

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

9

NEFROPATÍA LÚPICA

Capítulo

9

NEFROPATÍA LUPICA

NEFROPATÍA LÚPICA

Jhon Serna Flórez*

César Augusto Restrepo Valencia**

**Médico Internista Nefrólogo, Epidemiólogo,
Intensivista*

Docente Universidad del Quindío

Hospital Universitario San Juan De Dios

*** Médico Internista Nefrólogo*

Profesor Asociado Universidad De Caldas

1. DEFINICIÓN

El Lupus eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes, afectando cualquier órgano del cuerpo, pero su compromiso renal: nefritis lúpica (NL), es la mayor manifestación del lupus y se asocia con una alta morbilidad y progresión a enfermedad renal crónica (ERC). Se considera que un paciente padece nefropatía lúpica cuando presenta proteinuria en 24 horas superior a 500mg, sedimento urinario activo o creatinina sérica superior a 1.5mg/dL

2. EPIDEMIOLOGIA

La incidencia global de Lupus eritematoso sistémico fluctúa entre 1,8 a 7,6 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia varía entre 40 a 200 pacientes por 100.000 habitantes si se incluye la población afrodescendiente. La incidencia de compromiso renal es más variable y se

describe que fluctúa en rangos entre el 25 al 75% dependiendo de la población estudiada y de los criterios que se utilizan para el diagnóstico de compromiso renal, es conocido que el género femenino es el más afectado, con una relación hombre:mujer 1:9, sobre todo entre los 20 a 30 años.

El 50% de los pacientes con LES tienen evidencia clínica de compromiso renal al momento del diagnóstico, y durante su seguimiento ocurre compromiso renal en más del 60% de ellos, se considera que el patrón de presentación, es aquel que prevalece a lo largo del tiempo.

3. FISIOPATOLOGÍA

La nefropatía lúpica es el ejemplo clásico de una enfermedad mediada por complejos inmunes. La etiología del LES permanece desconocida pero las observaciones científicas sugieren influencia genética, hormonal, inmunológica y medioambiental.

3.1 Factores Genéticos:

- Alta frecuencia en gemelos monocigotos, entre el 5 al 12% de parientes con LES pueden padecer la enfermedad.
- Mayor frecuencia de marcadores genéticos como HLA B8, DR2, DR3, DQW1
- Deficiencia en factores del complemento como C1q, C2

3.2 Factores Hormonales: existe evidencia suficiente acerca de la función inmunoreguladora que tienen en el LES hormonas como estradiol, prolactina, testosterona, DHEA; afectando su incidencia y severidad. Los estrógenos, por ejemplo, estimulan timocitos, linfocitos T CD8 y CD4, macrófagos, interleukina 1, sistema HLA y moléculas de adhesión endotelial, activando entonces la cascada inflamatoria.

3.3 Factores Inmunes: son numerosos los defectos inmunes en el LES, su etiología no es clara y se desconoce si estas alteraciones son primarias o secundarias, entre las cuales se destacan:

- Disminución en el número de células T citotóxicas y células T supresoras
- Incremento de células T CD4
- Aumento de la vida media de los linfocitos B
- Aumento en niveles de interferón alfa

Todos estos defectos promueven la producción de anticuerpos antinucleares (ANAS) con alteración en la apoptosis y disminución en la eliminación de restos celulares, a su vez, la fagocitosis de estos fragmentos conlleva a la estimulación de la respuesta inmune mediada por los autoantígenos de las células apoptóticas. Su presencia en los riñones puede resultar del depósito de complejos inmunes circulantes en el plasma, anticuerpos dirigidos contra antígenos plantados previamente en el riñón ó anticuerpos dirigidos contra componentes de células nativas de las nefronas.

Gracias al proceso de apoptosis es posible eliminar células envejecidas que necesitan ser reemplazadas por células nuevas, como resultado de la apoptosis se generan vesículas en la superficie celular las cuales contienen resto de material nuclear conocidos con el nombre de nucleosomas; estas vesículas normalmente deben ser removidas del organismo gracias a la acción de los macrófagos que las fagocitan, proceso que requiere la presencia de C1q el cual se fija a la superficie de los restos celulares y es reconocido por receptores en la superficie de los macrófagos.

