

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Nefritis lúpica en puerperio como presentación de lupus eritematoso sistémico en embarazo. Reporte de un caso y revisión

M<sup>a</sup> Francisca González R<sup>1</sup>, Julio Arriagada R<sup>2</sup>, José Lattus O<sup>3</sup>.

## RESUMEN

*El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica. Ocurre predominantemente en mujeres en edad fértil. La asociación de lupus y embarazo se relaciona con una mayor frecuencia de pérdida fetal, prematuridad y restricción del crecimiento. El diagnóstico precoz y la identificación de las manifestaciones sistémicas son fundamentales para un tratamiento adecuado. La consejería preconcepcional apropiada, el ajuste de los medicamentos, el control estricto de la enfermedad antes del embarazo, la vigilancia intensiva durante y después del embarazo por el obstetra y el reumatólogo juegan un papel clave para aumentar la probabilidad de embarazos exitosos. Presentamos el caso de una paciente sin antecedentes mórbidos, que presentó nefritis lúpica durante el puerperio y también presentamos una breve revisión del tema que se enfoca en dar pautas prácticas de tratamiento.*

**Palabras claves:** Lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, puerperio, guías prácticas y manejo.

## SUMMARY

*Systemic Lupus erythematosus is an inflammatory, systemic and chronic disease. Occurs predominantly in women of fertile age. The association of SLE and pregnancy is related with increased frequency of fetal loss, prematurity, and growth restriction. Early diagnoses as well as identification of systemic manifestations are critical for adequate treatment. Appropriate preconception counseling, medication adjustment, strict disease control prior to pregnancy, intensive surveillance during and after pregnancy by obstetrician, and rheumatologist play a key role to increase the probability of successful pregnancies. We report the case of a patient without morbid history, who displayed lupus nephritis during puerperium and we also put forward a brief review of the topic focuses on giving treatment practical guidelines.*

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, puerperium, treatment practical guidelines.

<sup>1</sup> Becada de Ginecología y Obstetricia. Hospital Santiago Oriente, Dr. Luis Tisné Brousse.

<sup>2</sup> Gineco Obstetra Unidad de Puerperio. Hospital Santiago Oriente, Dr. Luis Tisné Brousse.

<sup>3</sup> Ginecólogo Obstetra. Profesor Asociado y Director del Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Área Oriente-Peñalolén. Servicio y Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Santiago Oriente, Dr. Luis Tisné Brousse.

Correspondencia: mfrancisca.gonzalezr@gmail.com

Recibido el 10 de octubre, 2017. Aceptado el 18 de diciembre, 2017.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, inflamatoria sistémica crónica, que se caracteriza por un curso clínico con periodos de actividad y remisión.

Tiene una prevalencia mundial 1:1.000 habitantes, siendo entre 6 y 10 veces más frecuente en mujeres entre 14 y 64 años. Dado que es una patología que afecta a mujeres en edad fértil, es primordial considerar la sospecha en gestantes. En EE.UU existen 4.500 embarazadas con LES al año. El lupus eritematoso sistémico en embarazadas se asocia en 30% con aborto espontáneo, con 10%-50% de muerte fetal intrauterina, 30% con RCIU, 11% con RPM, 25% de parto prematuro y 1% de lupus neonatal.

El parto y el puerperio son dos situaciones de riesgo para el desarrollo de un brote de actividad de lúpica, siendo mayor en las pacientes con enfermedad activa en el momento de la concepción.

Debido a la repercusión fetal y el deterioro materno, es fundamental reconocer los síntomas y signos relevantes que permitan realizar el diagnóstico precoz de LES durante el embarazo y por ende, el seguimiento y manejo adecuado.

El caso expuesto es de una paciente primigesta de 24 años cuyo diagnóstico de LES se realizó en el puerperio. Además se agrega una breve revisión de lupus enfocado en el enfrentamiento y manejo durante el embarazo.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 24 años, primigesta, cursando embarazo 35<sup>+5</sup> semanas, sin antecedentes mórbidos relevantes. Derivada desde la atención primaria a la urgencia obstétrica del Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse por crisis hipertensiva.

