Artículo de Revisión

Nefropatía Lúpica

Dr. Miguel Ángel Reyes Rosano [1]

[1] *Servicio Nefrología. Instituto Mexicnao del Seguro Social.*

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad de la colágena que afecta principalmente a mujeres, cuyo inicio puede ser agudo y dramático o insidioso y de lento establecimiento, de múltiples complicaciones y afecciones de órganos específicos, entre los cuales destaca el riñón, la nefropatía lúpica –como se le conoce a la afección del riñón secundario al LES-, puede cambiar radicalmente las condiciones generales, el pronostico y sobreviva de las pacientes.

La importancia de la nefropatía lúpica para los nefrólogos radica en que, aunque no es un padecimiento de todos los días, es una enfermedad seria cuyo pronostico puede ser dramáticamente cambiado por el diagnóstico oportuno y su tratamiento adecuado, sin embargo esto no excluye que el tratamiento a su vez sea potencialmente tóxico, complejo, largo, difícil de planear y llevar a cabo en todas y todos los pacientes.

AUTOINMUNIDAD Y ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS EN LES

En LES, existe un estado de auntoinmunidad generalizada en el cual están presentes auto anticuerpos dirigidos contra una gran variedad de componentes propios -tales como las Anticuerpos Antinucleares (ANA), y los antiDNA doble cadena, (DNAds)- sin embargo, el papel de los auto anticuerpos en la generación del daño a órganos es aun poco claro. Esto contrasta con la auto inmunidad órgano específica tal como la de la miastenia gravis o la nefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular, en los cuales la patogenia relacionada a los auto anticuerpos esta bien determinada.

Los factores genéticos son importantes en lupus, con una gran preponderancia racial, incluso la prevalencia y mortalidad por lupus son, ambas 10 veces mas altas en las mujeres de raza negra en comparación con las de raza blanca, sin embargo llama la atención que en sus progenitores de África Occidental es relativamente rara la enfermedad. También pueden existir pacientes con lupus con familiares saludables a pesar de tener ANA positivos y otros auto anticuerpos, por otro lado se ha encontrado una pobre relación con el loci del MHC (Sistema Principal de Histocompatibilidad), hay mayor relación con genes para C4A o C4B, o con baja producción de Factor de Necrosis tumoral. Algunas deficiencias adquiridas también han sido asociadas a LES como la del receptor del complemento C1r. El FENOTIPO femenino es el de mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad y la tasa de presentación mujer: hombre del LES por edad va de 2:1 en pre púberes y 5:1 en adolescentes hasta 12:1 cuando el establecimiento es en la edad adulta, cayendo nuevamente en pacientes mayores de 60 años.

Algunos factores predisponentes que se han relacionado al desarrollo del LES han sido primeramente los estrógenos, algunos agentes infecciosos como la Tuberculosis y mas recientemente mencionados los retrovirus, así como también algunos medicamentos como la hidratalazina y la procainamida pueden precipitar un "Síndrome de Lupus", pero raramente afectan al riñón.

PATOGENIA

Agregados inmunes están presentes en sitios de lesión en el glomérulo y en los túbulos también en cerca de 2 terceras partes de las biopsias renales así como componentes del complemento. Sin embargo aun no queda claro si estos son derivados de complejos circulantes o generados in situ, deficiencias en el manejo de complejos inmunes y otros materiales extraños han sido descritos quizá asociados con algunos halotipos del HLA A1-B8-DR3, esta deficiencia puede ser mas evidente por la saturación del sistema monocito-fagocítico por agregados inmunes aun libres en la circulación o fijos a receptores C1r.

Típicamente hay múltiples auto anticuerpos en LES dirigidos contra proteínas y ácidos nucleicos relacionados con los mecanismos de trascripción y traslación intracelular, el blanco principal son

nucleosomas (DNA-histonas) o incluso antígenos cuaternarios de la cromatina propia como ribonucleoproteinas nucleares pequeñas y citoplásmicas pequeñas. Los pacientes con nefropatía lúpica, usualmente muestran anticuerpos dirigidos contra DNAds, Sm y C1q, permanece incierto si los Acs anti DNAds, tan característicos del LES tienen un papel directo en la patogénesis.