Se ha observado que los macrofagos del paciente con LES tienen menor capacidad de generar el proceso de fagocitosis, además en algunas poblaciones se ha encontrado una reducción importante en los niveles de C1q. El exceso de material apoptótico anormalmente acumulado en forma de vesículas da lugar a estimulación de la respuesta inmune que incluye el procesamiento del mismo por las células presentadoras de antígeno, las cuales lo exponen posteriormente en su superficie por intermedio del complejo de histocompatibilidad mayor a las células T. Estas células T interactúan luego con las células B y ante la presencia de factores coestimulantes son estimuladas a proliferar, producir y liberar autoanticuerpos. Finalmente, se establece la ruptura celular anormal y la producción de autoanticuerpos dirigidos contra muchos antígenos nucleares como RNP, Sm, DNA, Ro, La y nucleosomas, pudiéndose encontrarlos inclusive varios años antes de la presentación clínica del LES.

3.4. Factores Medio-ambientales:

- Infecciones: virales, tripanosomiasis, TBC
- Radiación ultravioleta: estimula la expresión de ribonucleoproteínas de superficie y la secreción de IL-1, IL-6, TNF alfa en los keratinocitos.
- Tóxicos: sílice, cigarrillo

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta múltiples sistemas: piel, articulaciones, riñones, pulmones, serosas entre otros órganos; su curso clínico se caracteriza por exacerbaciones y remisiones crónicas y agudas.

El cuadro clínico más frecuente se manifiesta con síntomas constitucionales asociados a compromiso cutáneo, musculoesquelético, hematológico y serológico.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Sistémico	
Sistema	Hallazgos
Síntomas constitucionales	Astenia, adinamia, mialgias, pérdida/ganancia de peso, fiebre primaria o secundaria (procesos infecciosos sobreagregados).
Piel	Foto sensibilidad, eritema malar en "alas de mariposa", lesiones discoideas, alopecia, úlceras orales y nasales no dolorosas, fenómeno de Raynaud
Cardiovascular	Endocarditis verrugosa o fibrinosa (Libman Sacks), predisposición a enfermedad coronaria
Pulmonar	Neumonitis, hemorragia alveolar, derrame pleural, hipertensión pulmonar
Neurológico	Convulsiones, psicosis, cefalea, neuropatías, alteraciones cognitivas
Hematológico	Anemia normocítica, normocrómica, ocasionalmente hemolítica; leucopenia, trombocitopenia, aumento de velocidad de sedimentación (VSG), aumento de eventos tromboembólicos en presencia de síndrome antifosfolípidos.
Inmunológico	VRDL levemente reactivo, ANA's, AntiDNA de doble cadena, AntiSm, AntiRo, AntiLa, AntiRNP.
Musculoesquelético	Artritis migratoria y simétrica con predominio en manos con compromiso de articulaciones metacarpofalángicas.
Serosas	Pleuritis, pericarditis, peritonitis

4. 1. Nefropatía lúpica: el compromiso renal es clínicamente evidente en el 50% de los casos de LES, pero la mayoría de los pacientes tienen compromiso subclínico evidenciado en la biopsia renal, pues se desarrolla en

los primeros años de la enfermedad, y puede ser detectado de forma temprana por medio de análisis periódicos del parcial de orina, creatinina sérica y depuración de creatinina medida en 24 horas. Las principales manifestaciones son:

- Hipertensión arterial
- **Sedimento activo:** hematuria, leucocituria, cilindros hemáticos, leucocitarios y granulosos
- **Proteinuria:** es el hallazgo más característico de la enfermedad (80%), en valores superiores a 500mg/24h y dependiendo de su rango se puede acompañar o no de signos clínicos típicos de síndrome nefrótico. En algunas series se ha reportado que el 100% de los pacientes tiene proteinuria, con clínica de síndrome nefrótico en el 45 a 65% de los mismos.
- **Hematuria microscópica:** se detecta en el 80% de los pacientes durante el curso de la enfermedad, pero la hematuria macroscópica es muy rara. La hipertensión arterial es frecuente cuando se presenta nefritis lúpica severa, la cual comúnmente se acompaña de una reducción en la tasa de filtración glomerular; pueden presentarse otras manifestaciones asociadas a variedades tubulares de LES como son la acidosis tubular renal hiper o hipopotasémica.
- **Hiperazoemia:** la elevación de nitrogenados se observa principalmente en los cuadros severos y de rápida instauración con disminución del filtrado glomerular.

