



Nefropatía lúpica en la infancia: estudio multicéntrico

N. Gallego y el Grupo de estudio de la Nefropatía lúpica infantil

Grupo de Estudio de la Nefropatía lúpica infantil: S. Málaga (Hospital Central de Asturias), M.^a J. Quintela (Hospital de Cruces), J. Vara (Hospital 12 de Octubre), S. Mendizábal (Hospital La Fe), L. Espinosa (Hospital La Paz), N. Gallego (Hospital Ramón y Cajal), A. Sánchez-Moreno (Hospital Virgen del Rocío), M. Heras (Hospital Miguel Servet).

RESUMEN

La nefropatía lúpica (NL) infantil tiene algunas características especiales: afecta más a los varones que lo que se describe en el adulto, el pronóstico se suponía que era peor y es muy infrecuente.

Por lo tanto, es muy difícil que un solo hospital tenga un número suficiente de enfermos susceptible de ser analizado y, en consecuencia hemos realizado un estudio retrospectivo y multicéntrico, en el que han colaborado ocho hospitales españoles. El número total de casos es de 73, 57 niñas y 16 niños, lo que supone una relación de 3,5/1.

La edad al inicio de la enfermedad fue de $10,8 \pm 2,4$ años, la edad al final de la evolución conocida fue $17,4 \pm 4,5$ y el período de seguimiento de $6,5 \pm 4,5$ años.

La clínica nefrológica inicial fue hematuria (82%), proteinuria (75%), síndrome nefrótico (49%), hipertensión (28%) e insuficiencia renal (28%).

Se hicieron 85 biopsias renales en 64 enfermos y la nefropatía grado IV fue la más frecuente.

Todos los enfermos se trataron con esteroides y 52 de ellos recibieron también inmunosupresores.

Al final de la evolución seis han fallecido y cinco han evolucionado a la insuficiencia renal terminal. La supervivencia de la función renal fue del 86% a los diez años y la del enfermo del 90%.

Palabras clave: *Nefropatía lúpica. Niños. Estudio multicéntrico. Biopsia renal. Evolución. Supervivencia del enfermo.*

LUPUS NEPHRITIS IN CHILDHOOD: A MULTICENTRE STUDY

SUMMARY

Lupus nephritis (LN) in childhood presents some special features: more males are affected than in adult onset cases and prognosis is reputed to be worse in children. It is an uncommon disorder in childhood, making it difficult for a Pediatric Nephrology Unit to have a substantial number of patients to be analysed.

Recibido: 22-II-99.

Aceptado: 22-II-99.

Correspondencia: Dra. Nieves Gallego
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, Km. 9,1
28034 Madrid

Consequently we performed a multicentre retrospective study, collecting data from eight Spanish Hospitals.

The total number of patients was 73, 57 females and 16 males (Female/Male ratio 3.5/1).

Age on onset of the disease was 10.8 ± 2.4 years, age at the end of the follow-up was 17.4 ± 4.5 . The mean follow-up period was 6.5 ± 4.5 years.

Initial renal abnormalities were: hematuria (82%), proteinuria (75%), nephrotic syndrome (49%), hypertension (28%) and renal insufficiency (28%).

Eighty-five renal biopsies were performed in 64 patients. Class IV nephritis was the most frequent diagnosis.

All patients were treated with steroids and 52 children received steroids and immunosuppressors.

At the end of the follow-up period six patients had died and five had developed and stage renal failure.

Renal survival was 86% at ten years and patient survival was 90% at ten years.

Key words: *Lupus nephropathy. Children. Multicentre study. Renal biopsy. Evolution. Patient survival.*

INTRODUCCION

Los estudios españoles sobre la NL infantil son escasos¹, sin embargo, la literatura de otros países es amplia y Cameron ha revisado este tema en profundidad^{2,3}.

A pesar de todo no existen estudios prospectivos, comparando tratamientos diferentes, por lo que es imposible obtener conclusiones terapéuticas. Por otra parte, si que se han publicado artículos que han tratado de identificar factores pronósticos^{4,6}.

Nosotros hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo y multicéntrico, en el que han colaborado ocho hospitales, para conocer las características de la NL en los niños españoles.

MATERIAL Y METODOS

Los enfermos estudiados tenían menos de 15 años al principio de la enfermedad. En todos ellos se rellenó un protocolo en el que constaban: las edades del diagnóstico, a la llegada del niño a nefrología y la del final de la evolución, las manifestaciones clínicas al inicio, las anomalías nefrológicas, los hallazgos de la biopsia renal, el tratamiento, la evolución, la situación final y las causas de muerte.

Las biopsias renales se diagnosticaron según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Análisis estadístico: las variables se estudiaron con análisis univariante («t» de Student) y la supervivencia actuarial con el método de Kaplan Meier.

RESULTADOS

En total se han evaluado 73 enfermos, 57 niñas y 16 niños, lo que supone una relación niña/niño de 3,1/1.