No hay razones para pensar que los mecanismo patogénicos de daño renal en la nefropatía lúpica sean diferentes de aquellos de las Glomérulonefritis primarias, sin embargo un hallazgo interesante es que el infiltrado mononuclerar intersticial del LES es de predominio de Linfocitos T citotóxicos CD8, diferente de aquel de las Glomérulonefritis primarias cuyo predominio es de Linfocitos T ayudadores CD4 y monocitos. Una pregunta importante es ¿Por qué sólo algunos pacientes con LES desarrollan nefropatia lúpica clínica o evidente?, sabemos sin embargo que aquellos que la desarrollan tienen generalmente altos niveles de anti DNAds y tienen bajos niveles de anti-Ro, y anti-La, además de que sus Acs. Anti-DNAds tienen alta avidez para activar el complemento vistos sobre todo en la nefropatia lùpica proliferativa mas que en la membranosa, los Acs cationicos parecen ser mas patogénicos y también los Acs anti-C1q es mas frecuente encontrarlos en Nefritis lúpica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LES

El LES es como su nombre lo indica una enfermedad sistémica, como tal, es importante determinar la existencia de signos y síntomas que en conjunto nos señalen o guíen al diagnostico. Existen los criterios establecidos de la ARA para el diagnostico de LES, que aunque se hicieron con fines epidemiológicos, nos orientan desde el punto de vista clínico tanto para el diagnostico como para el seguimiento de estos pacientes.

Es importante recordar que la presencia de signos y síntomas puede ser "típica", y nos permita llegar fácilmente al diagnostico sin embargo encontraremos casos cuyo diagnostico de LES se haga a través de la recolección de datos por historia clínica en donde no todos los datos van a estar presentes en el mismo periodo de tiempo, los criterios diagnósticos y detalles sobre manifestaciones en otros órganos y sistemas podrán revisarse en otros textos.

Las manifestaciones extrarrenales del LES son las que marcan el inicio de la enfermedad, sin embargo algunos pacientes desarrollan nefritis severa como manifestación inicial. El tratamiento de la nefritis lúpica debe verse por un lado como parte del tratamiento integral del LES, pero por otro lado el oportuno diagnostico de la nefritis lúpica y su tratamiento especifico determinará en gran parte el pronostico de la enfermedad en conjunto y su calidad de vida.

