

ENTIDAD CARACTERIZADA POR COMPRENDER

A PACIENTES CON:

**AFECTACIÓN HISTOLÓGICA DEL RIÑÓN
POR LESIONES LÚPICAS**

SIN

**EVIDENCIA CLÍNICA DE AFECTACIÓN RENAL
Y CON
SEROLOGÍA LÚPICA NORMAL, anti-DNA NORMAL
Y COMPLEMENTO NORMAL**

**ENTIDAD CARACTERIZADA POR COMPRENDER
A PACIENTES CON:**

**AFECTACIÓN HISTOLÓGICA DEL RIÑÓN
POR LESIONES LÚPICAS**

SIN

EVIDENCIA CLÍNICA DE AFECTACIÓN RENAL

*Appel et al. Systemic Lupus erythematosus. In Brenner & Rector's:
The Kidney Sixth Ed, 2000*

ENTIDAD RARA

**SÓLO PUEDE SER DIAGNOSTICADA
SI LA BIOPSIA RENAL SE REALIZA
EN FORMA SISTEMÁTICA**

MEDLINE: 1966 a 2005

14 ARTÍCULOS ESPECÍFICOS DE LUPUS SILENTE

Ahmadian YS et al

Normal urinalysis and + IF in lupus nephritis: Amer J Dis Child 1972; 123:121

Hollcraft RM et al.

Renal Damage in SLE with normal renal function J Rheumatol 1976; 3: 251-261

Bennett WM et al.

Silent renal involvement in SLE. Int Arch Allergy Appl Immunol 1977; 55: 420-8

Cavallo T et al.

Immunopathology of early clinically silent lupus nephropathy Am J Pathol 1977;87

Mahajan SK et al.

Lupus nephropathy without clinical involvement Medicine 1977; 56: 493

Woolf A et al.

Nephritis in children and adults with SLE and normal urinalysis Pediatrics 1979;64

Bennett WM et al

Natural History of silent lupus nephritis Am J Kidney Dis 1982; 1: 359-363

Leehey DJ et al.

Silent diffuse lupus nephritis: long term follow-up Am J Kidney Dis 1982; 2 (S1): 188

O'Dell JR et al.

SLE without clinical renal involvement:renal clinical findings. Ann Rheum Dis 1985

Font J et al.

Silent renal disease in SLE. Clin Nephrol 1987; 27: 283-288

Tojo A et al. (CR)

Silent lupus nephritis with fingerprints deposits Intern Med 1993; 32: 323-326

Gonzalez-Crespo M et al

Outcome of silent lupus nephritis Sem Arthritis and Rheum 1996; 26: 468-476

Zabaleta-Lanz M et al

Silent nephritis in SLE. Lupus 2003; 12: 26-30

Wada Y et al

Renal outcome & predictors of Clinical involvement in SLN Nephron 2004; 98: 101-2

1976

12 pacientes

MO: (100%)

Hiper celularidad mesangial

IF: (75%)

IgG, IgM C3

ME: (100%)

Hiper celularidad glomerular focal o difusa

Fusión pedicular, engrosamiento de la MB

Depósitos densos

Hollcraft RM et al.

Renal Damage in SLE with normal renal function J Rheumatol 1976; 3: 251-261

1977

20 pacientes

MO (60%)

Proliferación mesangial

Proliferativa difusa

ME (85%)

Depósitos electrón-densos

Bennett WM et al.

Silent renal involvement in SLE. Int Arch Allergy Appl Immunol 1977; 55: 420-8

1977

16 pacientes

5 tenían alteraciones en el sedimento

Impresión del momento:

**Una vez demostrada la positividad de la serología para SLE,
el riñón se ve afectado histológicamente en todos los casos,
si es estudiado apropiadamente**

Cavallo T et al.