Al ingreso destaca: Presión 160/110 mmHg, y edema leve de extremidades inferiores.

Exámenes de laboratorio destaca proteinuria aislada: 2.673 mg/dl, creatinina: 1,74.

Hb: 9,8, Hto.: 27,9%, plaquetas: 303.000, GOT: 17, GPT:28, LDH: 357.

Se hospitalizó con el diagnóstico de preeclampsia severa, por lo que se inició manejo con labetalol más sulfato de magnesio y se indicó cesárea de urgencias. Se obtuvo un RN masculino de 2.620 gramos, apgar 8-9, sin incidentes. En puerperio evolucionó con deterioro progresivo de la función renal creatinina 2,2, acidosis metabólica, hipoalbuminemia e hiperkalemia asociado proteinuria de 24 h de 5.450 mg. Examen de orina completo con hematuria, proteinuria, sin bacterias y urocultivo negativo.

Dado que persiste hipertensa con mala respuesta a terapia antihipertensiva se trasladó a unidad de trata-

miento intermedio, al examen físico destaca lesiones eritematosas discoideas maculares en EEII (Figura 1). Se obtienen antecedentes de conjuntivitis a repetición, artralgia de IFP, codos y tobillos asociado con escasa rigidez matutina. Debido a la alta sospecha de LES se solicita estudio reumatológico destacando ANA (+) 1/1280, C3: 0,4 ↓ C4: 0,1 ↓, FR(-), Anti ADN (+) > 1/40, ENA: Ro(+) La(+), Estudio SAF: negativo.

Se realizó ecodoppler renal que impresionó sin hallazgos patológicos. Ecocardiograma con cavidades levemente dilatadas, motilidad global y segmentaria conservada y leve derrame pericárdico.

Se administró 3 pulsos de metilprednisolona (1.335 mg total) prednisona e hidroxicloroquina. Biopsia renal con hallazgos compatibles con nefritis lúpica difusa, predominante proliferativa endocapilar, componente crescénico acentuado. Clase IV-G(A), índice de actividad: 21, índice de cronicidad: 0.

Paciente persiste con deterioro de función renal, hipertensión y anasarca por lo que se inician pulsos de ciclofosfamida y bloqueo tubular con pagedal, sin embargo mantiene evolución tórpida y ascenso de creatinina hasta 10,3 por lo que se trasladó al Hospital Salvador para manejo por nefrología. Se realizó hemodiálisis bien tolerada, pero sin signos de recuperación renal. Evolucionó con fiebre y elevación de parámetros inflamatorios. Cultivo negativo e IFI positivo para influenza.



Figura 1. Imagen de lesiones de la paciente.

Se manejó con oseltamivir ajustado a función renal y se administró nuevo pulso de ciclofosfamida.

Se ajustó dosis de prednisona y se decidió alta continuando con diálisis crónicas en centro de diálisis y controles ambulatorios. RN dado de alta sin morbilidad asociada.

#### ANTECEDENTES, DIAGNÓSTICO Y MANEJO

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad potencialmente fatal y fácilmente confundible con otras condiciones. La mortalidad está causada por infecciones, enfermedad cardiovascular acelerada y complicaciones de la insuficiencia renal. En Chile las tasas de supervivencia son de 92% a 5 años, 77% a 10 años y 66% a 15 años.

El mecanismo patogénico consiste en una reacción inmunológica contra antígenos propios promovida por anticuerpos. Esta adecuada y/o exagerada respuesta del sistema inmune origina la formación de inmunocomplejos que se depositan en diferentes tejidos. Influyen también factores genéticos, ambientales y hormonales.

El LES puede tener una presentación heterogénea y caracterizarse inicialmente por síntomas inespecíficos. Para realizar su diagnóstico deben cumplirse 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) o nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS o anti ADN de doble cadena.

