

Microangiopatía trombótica en Lupus Eritematoso Sistémico: a propósito de tres casos

Carolina Muñoz-Grajales¹, Nicolás Coronel-Restrepo², Luis Fernando Pinto-Peñaranda³,
Carlos Jaime Velásquez-Franco⁴, Javier Darío Márquez-Hernández⁵

RESUMEN

Se describen tres casos de pacientes con lupus y microangiopatía. Los casos descritos representan las principales condiciones asociadas a lupus que pueden generar anemia microangiopática, como son: anemia hemolítica microangiopática, síndrome antifosfolípido con microangiopatía localizada y síndrome antifosfolípido catastrófico. La alta mortalidad que conlleva la anemia microangiopática, sin el tratamiento oportuno, hace necesario motivar a los clínicos a conocer ampliamente la enfermedad para poder reconocerla prontamente.

PALABRAS CLAVE

Anemia Microangiopática; Lupus Eritematoso Sistémico; Microangiopatía Trombótica

SUMMARY

Thrombotic microangiopathy in Systemic Lupus Erythematosus: three cases report

In this article, we describe three cases of lupic patients that developed microangiopathy. Those cases represent the principal etiologies of microangiopathy in Lupus such as, microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid syndrome with and without catastrophic manifestations. The clinicians must know deeply about this condition to recognize it in a timely manner.

¹ Internista y reumatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

² Médico internista. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

³ Internista y Reumatólogo, Magister en epidemiología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

⁴ Internista y reumatólogo. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

⁵ Internista y Reumatólogo. Clínica Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Carolina Muñoz-Grajales; carito_mg_sp@yahoo.com

Recibido: febrero 07 de 2017

Aceptado: marzo 23 de 2017

Cómo citar: Muñoz-Grajales C, Coronel-Restrepo N, Pinto-Peñaranda LF, Velásquez-Franco CJ, Márquez-Hernández JD. Microangiopatía trombótica en Lupus Eritematoso Sistémico: a propósito de tres casos. Iatreia. 2018 Abr-Jun;31(2):197-201. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n2a08.

KEY WORD

Microangiopathic Anemia; Lupus Erythematosus, Systemic; Thrombotic Microangiopathy

INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica se caracteriza por la presencia de microtrombos hialinos diseminados a lo largo de arteriolas y capilares que en su gran mayoría son compuestos por plaquetas aglutinadas (1); el término anemia microangiopática trombótica hace referencia a la presencia de anemia hemolítica acompañada de glóbulos rojos fragmentados (esquistocitos) en el contexto de una microangiopatía trombótica. En muchos casos la microangiopatía trombótica se asocia a una condición que induzca daño vascular, como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), síndrome hemolítico urémico (SHU), sepsis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad maligna avanzada y algunos medicamentos incluyendo los quimioterapéuticos. A continuación se describen tres casos representativos de microangiopatía trombótica en pacientes con lupus eritematoso sistémico, atendidos en un hospital de referencia en Medellín, Colombia.

Caso número 1

Mujer de 24 años con diagnóstico de LES en 2003. En 2005 se diagnosticó síndrome antifosfolípido por trombosis mesentérica y en miembro superior izquierdo con anticoagulante lúpico (AL positivo); en 2013 se demostró nefritis lúpica clase IV AC (activa y crónica). La paciente venía en tratamiento en otra institución con micofenolato 1 gramo vía oral al día y warfarina 35 mg vía oral semanales. Fue remitida al hospital Pablo Tobón Uribe en febrero de 2014 por presentar dolor intenso en el hipocondrio derecho. A su ingreso se identificó alteración de las pruebas hepáticas e imágenes tomográficas sugestivas de infartos hepáticos. Adicionalmente, proteinuria, derrame pericárdico, trombo suboclusivo en la cava inferior intrahepática, trombo en la vena hepática derecha, trombocitopenia y anemia con presencia de esquistocitos 1+, recuento normal de reticulocitos,

coombs directo negativo, hipocomplementemia y rangos subterapéuticos de INR. Sin síntomas neurológicos y sin incremento en los valores de creatinina. A las pocas horas de ingreso hospitalario presentó falla ventilatoria requiriendo ventilación mecánica; la angiografía demostró embolia pulmonar aguda.