Immunopathology of early clinically silent lupus nephropathy Am J Pathol 1977;87

Summary of Clinical, Laboratory, and Histopathologic Findings

Age (at biopsy) and sex	Duration of SLE (mons)	Duration of renal disease (mons)	Blood pressure (mm Hg)	Serum creatinine (mg/100 ml)	BUN (mg/100 ml)	Protein excretion (mg/24 hr)	Microscopic hematuria	Histopathologic
41/F	12	<1	120/80	1.0	11	3600	-	MGN
51/F	144	1	136/84	0.8	13	1700	+	MGN
49/F	132	1	120/80	0.6	10	1250	-	MGN
41/F	24	0	110/70	0.7	12	513	-	MGN
13/F	1	0	138/100	0.9	11	378	+	MPGN
27/F	1	<1	120/70	0.8	7	300	-	MPGN
40/F	96	1	110/60	0.7	7	286	-	MGA
56/F	108	0	150/95	0.7	12	161	+	MPGN
42/F	120	0	120/70	0.8	18	<150	-	MPGN
24/F	72	0	134/80	0.7	8	<150	-	MGA
22/F	41	0	120/80	0.7	6	<150	-	MGA
50/F	24	0	110/70	0.7	18	<150	-	MGA
47/F	12	0	130/80	0.7	17	<150	-	MPGN
19/F	6	0	100/70	0.7	8	<150	-	MGA
38/M	5	0	130/80	1.0	11	<150	-	MPGN
27/F	1	0	124/78	0.8	12	<150	-	MPGN

= membranous glomerulonephritis, MPGN = mesangial proliferative glomerulonephritis, MGA = minimal glomerular alteration

al, Laboratory, and Pathologic Findings in Patients With Repeat Biopsy

Biopsy	Interval between biopsies (mons)	Blood pressure (mm Hg)	Serum creatinine (mg/100 ml)	BUN (mg/100 ml)	Protein excretion (mg/24 hr)	Microscopic hematuria	Histopathology
1st	13	138/100	0.9	11	378	+	MPGN
2nd		132/92	1.3	23	3000	+	FPGN
1st	24	120/70	0.8	18	<150	-	MPGN
2nd		120/70	1.0	16	<150	-	Transitional*
1st	14	130/80	1.0	11	<150	-	MPGN
2nd		120/80	1.0	9	<150	-	MGA

mesangial proliferative glomerulonephritis, FPGN = focal proliferative glomerulonephritis, MGA = minimal glomerular

CONCLUSIONES:

La histología es proteiforme

Igs, C y depósitos electrón-densos estaban presentes en el 100%

**Los depósitos mesangiales pueden denotar aumento de la función
fagocítica del mesangio**

**La nefropatía lúpica silente puede evolucionar a nefropatía
mesangial (II) en la medida en que aumentan los depósitos de IC,
dando origen con el tiempo a proliferación mesangial secundaria,
microhematuria y proteinuria ulteriores con el viraje a las clases
III, IV o V.**

1982

20 pacientes

100% con proliferación mesangial

6% cambios proliferativos difusos

**En el follow-up (5 años): 4 pacientes desarrollaron evidencia
clínica de nefritis (hematuria y proteinuria < 1 g/d)**

No hubo alteraciones de la creatinina

Por análisis de Tabla de Vida:

**El % acumulativo de pacientes libres de enfermedad renal fue
de 60% a los 10 años desde el diagnóstico de SLE.**

Curso benigno, independientemente de la variedad histológica.

Bennett WM et al

Natural History of silent lupus nephritis Am J Kidney Dis 1982; 1: 359-363

1982

12 pacientes con nefropatía silente (*Medicine 1977;56:493*)

Nefropatía lúpica proliferativa difusa (IV)

Seguimiento 5 a 11 años (promedio 83 meses)

1 paciente falleció en IRC (*9 años de lupus*)

2 pacientes fallecieron en sepsis sin IRC (*silentes*)

7 pacientes sin cambios

A 4 se los rebiópsió. 2 a clase II y 2 a clase III (*todos silentes*)

2 a IRC (tipo III-IV) 7 a 11 años

Biopsiar a todos los pacientes con diagnóstico de lupus.

¿Tratar al tipo IV? (*en gral se asocian a alteraciones humorales*)

Leehey DJ et al.