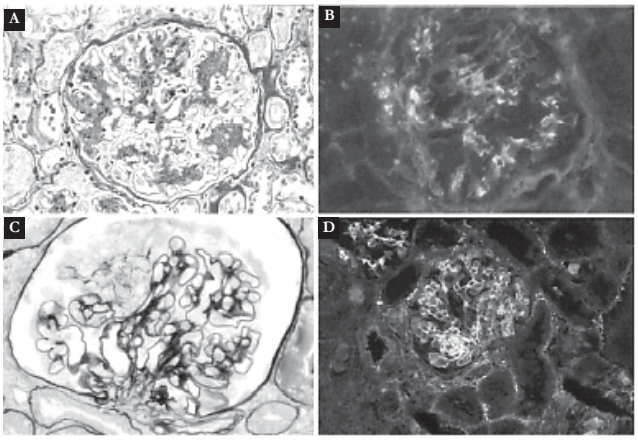
MANIFESTACIONES RENALES DEL LES

Los clínicos hemos olvidado que incluso solo el 25% de los pacientes tienen datos de nefritis lúpica al diagnostico de la enfermedad, sin embargo esta bien determinado que hasta el 60% de los adultos y hasta el 80% de los niños desarrollan nefritis lùpica en el curso de la enfermedad. La manifestación clínica principal y pudiéramos decir prácticamente "universal" es la proteinuria, en sus diversos rangos, sin embargo el síndrome nefrótico como tal se puede encontrar en alrededor del 60% de los pacientes, encontramos también de manera frecuente hematuria microscópica, pero es difícil encontrarla como dato aislado sin proteinuria, la hematuria macroscópica se encontrará solo en algunos casos así como en presencia de Glomérulonefritis rápidamente progresiva, presencia de auto anticuerpos anti-MBG, entre otros y solo en alrededor del 1% de los casos, las alteraciones del sedimento urinario como cilindros granulosos eritrocitarios y hialinos serán apreciados por lo menos en el 50% de los casos, la hipertensión también se encontrará presente no en mayor proporción a la de las glomerulonefritis primarias y dependerá también del grado de severidad de la nefropatia en general, la mitad de los pacientes por lo menos presentará reducción del Índice de Filtrado Glomerular (IFG) y solo de manera ocasional se presentará el paciente con Insuficiencia Renal Aguda (IRA), en algunas ocasiones esta es la manifestación a partir de la cual determinamos que un paciente tiene LES, independientemente de la IRA, un tercio de los pacientes presentarán una caída rápida del IFG y progresión ràpida también hacia la Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Cada vez es mas aceptado que existen alteraciones de la función tubular importantes y se considera a la Acidosis Tubular Renal hiperkalémica como una manifestación de la misma, puede encontrarse también excreción aumentada de cadenas ligeras y B2-microglobulina.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN RIÑÓN

La biopsia renal es llevada a cabo en todos los pacientes lúpicos con anormalidades en orina o en la función renal, porque provee la información especí-

fica para determinar el tipo de lesión existente y por lo tanto influye en el tratamiento de la nefropatía lúpica en particular y del LES en general. Las características de las lesiones encontradas en la biopsia renal se encuentran agrupadas de acuerdo a su severidad, y toma en cuenta el nivel de inflamación aguda así como la cronicidad de las mismas.



En la figura A y B, se observa la microscopia de luz e inmunofluorescencia de la nefritis clase IV (proliferativa difusa), en la figuras C y D se observa imágenes de la nefritis calse III.

En 1995 la Organización Mundial de la Salud, clasificó la nefropatía lúpica en 5 diferentes clases, de acuerdo a hallazgos basados en Microscopia de Luz, Microscopia Electrónica e Inmnofluorescencia y relacionados ampliamente a los hallazgos clínicos de cada paciente:

Clase I (glomérulo normal)

a) Normal por todas las técnicas
b) Normal por Microscopia de Luz, pero con depósitos escasos en Microscopia Electrónica o Inmunohistología.

Clínicamente puede existir proteinuria bajo rango nefrótico, no hipertensión ni caída del IFG.

Clase II (alteraciones mesangiales puras)

a) Proliferación mesangial pura o con escasa hipercelularidad
b) Proliferación definitiva de la celularidad mesangial

Clínicamente puede existir síndrome nefrótico, con o sin hipertensión y generalmente sin caída del IFG

Clase III (proliferación focal y segmentaria)

a) lesiones necrotizantes activas
b) lesiones activas y esclerosantes
c) lesiones esclerosantes predominantemente.

Clínicamente con síndrome nefrótico, hematuria, hipertensión, caida del IFG.

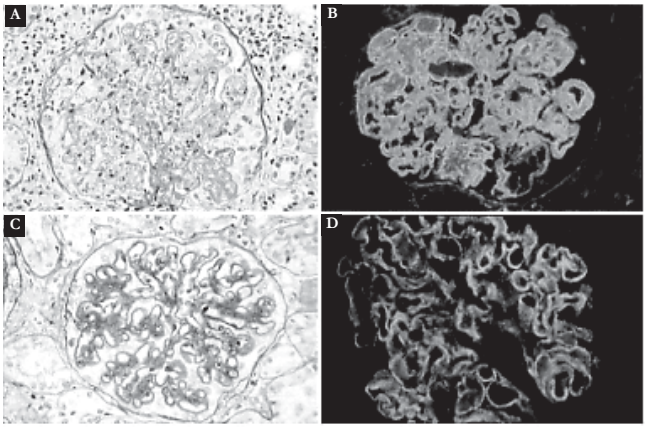
Clase IV (proliferación difusa)

a) con lesiones segmentarias
b) con lesiones necrotizantes activas
c) con lesiones activas y esclerosantes
d) con lesiones esclerosantes predominantemente

Clínicamente con síndrome nefrótico, hipertensión, caída del IFG y evolución rápida hacia la Insuficiencia Renal Crónica.