Se inició manejo como SAF catastrófico y LES activo con ciclofosfamida 750 mg intravenosos, metilprednisolona 500 mg intravenosos cada día por 3 días, anticoagulación con enoxaparina 60 mg subcutáneos cada 12 horas y recambios plasmáticos (requirió siete en total). No se identificaron infecciones. No fue posible nueva biopsia renal por el riesgo trombótico con la suspensión de la anticoagulación. El AL continuó positivo a los tres meses del seguimiento confirmando su persistencia en el tiempo.

Con el tratamiento descrito presentó adecuada respuesta consistente en ascenso progresivo en el recuento plaquetario y de hemoglobina, resolución de la falla ventilatoria y ausencia de nuevos eventos trombóticos.

Caso clínico número 2

Mujer de 19 años quien presentó edema de párpados y miembros inferiores en marzo de 2009. En junio del mismo año ingresó al hospital por anasarca e hipertensión arterial; se diagnosticó LES por artritis, alopecia difusa, eritema malar, lupus cutáneo agudo, ANA (anticuerpos antinucleares) 1:1280 homogéneo, anti-DNAs (anti DNA de doble cadena) y anti-Sm positivos e hipocomplementemia C3 y C4. Se encontró nefritis con biopsia renal que demostró glomerulonefritis clase IV-G A/C (global activa y crónica) con IA (índice de actividad) de 18 sobre 24, proliferación extracapilar en 15 % de los glomérulos y esclerosis arteriolar, así como microtrombos glomerulares y trombos en las arteriolas.

Recibió manejo con pulsos de metilprednisolona 500 mg día por tres dosis seguidos de prednisolona 60 mg/día por vía oral cada día; ciclofosfamida pulsos mensuales intravenosos por un gramo y tratamiento antihipertensivo, pero la respuesta de la paciente no fue adecuada, persistiendo en anasarca, con elevación de azoados (creatininas hasta 1,7 mg/dL) y proteinuria en rango nefrótico (4,23 gr/24 horas). Por la gravedad del

cuadro clínico recibió rituximab (1 gramo intravenoso por dos aplicaciones separadas de 15 días) y por los hallazgos de trombos glomerulares y presencia de anticoagulante lúpico y anticardiolipinas positivas (84,8 MPL y 7,6 GPL), se inició anticoagulación con heparina no fraccionada seguida de warfarina 35 mg semanales por vía oral, observándose remisión renal parcial a los tres meses (proteinuria 670 mg/24 horas, creatinina 0,8 mg/dL, sedimento sin eritrocitos, leucocitos o cilindros). En la actualidad la paciente está en remisión renal completa y recibe como tratamiento prednisolona 5 mg/día, hidroxicloroquina 200 mg/día, mofetilmicofenolato 1 gramo/día, atorvastatina 20 mg/día, warfarina 5 mg/día y enalapril 20 mg al día.

Caso clínico número 3

Hombre de 17 años, previamente sano quien consultó en febrero de 2011 por cuatro meses de evolución de fatiga y disnea, que progresó a falla ventilatoria requiriendo manejo en unidad de cuidados intensivos.

Al ingresar a hospitalización se demostraron adenopatías cervicales, anemia y trombocitopenia. Se descartaron procesos infecciosos y neoplasias hematológicas con cultivos, biopsia y aspirado de médula ósea y biopsia ganglionar, respectivamente; se solicitaron estudios para LES, encontrando: creatinina: 2,7 mg/dl, proteínas en orina de 24 horas de 2,7 gramos, ANA 1/640 patrón moteado, antiDNAs 1:40, Anti Sm y Anti RNP positivos, e hipocomplementemia, anticardiolipinas y AL negativo.

Se inició ciclofosfamida 750 mg intravenosa y pulsos de metilprednisolona (500 mg intravenosa por tres días). Rápidamente la hemoglobina descendió a 6,2 g/litro, se documentaron esquistocitos en sangre periférica, con incremento en deshidrogenasa láctica hasta 4000 UI/litro, hiperbilirrubinemia indirecta, reticulocitosis con coombs directo negativo, por lo que se diagnosticó anemia hemolítica microangiopática asociada a LES, y se adicionaron al manejo recambios plasmáticos. No fue posible determinar niveles de ADAMS 13 por no estar disponible la prueba en el hospital. Luego de dos días de recambios plasmáticos sin mejoría, se adicionó rituximab a dosis de 375 mg/m²/cada semana por 4 dosis.