5. DIAGNÓSTICO DE NEFRITIS LÚPICA:

5.1 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

- **Serología:** anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos DNA de doble cadena (dsDNA) y al antígeno Smith (Sm), los cuales se asocian con actividad lúpica.
- **Hipocomplementemia:** niveles bajos de C3, C4 y complemento hemolítico total (CH 50).
- **Función renal:** elevación de la creatinina, proteinuria > 500mg/dL, sedimento urinario activo
- **Nefritis tubulointersticial lúpica aislada:** acidosis metabólica hiperpotasémica con azoados normales y sedimento urinario con leve leucocituria y hematuria, con evidencia de infiltrados tubulointersticiales y daño de la membrana basal tubular acompañado o no de depósitos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular.
- **Enfermedad vascular lúpica:** en estos pacientes predomina la hipertensión arterial y elevación de azoados acompañados de un sedimento urinario relativamente benigno, en ellos predomina las lesiones vasculares; histológicamente se observan depósitos inmunes subendoteliales, necrosis fibrinoide, estrechamiento de la luz vascular y ausencia de infiltrado inflamatorio.

5.2. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- **Radiografía de tórax:** derrame pleural, neumonitis
- **Electrocardiograma:** ondas T picudas, compatible con pericarditis
- **Ecocardiograma:** derrame pericárdico
- **Ecografía renal:** tamaño normal o disminuido

5.2 DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:

La biopsia renal es el único método disponible para un adecuado diagnóstico y clasificación de la nefropatía lúpica, identificando los pacientes de alto riesgo para progresión de la enfermedad, determinando su pronóstico. La biopsia renal es importante para poder establecer la severidad del compromiso renal del paciente, y por lo tanto su pronóstico, de ahí que idealmente todo paciente con anomalías en los azoados o en el examen de orina debe ser sometido a biopsia renal, las **indicaciones precisas para la realización de biopsia renal son:**

- Diagnóstico reciente
- Paciente con insuficiencia renal aguda, glomérulo nefritis rápidamente progresiva con LES clínica y serológicamente activo
- Sospecha de compromiso vascular aislado
- Sospecha de nefritis intersticial lúpica aguda aislada
- Lupus latente (Manifestaciones clínicas de actividad lúpica con serología negativa)
- Otras nefropatías asociadas a LES

Las clasificaciones iniciales histológicas de la nefropatía lúpica fueron llevadas a cabo por los hallazgos en microscopia de luz, y posteriormente la organización mundial de la salud (WHO) en 1974 estableció 5 clases de acuerdo a los hallazgos por microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopia electrónica, agregándose un sexto componente principalmente por recomendaciones internacionales dirigidas hacia niños (International Study of Kidney Diseases in Children 1982).

En el año 2004 se creó la clasificación vigente en la cual participaron miembros de sociedades de Nefrología y Patología (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification) estableciéndose 6 clases, e incorporándose los criterios de actividad y de cronicidad propuestos en años anteriores por Austin y colaboradores.