Los criterios clínicos son :1) Rash malar, en ausencia de dermatomiositis. 2) Rash discoideo clásico localizado por encima del cuello o generalizado. 3) Úlceras orales:

paladar –bucal– lengua o úlceras nasales en ausencia de otras causas como vasculitis, Behcet, infección por herpes, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reactiva. 4) Alopecia ausencia de otras causas como alopecia areata, medicamentos, deficiencia de hierro y alopecia androgénica. 5) Sinovitis: que comprometa dos o más articulaciones y que se caracterice por edema o derrame o dolor en 2 o más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal. 6) Serositis: como pleuritis típica por más de un día, derrame pleural o dolor pericárdico típico. 7) Compromiso neurológico con convulsiones –sicosis o mononeuritis múltiple, mielitis– neuropatía craneal o periférica o estado confusional agudo, en ausencia de otras causas conocidas. 8) Compromiso renal: relación proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos. 9) Anemia hemolítica o coombs directo positivo. 10) Leucopenia (<4000/mm<sup>3</sup> al menos una vez) o linfopenia (<1000/mm<sup>3</sup> al menos una vez). 11) Trombocitopenia (<100 mil/mm<sup>3</sup> al menos una vez).

Los criterios inmunológicos: 1) ANA por encima del rango de referencia. 2) Anti ADN de doble cadena por encima del rango de referencia, excepto el que sea tomado por el método ELISA: dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio. 3) Anti Sm. 4) Anticuerpos antifosfolípidos: cualquiera de los siguientes. Anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo, anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM) o anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM). 5) Hipocomplementemia (C3/C4 ) 6) Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

**Tabla 1. Correlación clínico patológica de la nefritis lúpica**

Nefritis lúpica	Datos clínicos y analíticos
<b>Clase I.</b> Nefritis lúpica mesangial mínima	Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual
<b>Clase II.</b> Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Creatinina sérica normal, con microhematuria o proteinuria no nefrótica Si aparece síndrome nefrótico, descartar podocitopatía
<b>Clase III.</b> Nefritis lúpica focal	Proteinuria y hematuria En ocasiones: síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomerulos afectados Puede evolucionar hacia clase IV
<b>Clase IV.</b> Nefritis lúpica difusa	Es la forma más frecuentemente biopsiada Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial Se asocia con título elevado de anti-ADN y hipocomplementemia Puede evolucionar hacia insuficiencia renal
<b>Clase V.</b> Nefritis lúpica membranosa	Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal con hipertensión y microhematuria En general, escasa actividad inmunológica
<b>Clase VI.</b> Nefritis lúpica con escleros	Deterioro progresivo de función renal, asociación con proteinuria y sedimento normal

Respecto a la nefritis lúpica el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia.

Durante el embarazo las pacientes pueden cursar otras patologías con manifestaciones clínicas similares, entre ellas destaca el síndrome hipertensivo del embarazo, por lo que es fundamental conocer los puntos claves que nos permiten diferenciar una nefritis lúpica versus una preeclampsia. Esta última se presenta después de las 20 semanas de embarazo, se caracteriza por hipertensión con proteinuria elevada, ácido úrico >4,9 mg/dl, sin alteraciones del complemento y ausencia de criterios inmunológicos.

Además debe diferenciarse condiciones propias del embarazo versus un brote de actividad lúpica.

El manejo debe realizarse por un equipo multidisciplinario conformado por gineco-obstetras, nefrólogos y reumatólogos.

Estas pacientes deben ser controladas en una unidad de Alto Riesgo Obstétrico.

Aquellas pacientes con diagnóstico de lupus que desean embarazarse deben recibir consejería prenatal y programar la gestación en períodos de remisión de la enfermedad.

El lupus neonatal tiene una incidencia mundial de 1% a 8%. Se genera producto de paso transplacentaria de anticuerpos IgG AntiRo y AntiLa que generan daño inmune fetal.

Se describen varios síndromes, siendo el lupus neonatal cutáneo el más frecuente y el bloqueo cardiaco congénito el más grave. Es por este último que se requiere monitorizar con ecocardiografía fetal desde las 16 semanas de gestación aquellos fetos de madres con anticuerpos positivos anti Ro y Anti La.