Silent diffuse lupus nephritis: long term follow-up Am J Kidney Dis 1982; 2 (S1): 188

1982

1 paciente falleció con IRC

**2 pacientes fallecieron sépticos
(SILENTES)**

12 Clase IV

2 pacientes en IRC clase III-IV

7 pacientes SILENTES

Rebiopsiados:	2 Clase II	3 ?
	2 Clase III	

Leehey DJ et al.

Silent diffuse lupus nephritis: long term follow-up Am J Kidney Dis 1982; 2 (S1): 188

1982

**Es poco probable hallar casos de nefropatía lúpica silente
con biopsia renal Clase IV
sin otros hallazgos clínicos de lupus
o marcadores que denoten gran actividad.
En general son pacientes graves.**

Leehey DJ et al.

Silent diffuse lupus nephritis: long term follow-up Am J Kidney Dis 1982; 2 (S1): 188

1985

11 pacientes

100% clase II

A los 6.3 años de seguimiento:

100% con función renal normal

Ligeros cambios en el sedimento (H)

O'Dell JR et al.

SLE without clinical renal involvement:renal clinical findings. Ann Rheum Dis 1985

1987

15 pacientes

(MO, IF)

6 clase I

7 clase II

2 clase III

Clase I: Artritis, lesiones en piel, Raynaud

5 clase II y 2 clase III: Serositis y anemia hemolítica

Font J et al.

Silent renal disease in SLE. Clin Nephrol 1987; 27: 283-288

1987

Todos se trataron con esteroides por los signos extrarenales

Ninguno tuvo complicaciones renales

**El compromiso renal es frecuente
independientemente de la clínica renal.**

**La biopsia renal estaría indicada
en aquellos pacientes con lupus
que tengan manifestaciones clínicas
(*excepto artritis o dermatopatía*),
y así detectar daño renal silente significativo**

Font J et al.

Silent renal disease in SLE. Clin Nephrol 1987; 27: 283-288

1996

20 pacientes propios

Seguimiento: 13 ± 3 años (MO,IF,ME)

18 incluidos (2 excluidos por pérdida de seguimiento)

9 clase I

6 clase II

1 clase IV

2 clase V

9 estaban tomando esteroides (<15mg/d) pre-bx

3 murieron de causas no renales (*infecciones*)

15 sin cambios a los 13 ± 3 años

Todos los pacientes fueron tratados con esteroides post-biopsia

MPS: 44 ± 25 mg/día

Gonzalez-Crespo M et al

Outcome of silent lupus nephritis Sem Arthritis and Rheum 1996; 26: 468-476

193 casos publicados 1957-1995:

**La mayoría Tipo I -Tipo II
30 (15.6%) Clase IV**

Seguimiento promedio 46 meses

Sobrevida renal: 98%

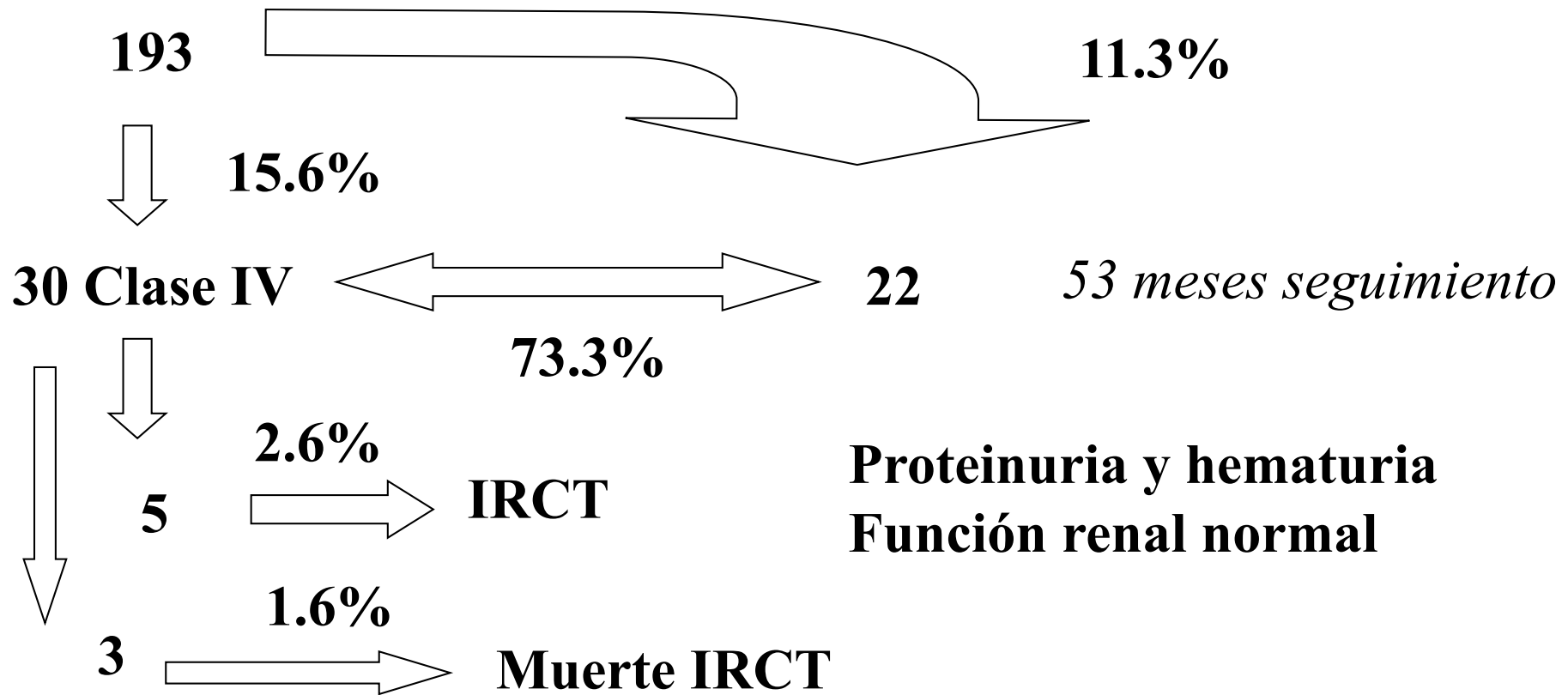
Sobrevida paciente: 91%

3 pacientes murieron de IRC

**La IRC es rara en la nefropatía lúpica silente
La sobrevida del paciente depende de causas extrarenales.**

Gonzalez-Crespo M et al

Outcome of silent lupus nephritis Sem Arthritis and Rheum 1996; 26: 468-476



Sobrevida renal en nefropatía silente: 98% a los 51 meses

vs

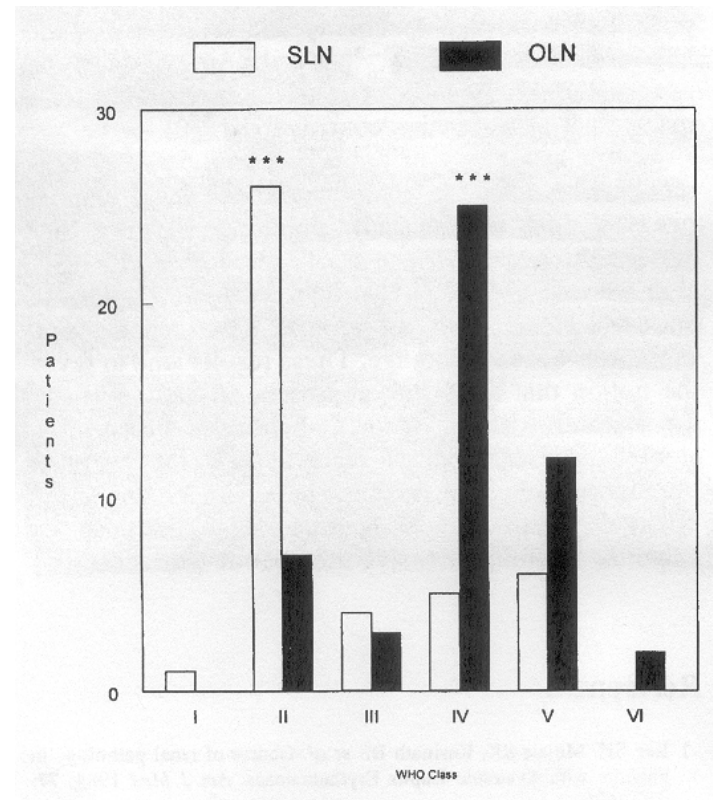
Sobrevida renal en nefropatía clínica: 60%-80% a los 60 meses