La biopsia renal demostró microangiopatía trombótica y nefritis lúpica clase III con índice de actividad de 2 y cronicidad de 2. Con el tratamiento instaurado, el

recuento plaquetario fue superior a 150.000 células/mm³ en una semana, a las dos semanas la hemoglobina ascendió progresivamente estabilizándose en 11 gramos/litro; los esquistocitos desaparecieron y a las tres semanas los valores de deshidrogenasa láctica y creatinina retornaron al rango de normalidad.

DISCUSIÓN

La microangiopática trombótica en los pacientes con LES puede obedecer a anemia hemolítica microangiopática asociada (PTT asociada a LES), que se ejemplifica con el caso número 3 ó a SAF, especialmente el catastrófico, como se documentó en el caso número 1 y 2 respectivamente.

Aunque la PTT es una enfermedad infrecuente (3,7 casos por 1 millón de habitantes al año en Estados Unidos de América) (2), algunas poblaciones son más susceptibles de desarrollarla, incluyendo los pacientes con LES (1 a 4 %) (3). Es una enfermedad fatal si no se inicia el tratamiento efectivo (plasmaféresis) y entre aquellos que sobreviven, casi el 60 % tiene un segundo episodio o recaída (4). Se conocen dos formas, una congénita caracterizada por mayor tendencia a la recurrencia y por mutaciones en el gen que codifica la ADAMTS 13; y una adquirida. La segunda forma, también conocida como aguda idiopática, se caracteriza por estar mediada por autoinmunidad. Se han descubierto anticuerpos inhibidores de la enzima frente a los dominios ricos en cisteína y dominio C terminal (5).

Desde el punto de vista clínico, la PTT es un síndrome caracterizado por la péntada clásica de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, déficit neurológico fluctuante y enfermedad renal. Sin embargo, en la mayoría de los casos la PTT no se presenta con esta forma completa y hasta un 35 % de los pacientes no tienen síntomas neurológicos o el compromiso renal y la fiebre no están presentes (5), por ello, sólo con la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática se debería sospechar e iniciar la terapia para evitar desenlaces graves (6). Sólo en dos tercios a tres cuartas partes de los pacientes con la forma adquirida se encuentran deficiencias graves de ADAMTS 13 (7).

El Lupus y la PTT pueden presentar manifestaciones clínicas similares, siendo en ocasiones difícil establecer el

diagnóstico de PTT en un paciente con LES activo. Al parecer, también la inmunosupresión de estos pacientes puede retardar las manifestaciones clínicas de PTT en LES (8). En el 2008 en la Universidad de Louisiana (9) fue realizado un análisis retrospectivo de 114 pacientes con exacerbaciones LES, algunos de ellos cursaron con anemia hemolítica microangiopática y fueron comparados con los que no. De la cohorte sólo uno debutó con la pentaída completa de PTT. Sin embargo, todos se presentaron con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. De la misma manera, en un Hospital de Singapur entre enero de 2003 y diciembre de 2007 se comparó el comportamiento de los pacientes con PTT con o sin LES (10) y se encontró que la duración media desde el primer síntoma de PTT hasta el diagnóstico de anemia hemolítica microangiopática fue mayor en los pacientes con PTT asociada a LES (19,5 días Vs 7,7 días), los cuales, además, eran más jóvenes (34,5 años Vs 50,4 años). Por su parte, Lansigan (3) observó que la PTT en un 73 % de los casos aparece después de la instauración de LES.

En 2014 Jiang, et al. (11) realizaron un trabajo donde se analizaron los pacientes con PTT asociada a LES desde 1999 a 2011. Se incluyeron 105 pacientes y se compararon aquellos que sobrevivieron (92 pacientes) con aquellos que no lo hicieron (13 pacientes). El 100 % de los pacientes que fallecieron tuvo síntomas neurológicos en comparación con 72,8 % del grupo que sobrevivió ($p = 0,035$). Desde el punto de vista renal la presencia de microangiopatía trombótica renal apareció con más frecuencia (50 %) en el grupo que falleció (6,25 %) ($p = 0,042$).

Cuando la PTT está asociada a LES, la mortalidad es mayor comparada con aquellos pacientes con PTT idiopática como lo demostraron Letchumanan, et al. (10), en una población de Singapur que incluía 10 pacientes con PTT idiopática y 8 pacientes PTT asociada a LES. La mortalidad para la forma idiopática fue del 50 % (IC 95 %: 19 %, 81 %) y para la PTT secundaria del 62,5 % (IC 95 %: 29 %, 96 %).