La edad al debutar la enfermedad fue $10,8 \pm 2,4$ (2,6-14,7) años. Diecisiete niños eran menores de diez años, edad a partir de la cual el número de casos fue superior. La edad de inicio de la nefropatía fue de $11,9 \pm 2,3$ (3,8-19) años y al final de la evolución $17,4 \pm 4,5$ (9,8-34). El tiempo de evolución conocida fue $6,5 \pm 4,5$ (0,33-20,8).

La clínica inicial fue rash (64%), fiebre (67%), artralgias (71%), alteraciones neurológicas (27%) y nefropatía (48%).

Las alteraciones iniciales de la nefropatía fueron: hematuria (82%), habitualmente asociada con proteinuria (75%) y con síndrome nefrótico (49%). Veintiocho por ciento de los niños estaban hipertensos y la misma proporción tenían insuficiencia renal.

La creatinina (Cr) en sangre era $1,06 \pm 0,97$ mg/dl y el aclaramiento de Cr 97 ± 40 ml/min/1,73. El C3 48 ± 28 mg/dl, C4 $8,2 \pm 4,3$, la media de los anticuerpos antinucleares (AN) fue $1/1.311 \pm 1/1.296$, la de los anti DNA 244 ± 245 y se detectó factor lúpico anticoagulante en ocho casos.

Se hicieron 85 biopsias a 64 enfermos. Cuarenta y cinco no se rebiopsiaron, en doce casos tenemos una segunda biopsia y en dos una tercera.

La glomerulonefritis tipo IV fue el diagnóstico histológico más frecuente, 38 casos en la primera biopsia. La tipo II se diagnosticó en 11 ocasiones, lo mismo que la glomerulonefritis tipo III. Un pacien-

te se diagnosticó de tipo V y tres biopsias no pudieron ser clasificadas exactamente.

La evolución de las lesiones histológicas en las biopsias sucesivas consta en la tabla I. Todos los enfermos se trataron con esteroides. Dieciocho con sólo prednisona oral ó 6 metil prednisolona intravenosa y 52 recibieron además un inmunosupresor. Los inmunosupresores utilizados fueron: azatioprina en 26 casos, ciclofosfamida oral en 10, intravenosa en 41, ciclosporina A en 6 y metrotexate en 2.

Al final de la evolución seis enfermos han fallecido y cinco tienen insuficiencia renal terminal. La situación actual de los enfermos es: vivos, sin proteinuria ni tratamiento 2, vivos, sin proteinuria, función renal normal y bajo terapia 17, vivos con función renal normal y con proteinuria, recibiendo tratamiento 21, insuficiencia renal siete. Hay 15 enfermos más, vivos, con función renal normal de los que no sabemos si están tratados o no.

El inicio de la enfermedad en tres de los fallecidos ocurrió en los años setenta y en los 3 restantes en los ochenta. Tres de estos casos no están biopsiados, dos tienen glomerulonefritis tipo IV y el otro tipo III. Ninguno se trató con ciclofosfamida, uno de ellos recibió «bolus» de esteroides y otro no tomó inmunosupresores.

Las causas de muerte fueron: hemorragia pulmonar en dos casos, neumonitis en uno, hipertensión arterial en otro y desconocida en el último.

Cinco niños llegaron a la insuficiencia renal terminal. Todos han sido trasplantados y están bien. Los cinco tuvieron síndrome nefrótico de inicio y tres insuficiencia renal e hipertensión. Cuatro tenían una glomerulonefritis grado IV y el otro III. Tres fueron tratados con ciclofosfamida intravenosa, otros tres con «bolus» de esteroides, dos con azatioprina y uno con ciclosporina A.

Los datos analíticos finales de los enfermos vivos y que no necesitan diálisis son: Cr $1,02 \pm 1,24$ mg/dl, aclaramiento de Cr 109 ± 34 ml/min/1,73, C3 81 ± 30 mg/dl, C4 $16 \pm 7,5$ mg/dl, ANA 1/521 $\pm 1/793$, anti DNA 134 ± 410 .

Tabla I. Evolución de los hallazgos histológicos

| Tipo OMS | n/n rebiopsias | II | III | IV | V | Otras |
|----------|----------------|----|-----|----|---|-------|
| II | 11/2 | | | 2 | | |
| III | 11/4 | | 1 | 3 | | |
| IV | 38/10 | 3 | | 5 | 1 | 1 |
| V | 1/0 | | | | | |
| Otras | 3/2 | | | 2 | | |

Otras: Biopsias no clasificadas exactamente.

La supervivencia actuarial de la función renal y del enfermo se calcularon con el método de Kaplan Meier. La supervivencia de la función renal, entendida como la probabilidad de mantener una función renal que no requiera tratamiento sustitutivo fue del 98% a los cinco años y de 86% a los diez. La supervivencia del enfermo fue del 93% a los cinco años y del 90% a los 10.