La IRC es rara en la nefropatía lúpica silente

La sobrevida del paciente depende de causas extrarenales.

2003

41 pacientes con nefropatía silente vs 49 con nefropatía clínica



Zabaleta-Lanz M et al

Silent nephritis in SLE. Lupus 2003; 12: 26-30

2003

La nefropatía silente fue altamente prevalente

La biopsia renal está indicada en todos los pacientes con lupus

Niveles anormales de de ICC, CH50 y C3 asociados con nefropatía clase II sugieren actividad de la enfermedad (raro)

La nefropatía silente puede representar un estadio inicial en la historia natural de la nefritis lúpica.

Zabaleta-Lanz M et al

Silent nephritis in SLE. Lupus 2003; 12: 26-30

2004

**RENAL OUTCOME AND PREVALENCE OF
CLINICAL RENAL INVOLVEMENT IN PATIENTS
WITH SILENT LUPUS NEPHRITIS**

YOKO WADA ET AL. youko.wada@ryumachi-jp.com

*Wada Y et al.
Renal outcome and predictors of clinical renal involvement in patients with
silent lupus nephritis Nephron Clinical Practice 2004; 98:101-2*

2004

**DESARROLLO DE LUPUS CLÍNICO EN PACIENTES CON
LUPUS SILENTE**

**31 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS SILENTE
ENTRE 1985-1995 (TODOS CON BX Y SEDIMENTO NORMAL)**

23 SIN ALTERACIONES RENALES EN EL SEDIMENTO EN 1995.

**8 (25.8%) PACIENTES DESARROLLARON ENFERMEDAD
RENAL PROMEDIANDO LOS 58 MESES DE DIAGNÓSTICO.**

EN 3 HUBO ALTERACIÓN LEVE DE LA sCr.

**Anti-ADN ALTOS, C3 Y CH50 BAJOS \geq 24 MESES ANTES
DE LA ALTERACIÓN RENAL.**

Anti-ADN E HIPOCOMPLEMENTEMIA COMO PREDICTORES

Wada Y et al.

*Renal outcome and predictors of clinical renal involvement in patients with
silent lupus nephritis Nephron Clinical Practice 2004; 98:101-2*

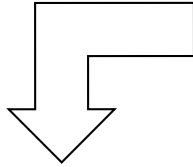


Table 3. WHO classifications of lupus nephritis at onset of SLE

WHO class	ON (n = 8)	SN (n = 23)	p
I	0	4 (17.4%)	0.28
II	5 (62.5%)	18 (78.3%)	0.90
III	2 (25%)	1 (4.3%)	0.15
IV	0	0	-
V	1 (12.5%)	0	0.25
VI	0	0	-

Data are expressed as number of patients.
ON = Overt nephritis group; SN = silent nephritis group.

Table 5. Characteristics and clinical courses of patients in the overt nephritis group

