la posibilidad de gestación. La posible persistencia de actividad inflamatoria renal es el principal argumento en contra de la interrupción del tratamiento³³⁻³⁷. Repetir la BR al final de la fase de mantenimiento en los pacientes que habían respondido clínicamente al tratamiento permite evaluar la actividad de la enfermedad antes de suspender la terapia. El fundamento para realizar estas BR es la observación de que la NL todavía puede ser activa después de varios años de inmunodepresión. En estos pacientes, la interrupción del tratamiento inmunodepresor puede conducir a la rápida progresión hacia lesión renal crónica. Esta conclusión está reforzada por el hecho de que una tercera parte de los pacientes tienen una lesión inflamatoria persistente o complejos inmunes subendoteliales, a pesar de la respuesta clínica completa. Repetir la BR después del período de mantenimiento no solo ayuda a distinguir a los pacientes con actividad anatomopatológica, también es un argumento para suspender con seguridad la inmunodepresión en algunos pacientes con proteinuria de bajo grado³⁶⁻³⁸.

Casi todas las recomendaciones de expertos incluyen la repetición de la BR en una recidiva de NL³⁹⁻⁴⁵. Sin embargo, la decisión de repetir la BR, de acuerdo con algunos estudios, debería basarse en la clase de NL en la BR inicial⁴⁵. La NL no proliferativa de clase II o V en la BR inicial puede beneficiarse de una repetición de BR, ya que estos pacientes tienen una posibilidad razonable para cambiar a una forma proliferativa y requerir tratamiento inmunodepresor más agresivo. Por el contrario, repetir la BR en pacientes con NL proliferativa inicial puede no ser necesario, ya que son más propensos a confirmar la NL proliferativa persistente o recurrente que, por lo tanto, no provocaría ningún cambio en la terapia⁴⁶⁻⁴⁸.

En conclusión, la BR, inicial y posterior en la evolución de cada paciente, puede cambiar el abordaje terapéutico a otro más agresivo o proteger de la toxicidad de los fármacos en los pacientes sin actividad de la enfermedad. Por el momento, los datos de la literatura permiten afirmar que la realización de la BR aporta más ventajas que desventajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:352–61.
2. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, Egger PJ, Isenberg DA. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:491–8.
3. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:542–5.
4. Davidson A, Aranow C. Lupus nephritis: Lessons from murine models. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:13–20.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677–86.
6. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771–82.
7. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:797–808.
8. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrologia.* 2012;32 Suppl 1:1–35.
9. Van Telligen A, Voskuyl AE, Vervloet MG, Bijl M, de Sévaux RG, Berger SP, et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med.* 2012;70:199–207.
10. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007;71:491–5.
11. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241–50.
12. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol.* 2007;34:332–5.
13. De Rosa M, Toblli J, de Rosa G. Could proteinuria less than 500 mg/d be an actual indicator of lupus nephritis biopsy? *J Am Soc Nephrol.* 2013 [Annual meeting abstracts: PO720].
14. Li XW, Cheng SQ, Liang SS, Le WB, Zeng CH, Wang JQ, et al. Comparison between patients with IgA nephropathy with minimal change disease and patients with minimal change disease. *Clin Nephrol.* 2016;85:273–81.
15. Hebert LA, Sharma HM, Sedmak DD, Bay WH. Unexpected renal biopsy findings in a febrile systemic lupus erythematosus patient with worsening renal function and heavy proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 1989;13:504–7.
16. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Non-lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: A comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001;32:1125–35.
17. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:175–9.
18. Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: A systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:181–9.
19. Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufosse C, Cook T, Vyse TJ. Lupus podocytopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1616–8.
20. Wang GB, Xu ZJ, Liu HF, Zhou QG, Zhou ZM, Jia N. Changes in pathological pattern and treatment regimens based on repeat renal biopsy in lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:2890–4.
21. Lee HS, Mujais SK, Kasinath BS, Spargo BH, Katz AI. Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1984;77:612–20.
22. Parikh S, Hebert L, Rovin B. Protecting the kidneys in lupus nephritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6:529–46.
23. Dugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:42–52.
24. Tektonidou MG. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36:131–40.
25. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in catastrophic, primary, and systemic lupus erythematosus-related APS. *J Rheumatol.* 2008;35:1983–8.
26. Parikh SV, Rovin BH. Antiphospholipid syndrome nephropathy: An insidious cause of progressive renal failure. En: Nachman PH, Clark WF, Derebail VK, editors. *Vaso-occlusive disorders and kidney disease*, 13. Washington, DC: American Society of Nephrology; 2014. p. 1–6.
27. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: Significance of macrophages. *Kidney Int.* 2001;59:304–16.
28. Askenazi D, Myones B, Kamdar A, Warren R, Perez M, De Guzman M, et al. Outcomes of children with proliferative lupus nephritis: The role of protocol renal biopsy. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:981–6.
29. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Rémy P, Mignon F, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2000;58:1160–73.
30. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, Ullah A, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1472–8.
31. Esdaile JM, Joseph L, Mackenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: Information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23:135–48.
32. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimburger M, Forslid J, van Vollenhoven R, Lundberg I, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis—Predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol.* 2002;29:693–9.
33. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med.* 1983;75:382–91.
34. Esdaile JM, Joseph L, Mackenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: Information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23:135–48.
35. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, Banfi G, Casanova S, Maccario M, et al. Clinical and prognostic value of serial

- renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:530-9.
36. McRae M, Rousseau-Gagnon M, Philibert D, Houde I, Riopel J, Latulippe E, et al. The interpretation of repeat renal biopsies in patients with lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1151-2.
37. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int.* 1984;25:689-95.
38. (a) Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:46-53;
(b) Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenberg EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:924-37.
39. Pillemer SR, Austin HA 3rd, Tsokos GC, Balow JE. Lupus nephritis: Association between serology and renal biopsy measures. *J Rheumatol.* 1988;15:284-8.
40. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2005;10:504-10.
41. Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chinese Med J.* 2002;115:705-9.
42. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus.* 2014;23:840-7.
43. Alsuwaida A. The clinical significance of serial kidney biopsies in lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24:453-6.
44. Norby GE, Strom EH, Midtvedt K, Hartmann A, Gilboe IM, Leivestad T, et al. Recurrent lupus nephritis after kidney transplantation: A surveillance biopsy study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1484-7.
45. Daleboudt GM, Bajema IM, Goemaere NN, van Laar JM, Bruijn JA, Berger SP. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:gfp359.
46. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, Rovin BH. The kidney biopsy in lupus nephritis: Past, present, and future. *Semin Nephrol.* 2015;35:465-77.
47. Rabbani MA, Habib HB, Islam M, Ahmad B, Shah SM, Tahir S, et al. Early renal damage assessed by the SLICC/ACR damage index is predictor of severe outcome in lupus patients in Pakistan. *Lupus.* 2010;19:1573-8.
48. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam M, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3248-54.