Clase V (glomerulonefritis membranosa difusa)

a) glomerulonefritis membranosa pura
b) asociada con lesiones de la categoría II (a o b)



En la figura A y B se observan imágenes de la nefritis clase III, en la figura C y D se observan imagénes de la nefritis clase V (membranosa).

De la misma manera con el fin de determinar el tiempo de evolución de las lesiones, la posibilidad de regresión de las lesiones una vez instalado el tratamiento y el pronóstico de la función renal, se han establecido los criterios de actividad y cronicidad los cuales han mostrado ampliamente su eficacia como auxiliares de la clasificación mencionada:

Lesiones Activas (Índices de Actividad)

A) Glomerulares
1.- proliferación celular
2.- disrupción de las paredes capilares
3.- infiltración polimórfica, karyorrexis
4.- cuerpos hematoxilinicos
5.- medias lunas celulares o fibrocelulares
6.- asas de alambre
7.- trombos hialinos
8.- trombos de fribrina
9.- depósitos segmentarios de fibrina

B) Vasculares
1.- depósitos hialinos (inmunocomplejos)
2.- arteritis necrotizante

C) Degeneración tubular y necrosis
D) Inflamación intersticial activa

Lesiones Esclerosantes (Indices de Cronicidad)
A) Esclerosis Glomerular
1.- segmentaria
2.- mesangial
3.- activa

B) Medias Lunas Fibrosas
C) Atrofia Tubular
D) Fibrosis Intersticial
E) Esclerosis Vascular

Aunque como hemos mencionado existe una relación muy importante entre los hallazgos clínicos e histopatológicos, y por lo tanto lesiones histopatológicas mas severas resultan en manifestaciones clínicas mas dramáticas y evidentes, sin embargo, la histopatologia renal no puede ser predicha o inferida por cierto cuadro clínico específico, es por lo tanto de gran relevancia el llevar a cabo el procedimiento de biopsia renal y su estudio con todos los recursos posibles a la mano. En pacientes no tratados, la biopsia renal es un determinante poderoso del pronóstico y sobrevida, sin embargo las alteraciones histopatológicas pueden ser modificadas por la misma enfermedad de tal manera que existe el "viraje", fenómeno en el cual lesiones histopatológicas bien definidas pueden modificarse y presentar una clase histopatológica diferente de la inicial, de la misma manera el tratamiento en si también modificara las lesiones existentes en virtud de que ese es precisamente su cometido y por lo tanto la biopsia renal seriada en determinados pacientes nos ayudará a redefinir el tratamiento.

SOBREVIDA Y MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON NEFRITIS LÚPICA

El curso clínico del Lupus no puede ser considerado por separado de los resultados del tratamiento en sí. Hace 30 años, pocos pacientes con nefritis lúpica severa clase IV sobrevivían mas allá de uno o dos años, y de los restantes, la mitad de ellos moría antes de los 5 años. De la misma manera la evolución hacia la Insuficiencia Renal Crónica en la nefritis lúpica en conjunto era mayor del 50% a 5 años, ambos factores relacionados a la falta de un diagnostico fino en nefrología y a la falta de un tratamiento específico para la nefritis lúpica.

En la mayoría de los pacientes el inicio temprano de tratamiento para la nefritis lúpica tiene una respuesta clínica gratificante, y nos permite –después de iniciar agresivamente-, una disminución progresiva del tratamiento inmunosupresor, logrando en una gran porcentaje el control total de la nefritis y evitar en gran medida las recaídas de la enfermedad.

Las frecuencia y severidad de las recaídas, dependerá de múltiples factores en los que se incluyen, el oportuno inicio del tratamiento en relación al tiempo en que se realizó el diagnostico, la intensidad del tratamiento inicial y del tratamiento de sostén, el apego mismo de la paciente al tratamiento y la presencia de otros factores desencadenantes como lo son el embarazo, el uso de estrógenos, infecciones severas entre otros. Los resultados a largo plazo distan de ser los mismos de hace 30 años, tanto la sobrevida de los pacientes con nefritis severa, como la evolución hacia la IRC es actualmente mucho menor, sin embargo aun quedan muchas preguntas y retos, como la optimización del tratamiento de tal manera que permita cesar el mismo, el significado de la proteinuria persistente en ausencia de actividad, lograr mayores índices de sobrevida en aquellos incluso que iniciaron con función renal ya deprimida, la disminución de los efectos secundarios del mismo, entre otras mas.