**Tabla 2. Clasificación de Nefritis LÚPICA
(ISN/RPS Classification of lupus nephritis)**

NOMENCLATURA	CLASE	HALLAZGOS HISTOLÓGICOS	HALLAZGOS CLÍNICOS
Mesangial Mínima	I	Glomérulos normales por microscopia de luz (ML) y depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia (INF)	Paciente asintomático Normotenso Función renal normal
	II	Depósitos inmunes mesangiales con hiper celularidad mesangial	Examen de orina normal o con leve proteinuria
Proliferativa Focal	III	Proliferación endo ó extracapilar que afecta menos del 50% de los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales.	Paciente asintomático PA normal o elevada Elevación leve de Creatinina
	III A	Lesiones activas	Disminución de TFG
	III A/C	Lesiones activas y crónicas	Examen de orina con hematuria, proteinuria leve, cilindruria
	III C	Lesiones inactivas crónicas	
Proliferativa Difusa	IV	Proliferación endo ó extracapilar que afecta más del 50% de los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales. Clase IV-S:, Clase IV-G:	Manifestaciones clínicas Hipertensión arterial Hiperazoemia (elevación Creatinina y BUN)
	IV S	Lesiones principalmente segmentales (afectan menos del 50% del glomérulo)	Disminución de TFG Examen de orina con hematuria, leucocituria, cilindruria (sedimento telescopado)
	IVG	Lesiones principalmente difusas	
Membranosa	V	Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentales, puede presentarse en combinación con clase III o IV	Paciente con síndrome nefrótico Normotensión o hipertensión Azoados normales TFG normal Examen de orina con proteinuria > 100mg/dL Proteinuria > 3,5g/24h
	VI	Mas del 90% de los glomérulos con esclerosis global sin actividad residual	Paciente asintomático o con síntomas de ERC Hiperazoemia (elevación Creatinina y BUN) Disminución de TFG Examen de orina con proteinuria, cilindruria

Se debe tener en cuenta que esta clasificación no incluye 2 variedades importantes: la Nefritis tubulointerstitial aislada y la Enfermedad vascular lúpica aislada, mencionadas anteriormente.

6. PRONOSTICO:

Existen algunas poblaciones con nefropatía lúpica en quienes el pronóstico es desfavorable:

- Afro descendientes
- Pobre nivel socioeconómico
- Mala adherencia al tratamiento medicamentoso
- Elevada creatinina al diagnóstico de la enfermedad con sedimento urinario nefrítico
- Hipertensión arterial mal controlada
- Ausencia de respuesta terapéutica a un esquema inductor de inmunosupresión clásica.
- Biopsia renal que muestre Clase IV de nefropatía lúpica acompañada de altos índices de actividad y de cronicidad.
- Sexo masculino
- Extremos de edad
- Anticuerpos antifosfolípidos y síndrome antifosfolípido.

La sobre vida de los pacientes con nefropatía LÚPICA en décadas anteriores a 2 años era de menos del 10%, pero gracias a los tratamiento actuales se ha modificado significativamente lográndose sobre vidas a 5 años en más del 90% de los pacientes, siendo las principales causas de muerte actividad lúpica (compromiso neurológico, renal o cardiovascular), infección secundaria a inmunosupresión, estadios finales de la enfermedad (enfermedad renal en estadio terminal), complicaciones secundarias al tratamiento (infección y enfermedad coronaria), linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón.

7. TRATAMIENTO

La terapia de la nefropatía lúpica tiene varios propósitos: inducir remisión de la enfermedad, sostener la remisión, prevenir las recaídas y disminuir el riesgo de progresar hacia ERC estadio avanzado, por medio del control de los signos clínicos y serológicos de la enfermedad (resolución de hematuria y leucocituria, disminución o estabilización de niveles de creatinina, reducción de proteinuria).

CRITERIOS DE RESOLUCIÓN.

- **Resolución parcial (RP):** disminución de la proteinuria en un 50% con estabilización de la función renal.

- **Resolución completa (RC):** obtener una función renal normal con una reducción de la proteinuria a un valor menor de 500 mg/24 horas acompañada de un sedimento urinario normal.
- **Nefropatía lúpica refractaria:** ausencia de respuesta a la terapia clásica inductora (que incluya esteroide asociado a citostático), más frecuente en pacientes con factores de mal pronóstico.

Se considera que con los esquemas actuales terapéuticos se calcula que el 80% de los pacientes pueden lograr algún tipo de remisión mientras que el otro 20% progresan hacia ERC estadio avanzado.

El tratamiento de la nefropatía lúpica debe de ser dirigido idealmente con base en los hallazgos histológicos y principalmente detallando el grado de proliferación celular que se encuentra a nivel glomerular y tubular. Sin embargo los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden también orientar al médico hacia la terapia inicial a seguir, puesto que la detección de alteración en los azoados acompañada de un sedimento urinario activo (telescopado) implica que muy probablemente el paciente este cursando con una variedad proliferativa (clase III, IV), mientras que azoados normales asociados a proteinuria sugieren variedades de bajo riesgo o no proliferativas (clase I, II o V respectivamente); por otro lado un sedimento urinario acompañado de azoados elevados y ecografía renal con aumento en la ecogenicidad sugieren una clase VI.

