



Respuesta al mofetil micofenolato en un caso de nefropatía lúpica resistente a ciclofosfamida IV y ciclosporina A

A. Navas-Parejo, M. J. Espigares, A. Alhosni y J. García-Valdecasas

Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Sr. Director:

El pronóstico de la nefropatía lúpica ha mejorado significativamente desde la introducción de los tratamientos con inmunosupresores y esteroides, en particular la ciclofosfamida en bolus IV (CIV)¹⁻³. La ciclosporina A (CiA) puede ser de utilidad⁴ pero sus efectos secundarios limitan su uso⁵. En los casos resistentes a estos tratamientos no está definida la pauta a seguir. Recientemente se ha iniciado el uso de mofetil micofenolato (MMF) en la nefropatía lúpica⁶, cuya indicación princeps es la inmunosupresión en trasplante renal⁷.

Presentamos una paciente de 16 años de edad, que ingresó (14-06-97) remitida desde otro centro con un cuadro de HTA 190/115 mmHg y edemas. Dos años antes presentó aftas orales y un mes antes de su ingreso un cuadro de dolor abdominal cólico y lesiones en extremidades inferiores eritemato-violáceas, sobreelevadas, de 1 cm de diámetro, que no dejaron estigmas. En su analítica destacaba: Ht^o 30,8%, Hb^a 10,2 g/dl, 4.000 leucocitos, linfopenia (< 1.300), 202.000 plaquetas. VSG 130 mm 1^a h^a. Creatinina (Cr) 1,27 mg/dl, urea (U) 76 mg/dl, perfil hepático normal, prot. tot. 4,7 g/dl, albúmina (Alb) 1,6 g/dl, colesterol (Col) 327 mg%, triglicéridos (Tgl) 222 mg/dl. Orina: Na/K < 1, proteinuria 4,5 g/24 h y microhematuria. RX de tórax normal. Ecografía renal. Ambos riñones de situación y morfología normal. Tránsito intestinal: engrosamiento de válvulas conniventes de yeyuno, compatible con vasculitis abdominal. Estudio seroinmunológico ANA 1/640, DNA+, (ENA, Sm, RNP, ANCA, crioglobulinas) negativos. Inmunocomplejos circulantes (ICC) 6,8 ng/ml, C3: 51 mg/dl, C4: 10 mg/dl, PFB: 21 mg/dl. Estudio hematológico: Haptoglobina normal. Test de coombs di-

recto negativo. Anticoagulante lúpico negativo. Biopsia renal: se obtuvieron 14 glomérulos en los que se apreció proliferación difusa, «wire loop» y proliferación extracapilar-inmunofluorescencia: positividad para IgG, IgA, C3, y fibrinógeno. El diagnóstico fue: LES, Nefropatía lúpica tipo IV OMS. Se inició tratamiento protocolizado con bolus de metilprednisolona 500 mg/iv, x 3 días y CIV (15 mg/kg). Continuando con prednisona (0,5 mg/kg/día), y CIV mensual x 6 meses. No se observó respuesta, persistiendo HTA, síndrome nefrótico y anemia (en tratamiento con dosaxocina, labetalol, nifedipino, fosinopril, furosemida y eritropoyetina sc. (EPO) 50 U/kg/semana. En la analítica destacaba: Hb 9,4 g/dl, 4.850 leucocitos, Cr 1,8 mg/dl, U 90 mg/dl, prot. tot. 4,8 g/dl, Alb 2,4 g/dl, Col 353 mg/dl, Tgl 382 mg/dl. C3: 51 mg/dl C4: 10 mg/dl, PFB: 31 mg/dl, ANA 1/640, nDNA (+). En orina: proteinuria 12,5 g/24 h y microhematuria. Se inició tratamiento con CiA oral (5 mg/kg). Al mes de tratamiento se aprecia una respuesta parcial: VSG 29 mm 1^a h^a, Hb^a 9,4 g/dl, 9.320 leucocitos, 476.000 plaquetas. Cr 1,65 mg/dl, U 92 mg/dl, Prot Tot 6,6 g/dl, Alb 41 g/dl, Col 406 ng/dl, Tgl 240 mg/dl. Complemento normal, ANA 1/640, nDNA (+). Proteinuria de 2,6 g/24 h y microhematuria. Los niveles de CiA oscilaron entre 115-175 ng/ml. Durante el seguimiento persistió la HTA y la proteinuria en rango nefrótico. La Cr media fue de 2,5 mg/dl. A los 18 meses presentó brote lúpico con HTA: 220/120 mmHg. Edemas (+++), deterioro de función renal: Cr 4,5 mg/dl, y proteinuria de 18 g/24 h. Se suspendió CiA, y se trató con bolus de metilprednisolona y plasmáferesis (seis sesiones X 2.500 ml/sesión). persistieron ANA (+1/640). C3: 45 mg/dl, C4: 5 mg/dl, PFB 10 mg/dl, ICC 6,2 ng/ml. Ante la falta de respuesta se inició tratamiento con MMF 500 mg/12 h (24-sep-99), y se incrementó hasta 1 g/12 h, y prednisona. 25 mg/48 h. Se produjo una mejoría clínica y bioquímica progresiva. Al mes la TA se controló y a los seis meses se suspendió la EPO y los fármacos hipotensores. A los 10 meses se redujo la dosis de MMF a 750 mg/12 h, pero aumentó la proteinuria, sin otros signos de actividad, retornándose a la dosis