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la nefritis lúpica, en la actualidad tenemos 2 grandes y diferentes retos y problemas terapéuticos:

1) El tratamiento de inducción del evento agudo inicial que puede poner en peligro la vida de la paciente y que a menudo afecta múltiples sistemas en el momento mismo del establecimiento de la enfermedad –aquí el tratamiento de la enfermedad es prioritario.
2) El tratamiento de sostén a largo plazo en donde cada vez toma mas importancia la disminución de los efectos adversos. La evidencia del beneficio del uso de esteroides en el tratamiento de todas las formas de nefritis lúpica es muy grande, aunque hay que señalar que jamás se ha llevado un estudio comparativo entre un grupo con esteroides y otro sin ellos, se ha considerado como suficiente esta evidencia y no se visualiza que pueda ser llevado a cabo en el futuro ningún estudio al respecto.

Algunas ocasiones podemos considerar erróneamente que pacientes con datos tan escasos como proteinuria bajo rango nefrótico, no deba recibir salvo esteroides como manejo propio de su nefritis lúpica sin haber llevado a cabo un estudio histopatológico, sin embargo otras veces consideraremos ser agresivos por periodos de tiempo largo en alguna paciente con nefritis clase V, sin tomar en cuenta que no existe evidencia de una respuesta adecuada con el tratamiento.

El beneficio real de los tratamientos establecidos actualmente utilizados se observa en los pacientes con nefritis lúpica clase III y clase IV, en donde se ha observado una mejora dramática de su pronóstico tanto funcional como para la vida.

ESTEROIDES.- Los esteroides pueden utilizarse de dos maneras:

1) En la fase aguda inicial se prefiere cada vez mas el uso de Metilprednisolona en pulsos de .5 a 1g en 3 aplicaciones, que puede repetirse en una ocasión mas, hay que recordar que el uso intravenoso de los esteroides esta relacionado a descontrol tensional agudo, arritmias cardiacas, e incluso paro cardiorrespiratorio, y en algunas ocasiones psicosis sobre todo en niños y adolescentes.
2) La Prednisona puede utilizarse también en la fase aguda a dosis altas de 1 a 2 mg/kg/dia por periodos largos, sin embargo sus efectos secundarios son mas evidentes sobretodo en cara, por lo que muchos clínicos prefiere dejar la prednisona para uso posterior a los pulsos y a dosis de 20 a 30 mg diarios con disminución progresiva de los mismos.

AGENTES CITOTÓXICOS.- La Azatioprina, que ha sido ampliamente utilizada en conjunto con los esteroides para el control del LES, cada vez cae mas en desuso en el manejo agudo y de sostén de la nefritis lúpica, sin embargo algunos clínicos la siguen prefiriendo para el tratamiento de sostén en las nefritis lúpica clase I y II. Utilizado a dosis de 2 a 2.5mg/kg, ofrece gran seguridad en su uso y aumenta la protección dada por los esteroides, sin embargo puede ocasionar macrocitosis o leucopenia a dosis mayores e incluso bajo este mismo rango de uso, también se ha utilizado posterior al uso continuo de ciclofosfamida oral por mas de 12 semanas para evitar la toxicidad gonadal y vesical.