No.	Age/sex	WHO class 1st biopsy	Initial treatment	Time before ON onset	WHO class 2nd biopsy	NS	Treatment after ON onset	Current status
1	29/F	II a	PSL 40 mg CY 50 mg	74 M	V c	Yes	PSL 40 mg	U-p 0.41 g/day CrCl 81.3 ml/min
2	25/F	II a	PSL 40 mg	34 M	IV b	Yes	PSL 60 mg MZR, IVCY	U-p 2 g/day CrCl 62.9 ml/min
3	33/F	III b	PSL 40 mg	60 M	-	Yes	PSL 40 mg FK506	U-p 4.3 g/day CrCl 143.5 ml/min
4	36/F	II a	PSL 40 mg	100 M	IV b	Yes	PSL 60 mg	U-p (-) CrCl 70 ml/min
5	21/F	V	PSL 40 mg	2 M	-	No	PSL 40 mg	U-p (-) CrCl 90.4 ml/min
6	34/F	II a	PSL 40 mg	78 M	IV b	Yes	PSL 60 mg MZR	U-p (-) CrCl 81.6 ml/min
7	16/F	II b	PSL 60 mg	48 M	IV a	Yes	PSL 30 mg MZR, IVCY	U-p 0.63 g/day CrCl 62.9 ml/min
8	25/F	III a	PSL 60 mg	69 M	-	No	PSL 15 mg MZR	U-p 0.83 g/day CrCl 96 ml/min

ON = Clinically overt nephritis; WHO class 1st biopsy = histological diagnosis at initial diagnosis of SLE; NS = nephrotic syndrome; WHO class 2nd biopsy; histological diagnosis at overt nephritis onset; PSL = prednisolone; CY = cyclophosphamide; MZR = mizoribine; IVCY = intravenous pulse cyclophosphamide therapy; U-p = urinary protein excretion; CrCl = creatinine clearance.

COMENTARIOS QUE EMANAN DE LA LITERATURA

**¿LA BIOPSIA RENAL PARECE ESTAR INDICADA
EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS?**

EN LA EM TODOS TIENEN ALTERACIONES, PERO...

**LA MAYOR CANTIDAD DE PACIENTES TIENEN CLASE II
EN GENERAL CURSAN SIN ALTERACIONES HUMORALES**

NO TRATAR

SEGUIMIENTO

**¿LA BIOPSIA RENAL PARECE ESTAR INDICADA
EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LUPUS
EXCEPTO ARTRALGIA O DERMOPATÍA?**

**LA MAYOR CANTIDAD DE ESTOS PACIENTES
TIENEN
CLASE II CON ALTERACIONES HUMORALES
O
CLASES III, IV O V**

**EN GENERAL TIENEN INDICACIÓN DE TRATAMIENTO
POR EL LUPUS EN SÍ MISMO**

**EXISTE EN LA LITERATURA EVIDENCIA
QUE DEMUESTRA QUE EN LA BIOPSIA RENAL
DE LOS PACIENTES CON LUPUS SILENTE
HAY DEPÓSITOS TISULARES**

**NO EXISTE EN LA LITERATURA EVIDENCIA
QUE DEMUESTRE QUE LA BIOPSIA RENAL
TENGA UNA INDICACIÓN ÚTIL PARA INSTITUIR
UN TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR
EN PACIENTES SIN CLÍNICA DE NEFRITIS**

FISIOPATOLOGÍA

DIFÍCIL DE ENTENDER...Y DE ACEPTAR

**CIC NO SIEMPRE CAUSAN INFLAMACIÓN
DEBIDO A MECANISMOS PROTECTORES EN EL PACIENTE**

LA INGESTA PREVIA DE ESTEROIDES PUEDE ENMASCARAR

LA NEFROPATÍA PREVIA,

SI BIEN LAS DOSIS ERAN BAJAS

Y EN GRAL EL TRATAMIENTO PRE-BX

NO CAMBIA LOS HALLAZGOS PATOLÓGICOS A CORTO PLAZO

Gladman DD et al. Q J Med 1989; 73: 1125-1133

**AUTOANTICUERPOS CAPACES
DE INDUCIR LESIONES GLOMERULARES
SILENTES TEMPRANAS
AL ACTIVAR CIC VINCULADOS AL COMPLEMENTO**

ANTICUERPOS CATIONICOS anti-DNA



HEPARAN SULFATO DE LA MBG



DEPÓSITO DE CIC O LA FORMACIÓN LOCAL DE CI

Anti-DNA puede anteceder en más de 10 años de lupus

Arbuckle et al Scand J Immunol 2001; 54: 211-219

La ausencia de anti-ENA aumentan 11 veces el riesgo de nefropatía

Tápanes FJ et al. Lupus 2000; 9: 437-444