Correspondencia: Dr. A. Navas-Parejo Casado
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario San Cecilio
Avda. Dr. Oloriz, s/n.
18012 Granada
E-mail: anavas@hsc.sas.cica.es

previa. Tras 18 meses de tratamiento con MMF, la paciente está clínicamente estable y presenta la siguiente analítica Ht^o 36%, Hb^a 13 g/dl, 5.450 leucocitos, 1.740 linfocitos, 432.000 plaquetas. VSG 31 1^a h^a. Cr 1,3 mg/dl, U 75 mg /dl, perfil hepático normal, Prot. Tot 6,4 g/dl, Alb 3,8 g/dl, Col 351 mg/dl, Tgl 207 mg/dl. Orina: proteinuria de 2,3 g/24 h, y 10-15 hties x C. C.Cr: 92 ml/m. C3: 79 mg/dl, C4: 18 mg/dl, PFB: 31 mg/dl, ANA 1/320, nDNA (-).

El caso que presentamos no tuvo respuesta a CIV, y con CiA la respuesta fue parcial, destacando durante este período la persistencia de HTA, anemia, creatinina elevada y proteinuria. La introducción de MMF tras un nuevo brote lúpico, mejoró la situación clínica y biológica de la paciente como indican los reactantes de fase aguda y los parámetros seroinmunológicos, presentando además mejoría de función renal y remisión de la HTA y de la anemia. El aumento de la proteinuria con la reducción de la dosis de MMF es coincidente con otros casos descritos⁸, una dosis inferior a 1 g/12 h parece ineficaz. En nuestro caso el MMF ha presentado claras ventajas sobre los otros tratamientos prescritos. Hay evidencia experimental de una mayor eficacia del MMF en lupus murino⁹, y en humanos hay publicaciones en las que se muestra la utilidad de MMF en distintas nefropatías^{10,11}. Se están poniendo en marcha estudios prospectivos para valorar su utilidad y seguridad¹², que aún debe demostrarse. El MMF puede ser una alternativa en el tratamiento de la nefropatía lúpica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Felson TD: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *The New Eng J Med* 13: 1528-1533, 1984.
2. Steinberg AD: The treatment of lupus nephritis (NF) *Kidney Inter* 30: 769-787, 1986.
3. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *The New Eng J Med* 314: 614-619, 1986.
4. Dostal C, Tesar V, Rychlik I y cols.: Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* 7: 29-36, 1998.
5. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Inter* 30: 964-974, 1986.
6. Glicklich D, Acharya A: Mycophenolato mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 32 (2): 318-322, 1998.
7. Allison AC, Eugui EM, Sollinger NW: Mycophenolate Mofetil (RS-61443): Mechanism of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 7: 129-139, 1993.
8. Briggs WA, Choi MJ, Scheel MJ: Successful treatment of glomerular disease with mycophenolato mofetil. *Am J Kidney Dis* 31: 213-217, 1998.
9. Coma D, Morigi M, Facchinetti D, Bertani T, Zoja C, Remuzzi G: Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 51: 1583-1589, 1997.
10. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, Falkenhain ME y cols.: Mycophenolato mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 10 (4): 833-839, 1999.
11. Chan TM, Li FK, Tang CSO y cols.: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Eng J Med* 343: 1156-1162, 2000.
12. Gaubitz M, Schorat A, Schote H, Kern P, Domschke W: Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 8: 731-736, 1999.