El uso de Ciclofosfamida en la fase aguda y de mantenimiento, esta basado en los ensayos clínicos controlados reportados por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos y liderados por "Austin y Steimberg" entre otros, así como los meta-análisis de múltiples ensayos clínicos publicados. El Uso agudo de ciclofosfamida, produce un poderoso efecto inhibidor sobre las Células B y la resíntesis de auto anticuerpos esta reducida a niveles normales rápidamente. Su modo de uso es en bolos mensuales de .5 a lg/m2SC inicialmente por periodos mensuales hasta por 6 a 8 dosis y posteriormente por espacio de cada 3 meses hasta completar 2 años. Puede también utilizarse vía oral a dosis de 2 a 3 mg/kg/dia, pero definitivamente la vía intravenosa es la mas socorrida por los clínicos. Sus efectos secundarios tampoco se dejan esperar y puede existir manifestaciones agudas por la aplicación del medicamento como estado nauseoso y vómitos si no existe la hidratación adecuada previa a su aplicación, hasta la presencia de cistitis hemorrágica en raros casos relacionados a su vez a una mala preparación del paciente, también existen otros efectos secundarios como la esterilidad dado la toxicidad sobre los órganos reproductores.

CICLOSPORINA A.- Sería esperado que la ciclosporina beneficiara a los pacientes con LES en general y con nefritis lúpica en particular dado su poderoso efecto bloqueador de la expansión clonal de células T cooperadoras y citotóxicas, a través de la inhibición de la síntesis de interleucina 2 (Il-2), sin embargo la evidencia clínica existente y el tiempo no la han favorecido. En algunas publicaciones limitadas, se sugiere que el uso de ciclosporina A en dosis de 4 a 5 mg/kg/dia, produce una respuesta adecuada en algunos pacientes, aunque frecuentemente se observan recaídas una vez retirado el tratamiento.

No se observa ningún efecto reductor de los niveles de anti-DNAds. En particular no parece tener lugar en la presentación aguda del LES y la nefritis lúpica, sin embargo es factible su uso en el tratamiento a largo plazo que permita la combinación con esteroides, por sus efectos en la reducción de la proteinuria en pacientes con proteinuria nefrótica.

MICOFENOLATO MOFETIL.- En los últimos años, se ha iniciado el uso de Micofenolato Mofetil, un inhibidor de la síntesis de novo de las purinas, el cual hasta el momento en pequeños ensayos ha demostrado ser tan útil como la Ciclofosfamida para el control de la nefritis lúpica clase III y IV, sin mostrar hasta el momento beneficios mayores, sin embargo, se considera que sus efectos secundarios son menores y por lo tanto puede superar a lo logrado por la ciclofosfamida, su modo

de uso es por vía oral en dosis que van desde 1g hasta 3g en 24 hrs con dosis promedio de 2g divididos en 2 dosis. Actualmente existen múltiples ensayos clínicos con mayor número de pacientes que conducirá a darle su lugar real al Micofenolato Mofetil en el tratamiento de la nefritis lúpica.

PLASMAFERESIS.- La plasmaféresis en LES, aunque ha tenido un uso racional y prudente, no ha desmostrado beneficio alguno en la nefritis lúpica. De acuerdo a los dos mas importantes ensayos clínicos en donde se utiliza la plasmaféresis 3 veces por semana en combinación con citotóxicos no se demostró beneficio alguno en comparación con el grupo que no fue tratado con plasmaféresis. La plasmaféresis sin embargo, puede ser recomendada en pacientes con crioglobulinemia severa asociada, síndrome urémico hemolítico y quizá en vasculitis asociada. A pesar de esto algunos clínicos lo siguen utilizando como un recurso desesperado en casos severos faltos de respuesta.

OTROS TRATAMIENTOS

Se han utilizado algunos agentes adyuvantes al tratamiento base que algunos grupos reportan con excelentes resultados, sin embargo no tienen fundamento suficiente para su uso generalizado, entre estos se mencionan al Ancrod el cual defibrina al paciente sin efectos secundarios y quizás merezca mayor atención, también se menciona a la Indometacina, que sin embargo induce caída en el IFG y nefritis intersticial.

Los agentes antipalúdicos no han mostrado ningún beneficio. Por ultimo el Ácido Eicosapentanoico omega 3 ha sido también utilizado mostrando un efecto protector en ratones contra nefritis lúpica, sin embargo no se ha mostrado tal beneficio en humanos.