7.1 NEFROPATÍA CLASE I-II

Los pacientes ubicados en esta clasificación tienen buen pronóstico renal, es común recomendar en ellos evitar terapias dirigidas al compromiso renal, y enfocarse en el manejo del compromiso sistémico; una excepción la constituye el grupo de pacientes con podocitopatía LÚPICA o enfermedad de cambios mínimos, quienes responden muy bien a un corto curso de altas dosis de esteroides.

7.2 NEFROPATÍA CLASE III-IV

El propósito inicial de la terapia de inducción en pacientes con variedades proliferativas (clase III y IV) es controlar la actividad inmunológica que se encuentra anormalmente exagerada en estos pacientes, siendo necesario la utilización de inmunomoduladores y antiinflamatorios de acción rápida, siendo los corticoesteroides los medicamentos de elección.

Esquemas terapéuticos de inducción:

Metil-prednisolona: en pulsos intravenosos de 30 mg/kg para una dosis máxima de 1 gr diario por 3 días, continuándose con **Prednisona** a una dosis de 1 -2 mg/kg/día Vía Oral (VO). Diversos estudios han demostrado en seguimientos a largo plazo que cuando el cortico esteroide se administra solo, durante las primeras semanas de la inducción, se presenta una evolución desfavorable a largo plazo; por lo tanto es ideal que en la inducción el esteroide se acompañe por un segundo medicamento, que puede

ser un citostático. (antiproliferativo) del tipo de la **Ciclofosfamida, Azatioprina o Micofenolato**. La elección del mismo depende de muchos factores, pero evaluar los hallazgos de laboratorio o el grado de proliferación en la biopsia renal permite argumentar a favor de alguno de ellos. Cuando la proliferación es leve a moderada se puede hacer inducción con azatioprina o Micofenolato, pero cuando la proliferación es severa lo ideal es utilizar ciclofosfamida en forma oral o intravenosa (IV). La administración oral de ciclofosfamida tiene el inconveniente de efectos tóxicos, principalmente cistitis hemorrágica, falla ovárica, infecciones y neoplasias a largo plazo, de ahí que la recomendación es usarla en forma IV, bien sea a dosis de 500 mg a un 1 gr por m^2 cada mes, por 6 meses (Esquema NIH), o 500mg IV cada 15 días por 6 dosis (Eurolupus). Diversos estudios han demostrado que el Micofenolato administrado a una dosis de 2 – 3 gr por vía oral puede inducir remisiones semejantes a la ciclofosfamida, por lo cual puede ser una opción a considerar, aunque en caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria rápidamente el paciente debe de ser cambiado a ciclofosfamida. Se debe resaltar que algunas poblaciones se benefician más de un citostático que otras. Los afrodescendientes tienden a obtener poca respuesta a la ciclofosfamida, siendo en ellos la primera opción a considerar el Micofenolato; las mujeres jóvenes en riesgo de falla ovárica se pueden beneficiar de 2 alternativas: ciclofosfamida a dosis bajas de 500 mg IV cada 15 días u optar por utilizar Micofenolato.

Esquemas terapéuticos de mantenimiento:

- Para la terapia de mantenimiento durante muchos años se recomendó la utilización de pulsos de ciclofosfamida intravenosos a dosis de 500 mg a 1 gramo/ m^2 cada 3 meses, obteniéndose resultados muy aceptables, pero se observó que el perfil de toxicidad de este esquema a largo plazo lo hace poco aceptable actualmente.
- Últimamente se considera que la azatioprina es el medicamento de elección para sostener la remisión a una dosis de 1-2 mg/kg/día; el Micofenolato a dosis de 1 gramo cada 12 horas no ha podido demostrar que sea superior para lograr este objetivo.

7.3 NEFROPATÍA CLASE V

Un grupo especial de pacientes lo constituyen los que tienen nefropatía lúpica membranosa (clase V), en los cuales si la proteinuria esta en rango subnefrotico se trata hacia su compromiso sistémico asociado a IECAS o ARAII, pero si la proteinuria es nefrotica requeriran una combinación de Prednisona con citostático (ciclofosfamida, azatioprina o micofenolato) y en caso de no obtenerse una respuesta adecuada en 3 meses de inmediato administrar un inhibidor de calcineurina como la Ciclosporina o Tacrolimus.