Una condición patológica común en los pacientes con LES (hasta en un 36 % de ellos) es la presencia de síndrome antifosfolipídico, éste lleva a trombosis microvascular y puede generar compromiso microangiopático de múltiples sistemas. El 5 % de los pacientes con SAF primario pueden debutar con un cuadro similar a lupus (lupus like), haciendo la diferenciación de estas dos entidades muy difícil (12).

Dentro de los pacientes con SAF existe un subgrupo de pacientes que tiene compromiso trombótico multiorgánico de forma aguda, usualmente en menos de una semana (13). Este subgrupo conocido como SAF catastrófico se presenta en <1 % de los pacientes con SAF y alcanza a tener una mortalidad cercana al 30 % (14). En el registro CAPS (*Catastrophic Antiphospholipid Syndrome*) que a 2009 incluía 201 mujeres (72 %) y 79 hombres (28 %) con una edad media de 37 (rango, 11-60 años), sólo 129 (46 %) de los pacientes sufría SAF primario; 112 (40 %) tenía lupus eritematoso sistémico (LES) y 14 (5 %), lupus incompleto como enfermedad de base, resaltando la frecuente concurrencia de estas dos enfermedades. En este registro los principales factores precipitantes (identificados en el 53 % de los pacientes) fueron las infecciones (22 %), los procedimientos quirúrgicos (10 %) y en un 3 % las recaídas del LES.

Los paciente con LES y afección renal pueden tener otras enfermedades renales diferentes a la nefritis lúpica, dentro de éstas estaría la nefropatía por SAF. Es de resaltar que en los criterios de clasificación del SAF actuales no se hace alusión al compromiso renal pero series retrospectivas han evidenciado que en SAF el compromiso renal puede ir hasta el 10 % y en SAF catastrófico hasta 71 % (15). Este compromiso renal puede incluir, estenosis de la arteria renal, trombosis de la vena renal, arterioesclerosis, hiperplasia fibrosa de la íntima arterial, tiroidización tubular, oclusiones arteriolares, atrofia cortical focal y microangiopatía trombótica local (31 %) (15, 16). Adicionalmente, se han encontrado hallazgos histológicos de nefropatía por SAF hasta en 32 % de las biopsias renales de pacientes con lupus, independientemente de la presencia de nefritis lúpica; ésta se asocia con positividad para anticoagulante lúpico y con manifestaciones extrarenales como trombosis arterial y pérdidas gestacionales; se relaciona con hipertensión, incremento de azoados y de fibrosis intersticial, lo que empeora el pronóstico de los pacientes (17).

CONCLUSIONES

En pacientes con LES y microangiopatía trombótica, no sólo se debe considerar PTT asociada, también se debe descartar un SAF asociado, generalmente del tipo catastrófico y microangiopatía localizada. El reconocimiento de la PTT es de vital importancia dado que se

asocia con una alta mortalidad, especialmente si el tratamiento adecuado no se inicia oportunamente.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):584-6. DOI 10.1016/j.autrev.2014.01.004.
2. Török TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States--analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol*. 1995 Oct;50(2):84-90.
3. Lansigan F, Isufi I, Tagoe CE. Microangiopathic haemolytic anaemia resembling thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: the role of ADAMTS13. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May;50(5):824-9. DOI 10.1093/rheumatology/keq395.
4. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:604-9. DOI 10.1182/asheducation-2012.1.604.
5. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292-9. DOI 10.1182/asheducation-2013.1.292.
6. Baron JM, Baron BW. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its look-alikes. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2005 Nov;3(11):868-74.
7. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:407-23.
8. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lämmle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost*. 2005 Jul;3(7):1432-6.
9. Dold S, Singh R, Sarwar H, Menon Y, Candia L, Espinoza LR. Frequency of microangiopathic hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus exacerbation: Distinction from thrombotic thrombocytopenic purpura, prognosis, and outcome. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;53(6):982-5.
10. Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Apr;48(4):399-403. DOI 10.1093/rheumatology/ken510.
11. Jiang H, An X, Li Y, Sun Y, Shen G, Tu Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):419-27. DOI 10.1007/s10067-013-2312-5.
12. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct;376(9751):1498-509. DOI 10.1016/S0140-6736(10)60709-X.
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.
14. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:675-80. DOI 10.1182/asheducation-2013.1.675.
15. Pons-Estel GJ, Cervera R. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Feb;16(2):397. DOI 10.1007/s11926-013-0397-0.
16. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufile H, Grünfeld JP, Piette JC, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Mar;10(3):507-18.
17. Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jan;13(1):42-52.