El riesgo de LES neonatal es mayor si presenta antecedente de hijos con LES neonatal previo alcanzado el 16%-18%; con 2 hijos afectados alcanza 50%.

La severidad del LES materno no tiene correlación con la gravedad del LES neonatal.

El tratamiento consiste en diversos fármacos destinados a controlar la respuesta inmunitaria, entre ellos esteroides, antipalúdicos, citotóxicos, anticalcineurínicos y agentes biológicos.

- Esteroides: Metilprednisolona i.v.: 500-1.000 mg i.v. al día x 3 días al inicio. Prednisona: 1 mg/kg/ día el primer mes, y dosis decrecientes hasta 5 mg/día.

**Tabla 2. Cuadro comparativo entre gestación normal y actividad lúpica en embarazo**

Características	Hallazgos brote lúpico	Hallazgos embarazo normal
Clínica	Rush cutáneo Artritis Fiebre Pleuritis Pericarditis	Fatiga Artralgias Mialgias Eritema palmar Pérdida de cabello posparto Síndrome túnel carpiano Edema de extremidades Disnea leve de reposo
VHS	Aumentada	18-46 mm/h <20 semanas 30-70 mm/h ≥20 semanas
Anemia	Hb <10,5 gm/dL	Hb >11 gm/dL <20 semanas Hb >10,5 gm/dL >20 semanas
Trombocitopenia	<95.000 plaquetas	Leve en aprox. 8%
Orina completa	Hematuria	Contaminación vaginal
Proteinuria	≥300 mg/d	<300 mg/d
AntiADN complemento	Títulos elevados Hipocomplementemia	Negativo Aumentado usualmente

**Tabla 3. Control sugerido para embarazadas lúpicas**

Monitoreo	Período durante la gestación	Test
Control con obstetra	<20 sem: mensual 20-28 sem: cada 2 sem >28 sem: semanal	Visita prenatal standard Ex lab. de 28 sem. Evaluación de síntomas y signos de lupus
Control con reumatólogo	Mensual	Evaluación clínica
Laboratorio	Evaluación inicial y mensual	Hemograma, bioquímico, uremia, orina completa, proteinuria aislada o de 24 horas, complemento, anti ADN, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico
Ultrasonido	7-13 semanas - 16-20 semanas luego cada 4 semanas (cada 3 sem si preeclampsia o RCIU)	Evaluación LCN Anatomía fetal Monitoreo de alteraciones de crecimiento y oligohidroamnios
Vigilancia fetal	A las 26-28 semanas y luego semanal hasta parto	Perfil biofísico a las 26 semanas. Doppler arteria umbilical a las 26 semanas
Eco-cardiografía fetal en hijos de madre con anticuerpos Ro+ y La+	Semanal desde las 16 semanas hasta el parto	Evaluación de bloqueo cardiaco

- Antipalúdicos: Reducen las manifestaciones cutáneas y la tasa de recaídas. Hidoxicloroquina 200 mg/día. Requiere control anual de retina.
- Citotóxicos: Azatioprina: <2 mg/kg/día. Ciclofosfamida: habitualmente i.v. (0,5-0,75 g/m<sup>2</sup>) mensual x 6 veces. Luego bimensual x 3 ciclos y finalmente trimestral x 4 ciclos (total 13 pulsos). Actualmente en general solo 6 pulsos. Metotrexato: Solo recomendado en casos menos graves. Micofenolato mofetil: 2-3 g/día desde inicio o 7mo mes en adelante. Alternativa de micofenolato sódico 360-720 mg c/12 h.
- Anticalcineurínicos: efecto antiproteinúrico intrínseco. Ciclosporina A: alrededor de 5 mg/Kg/día en dos dosis. Tracrolimus: alrededor de 0,1 mg/Kg/día en dos dosis.
- Agentes biológicos: Rituximab (Ac anti CD20) 1.000 mg i.v. c/15 días x 2 veces. Inmunoglobulinas: Casos especiales como manifestaciones hematológicas graves, como severa trombopenia.