7.4 NEFROPATÍA CLASE VI.

En pacientes con clase VI la terapia inmunosupresora agresiva es innecesaria, puesto que la insuficiencia re-

nal crónica (IRC) per se es un estado de inmunosupresión, lo cual lleva a los pacientes a inactivación inmunológica (lupus quemado). En este grupo de pacientes la terapia esta dirigida a enlentecer la progresión de la IRC, y preparar al paciente para un futuro trasplante renal o terapia dialítica. Los IECAS resultan muy útiles en este momento, y evidencia reciente se ha documentado su capacidad de retrasar el compromiso renal en LES, probablemente por bloquear el componente inflamatorio del sistema renina-angiotensina-aldosterona que acompaña al LES.

7.5 NEFROPATÍA LÚPICA REFRACTARIA

Para ellos existen algunas opciones que tienen como blanco la célula plasmática, célula B o la interacción entre la célula B y el linfocito T y sus coestimuladores, o las citoquinas liberadas por el linfocito T (ver: Algoritmo terapéutico).

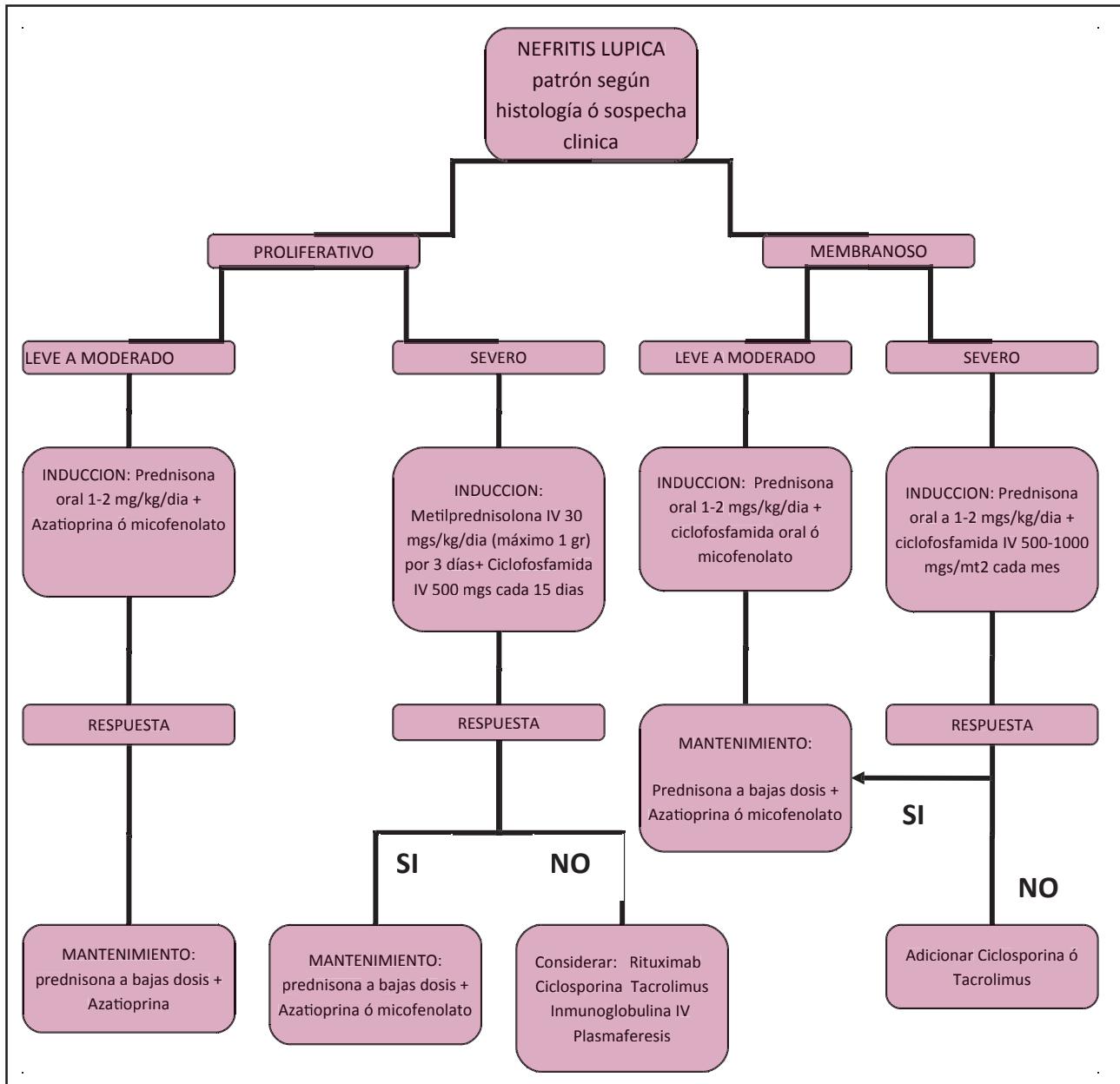
Anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno CD 20 del linfocito B es el esquema más recomendado, para ello se cuenta con 2 anticuerpos monoclonales que son el Rituximab y el Ocrelizumab. Estos anticuerpos tienen la capacidad de reconocer linfocitos B maduros induciendo su muerte y eliminándolos de la sangre periférica por 6 a 8 meses. Otras alternativas son la utilización de inhibidores de calcineurina como Ciclosporina y Tacrolimus, inmunoglobulina o Gammaglobulina intravenosa (principalmente en pacientes con infecciosas asociadas), plasmáferesis e inmunoadsorción (removiendo inmunoglobulinas y complejos inmunes circulantes) y anticuerpos contra el Factor de Necrosis tumoral alfa (Infliximab). Finalmente algunas terapias inmunoblásticas seguidas de trasplante autólogo de células hematopoyéticas ha demostrado en unos pocos estudios remisiones clínicas en el 65% de los pacientes con formas refractarias.