CONCLUSIONES

Finalmente podemos mencionar que a través de los últimos 30 años ha habido avances espectaculares en el tratamiento de la Nefritis lúpica con un impacto evidente en la sobrevida del paciente y en la evolución hacia la IRC Los retos, han sido mencionados, debemos dirigir nuestros esfuerzos en proteger al paciente con LES de la nefritis lúpica y en las pacientes que presentan la nefritis, disminuir al máximo los efectos secundarios intentando mejorar también la tolerancia y eficacia del tratamiento con nuevo esquemas de manejo.

REFERENCIAS

1. Cameron JS. Systemic lupus erytehamtosus. In: Inmunologic Renal Disease. Edited by Nelson EG, Couser WG, Philadelphia, Lippincott-Raven, pp 1055-1094, 1997.
2. Lahita RG: Systemic Lupus Erythematosus, New York, Academic Press, 1998
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25: 1276-1282.
4. Walport MJ: The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd Ed, edited by Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, London, Oxford University Press, 1997, pp 917-935.
5. Hahn BH. Antibodies to DNA. N Engl J Med 1998; 338: 1359-1368.
6. Berden JHM. Lupus nephritis (nephrology forum). Kidney Int 1997;52: 538-558.
7. Cameron JS. Clinical presentation of lupus nephritis In: Lupus Nephritis, edited by Lewix EJ, Korbet S, Schwartz M, London, Oxford University Press, 1999, in press.
8. Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Schoenfeld Y. The Antiphospholipid Syndrome, Boca Raton, CRC press, 1996
9. Kashgarian M: Lupus nephritis: Lessons from the path lab. Kidney Int, 1994; 45: 928-938.
10. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Renal Disease, Tokio, Ikagu-Shoin, 1995: p. 151- 179.
11. Alexopoulus E, Cameron JS, Hartley BH. Lupus nephitis. Correlation of interstitial cells with glomerular function. Kidney Int 1990; 37: 100-109.
12. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 1994 ; 4:1499-1515.
13. Ropes MW. Observations on the natural history of disseminated lupus erithematosus. Medicine (Baltimore) 1964; 43: 387-391.
14. Nossent HC, Swaak TJG, Berden JHM, and the Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Med 1990; 89: 169-174.
15. Nossent HC, Swaak TJG, Berden JHM, and the Dutch Working Party on SLE: Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: Patients and graft survival and disease activity. Ann Intern Med 1991; 114:183-188.
16. Lochhead KM, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Kalayoglu M, Sollinger HW, Belzer FO. Risk factors for allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus. Kidney Int 1996; 49: 512-517.
17. Donadio JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: A long-term clinicopathologic study. Lupus 1995;4: 109-115.
18. Donadio JV, Glassock RJ. Inmunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. Am J Kidney Dis 1993; 21: 239-250.
19. Cameron JS. What is the role of long-term cytotoxic agents in the treatment of lupus nephritis? J Nephrol 1993; 6:172-176.
20. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immu-

nosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. N Eng J Med 1984; 311:1528-1523.
21. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis 1997; 29:193-199.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan S-P, Rohde RD, Lachin JM. For the Lupus Nephritis Collaborative Study Group: A Controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. N Engl J Med 1992; 326: 1373-1379.
23. Euler HH, Schroeder JO Zeuner RA, Teske E. A ramdomized trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus: Design of the LPSG trial. Int J Artif Organs 1991;14: 639-646.
24. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986; 314: 614-619.
25. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone alone. Arthritis Rheum 1991; 34: 945-950.
26. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993;119: 366-369.
27. Ponticelli C. Treatment of lupus nephritis: The advantages of a flexible approach. Nephrol Dial Transplant 1997;12: 2057-2059.
28. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang JX, Ji YL, Lau SC, Wong AKM, Tong MKL. Efficacy of Mycophenolate Mofetil in patients with diffuse proliferative Lupus Nephritis. N Engl J Med 2000;343:1156-1162.
29. Becker BN, Fuchs H, Hakim R. Intravenous immune globulin in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus and end stage renal disease. J Am Soc Nephrol 1995; 5:1745-1750.
30. Kalden JR. Experimental approaches to the treatment of systemic lupus erythematosus. Sem Clin Inmunol 1996; 12: 25-30. BM