Se puede intentar plasmáferesis en casos de evolución rápidamente progresiva y presencia de crecientes glomerulares.

Además se recomienda la profilaxis de trombosis en pacientes con estudio positivo de síndrome antifos-

folípido. En gestantes sin antecedente de trombosis se administra Aspirina 81 mg/día. Aquellas con historia de complicaciones obstétricas (aborto >10 sem, aborto recurrente MFU, RCIU, preeclampsia) se administra Aspirina 81 mg/día + heparina desde el diagnóstico de embarazo, se suspende 8 horas previo al parto y continuar 6 semanas posparto.

## DISCUSIÓN

El objetivo de presentar este caso clínico consiste en exponer la manifestación clínica en el puerperio de una enfermedad sistémica de gran repercusión materna, como es el daño renal en el lupus y así plantear el desafío de mantener un alto índice de sospecha de esta patología en el embarazo, procurando un diagnóstico y tratamiento oportuno. Además bajo este contexto se pretende realizar una breve revisión actualizada del tema, enfocada en entregar directrices prácticas de manejo.

Analizando retrospectivamente el enfrentamiento planteado en nuestro caso queda claramente de manifiesto la dilación en el diagnóstico de lupus. Esto puede ser explicado por la completa atribución de los síntomas

y signos a la sospecha de preeclampsia severa. Dado que durante el embarazo pueden presentarse diversas patologías, cuyas manifestaciones iniciales son inespecíficas, es fundamental realizar una anamnesis exhaustiva y una búsqueda detallada en el examen físico y en los análisis de laboratorio de hallazgos que nos ayuden a orientar un diagnóstico adecuado.

En relación a la evidencia revisada se plantea que en aquellas pacientes con diagnóstico de lupus en tratamiento

deben planificar la gestación en conjunto con su médico, puesto que se requiere elegir un momento de remisión de la enfermedad para la concepción y realizar los ajustes de medicamentos necesarios que aseguren la menor posibilidad de reactivación lúpica y el menor riesgo posible para el feto.

El éxito de la gestación en mujeres con LES depende en gran medida de el manejo multidisciplinario, con el fin de detectar en forma precoz las posibles complicaciones maternas y/o fetales.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. PACHECO D ET AL. "Guía clínica LES". *Rev Chile Reumatología* 2012; 28: 5-38.
2. BUNDHUN K ET AL, "Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016". *Journal of Autoimmunity* 79. 2017, 17-27.
3. CLARK C ET AL. "Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period". *J Rheumatol* 2005; 32(9): 1709-12.
4. "Lupus eritematoso sistémico y embarazo" Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona.
5. STOJAN G ET AL. "Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management". *Expert Review of Clinical Immunology* 2012; 8:5, 439-53.
6. PETRI M. "The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514-21.
7. PETRI M ET AL. "Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus American College of Rheumatology. Vol 64. Nº 8, Agosto 2012.
8. RUIZ-IRASTORZA G ET AL. " Diagnóstico y Tratamiento de la Nefritis Lúpica" Consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) *Revista Nefrología*. 2012.
9. BAER A ET AL. "Lupus and pregnancy". *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66(10): 639-53.
10. RAMIRES G ET AL. "Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus" Review Article. Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases* Volume 2015, Article ID 943490, 18 pages.
11. MORONI G ET AL. "Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus SLE" *European Journal of Internal Medicine* 2016; 32: 7-12.
12. MORONI G ET AL. "Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study" *Journal of Autoimmunity* 2016; 74: 6-12.
13. LATEEF A ET AL. "Managing Lupus patients during pregnancy". *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2013; 27: 435-47.
14. OSTENSEN M ET AL. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmunity Reviews* 2012; 11: A437-A446.
15. CAIROLI E ET AL. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica de Chile* 2010; 138(7): 881-7.
16. DANZA A ET AL. Pregnancy in systemic autoimmune disease: Myths, certainties and doubts. *Med Clin (Barc)* 2016; 147(7): 306-12.