7.6 NUEVAS TERAPIAS

Belimumab: es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la actividad biológica de la forma soluble del factor de supervivencia de los linfocitos T, recibiendo aprobación por la FDA para el manejo de paciente con actividad lúpica en tratamiento estándar con AINES, glucocorticoides o inmunosupresores.

Atacicept: es una proteína de fusión recombinante comprendida por una porción del activador y modulador transmembrana de calcio y una cadena de inmunoglobulina (TACI-Ig), con capacidad de disminuir la supervivencia de los linfocitos B, sin embargo, en un estudio se encontró una alta incidencia de infecciones cuando se combinaba con Micofenolato en el manejo de nefritis lúpica.

Epratuzumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la superficie de los linfocitos B CD22 (+), el cual ha sido utilizado en el manejo de Linfoma no Hodgkin, su infusión IV ha conllevado a una reducción del número de células B circulantes que persiste por varias semanas, actualmente se encuentra en estudios Fase II.



BIBLIOGRAFÍA

BERTSIAS G, BOUMPAS D T.; Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat clin pract rheumatol* 2008; 4: 464-472.

SINGH S, SAXENA R. LUPUS NEPHRITIS.; *Am J Med Sci* 2009; 337:451-460.

RAHMAN A, ISENBERG D A.; Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358: 929-930.

HOUSSIAU F A, GINZLER E M.; Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008; 17: 426-430.

ELYAN M, BALLOU S.; The effectiveness and safety of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 835-840.

MORONI G, DORIA A, PONTICELLI C.; Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 15-20.

MOLINO C, FABBIAN F, LONGHINI C.; Clinical approach to lupus nephritis: recent advances. *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: 447-453.

MARKOWITZ G S, D'AGATI V.; Classification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 220-225.

WEENING JJ, D'AGATI VD SCHWARTZ MM ET AL.; the classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 241-250, and *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.

BOMBACK AS, APPEL GB.; Updates on the Treatment of Lupus Nephritis. *JASN* 2010; 21: 2028-2035

BECK LH JR, SALANT DJ; Treatment of Membranous Lupus Nephritis: Where are we now?. *JASN* 2009; 20: 901-911.

ALARCON GS.; Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus – results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxf)* 2008; 47: 1093-1096

KRAFT SW, SCHWARTZ MM, KORBET SM, LEWIS EJ.; Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16:175-179.