DISCUSION

En este estudio hemos obtenido datos de 73 niños con NL. La proporción mujeres/varones es de 3,1/1, inferior a la publicada en las series de adultos, que oscilan entre 8 y 13/1². El número de casos que debutan antes de los 10 años es pequeño, pero luego aumenta mucho.

Los síntomas iniciales son análogos a los descritos en la literatura, excepto la presencia de nefropatía que solamente es del 42%, mientras que en otras series llega al 82%². Las alteraciones nefrológicas son similares a las descritas^{2,9}.

La glomerulonefritis tipo IV fue la más frecuente, como ya se ha descrito^{10,11}, por el contrario, no hemos encontrado ningún caso tipo I ni VI.

La evolución de las lesiones histológicas fue a formas más graves en cinco niños y más leves en cuatro.

Los criterios de tratamiento no fueron uniformes. Algunos hospitales tratan inicialmente con grandes dosis de esteroides, orales o intravenosos⁹ y, además, azatioprina. Otros servicios tratan con esteroides y ciclofosfamida oral o intravenosa^{12,13}. Algunos autores² creen que los resultados del tratamiento con azatioprina y con ciclofosfamida son superponibles, aunque esta opinión es objeto de debate.

En este estudio cinco de los seis enfermos fallecidos recibieron azatioprina, eran enfermos antiguos, de los años setenta y ochenta, cuando el uso de la ciclofosfamida no era tan habitual. Por el contrario todos los casos que llegaron a la insuficiencia renal terminal fueron tratados con ciclofosfamida. Desde luego es imposible extraer ninguna conclusión terapéutica de nuestros datos.

Ultimamente se ha publicado un estudio con meta-análisis de los ensayos clínicos efectuados¹⁴. En él se concluye que ningún inmunosupresor es más útil que otro de un modo significativo en cuanto a la probabilidad de muerte o al riesgo de llegar a la insuficiencia renal terminal.

Muchos autores han identificado factores pronósticos⁴⁻⁷. La elevación de la Cr y la hipertensión persistente durante más de cuatro meses se correlacionan con mala evolución. La nefropatía tipo IV es un

factor de riesgo para tener insuficiencia renal. Cuatro de nuestros casos con insuficiencia renal terminal tenían una glomerulonefritis tipo IV y tres de ellos hipertensión con Cr en sangre elevada.

Las supervivencias, tanto de la función renal como del enfermo han sido estudiadas. En un trabajo¹⁵ la supervivencia del paciente a los 10 años es del 80% y en otro⁷ del 88%. En nuestra experiencia es del 90% a los 10 años.

CONCLUSIONES

La NL en los niños españoles es análoga a la descrita en otros países.

La proporción entre niñas y niños es de 3,1/1.

La supervivencia de la función renal es del 89% a los cinco años y del 86% a los diez.

La supervivencia del enfermo es del 93% a los cinco años y del 90% a los diez.

Hacen falta más estudios prospectivos, con un mayor número de casos para poder establecer criterios terapéuticos.

Bibliografía

1. Merino Muñoz R, Espinosa Román L, Méndez Gallego S, García-Consuegra Molina J: Lupus eritematoso sistémico en la infancia. Estudio evolutivo de 18 pacientes. *An Esp Pediatr* 41: 391-94, 1994.
2. Cameron JS: Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 8: 230-49, 1994.
3. Cameron JS: The treatment of lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 3: 350-62, 1989.
4. Baqi N, Moazami S, Sing A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A: Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 7: 924-29, 1996.
5. Curdy DKMc, Lehman TJA, Berstein B, Hanson V, King KK, Nadorra R, Landing BL: Lupus nephritis: prognostic factors in children. *Pediatr* 89: 240-46, 1992.
6. Yang LY, Chen WP, Lin CY: Lupus nephritis in children. A review of 167 patients. *Pediatr* 94: 335-40, 1994.
7. Levy M, Montes de Oca M, Babron MC: Lupus érythémateux disséminé chez l'enfant. Etude collaborative en region parisienne. Journées parisiennes de Pédiatrie. Flammarion Paris. pp. 52-58, 1989.
8. Tejani A, Nicstri AD, Chen CK, Fikrig S, Gurumurthy K: Lupus nephritis in black and hispanic children. *Am J Dis Child* 137: 481-482, 1993.
9. Barron KS, Person DA, Brewer EJ, Beale MG, Robson AM: Pulse methyl-prednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J Pediatr* 101: 137-141, 1982.
10. King KK, Konreich HK, Bernstein BH, Singsen BH, Honson V: The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis Rheum* 20 (Supl.): 287-293, 1977.
11. Schaller J: Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis* 8: 219-228, 1982.
12. Felson DT, Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *New Eng J Med* 311: 1528-33, 1984.
13. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy on lupus nephritis. *New Eng J Med* 314: 614-19, 1986.
14. Bansal VK, Beto JA: Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 29: 193-99, 1997.
15. Platt JL, Burke BA, Fish AJ, Kim Y, Michael AF: Systemic lupus erythematosus in the first two decades of life. *Am J Kidney Dis* 2 (Supl. 1): 212-221, 1982.