

# Reunión Clínica Inter-Hospitales: Hipertensión Arterial y Microangiopatía Trombótica en Lupus Eritematoso Sistémico

Sandra Pino P.,<sup>1</sup> Ninette Pezo R.,<sup>1</sup> Cristóbal Oyarzún K.,<sup>1</sup> Pamela Wurmman K.,<sup>2</sup> Lilian Soto S.,<sup>2</sup> Jaime Anabalón T.,<sup>a</sup> Consuelo Aldunate C.,<sup>a</sup> Marta Aliste S.,<sup>2</sup> Annelisse Goecke S.,<sup>2</sup> Héctor Gatica R.,<sup>2</sup> Francisca Sabugo S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médicos, Programa de Formación de Subespecialistas, Sección de Reumatología, Depto. de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Chile

<sup>2</sup>Sección de Reumatología, Reumatología, Depto. de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Chile

<sup>a</sup>Internos de Medicina, Sede Norte, Universidad de Chile

## Resumen

*Se presenta una paciente portadora de lupus eritematoso sistémico (LES), descompensado por múltiples factores, que desarrolló una nefropatía lúpica e hipertensión arterial severa de difícil manejo, asociadas a disfunción orgánica múltiple y microangiopatía trombótica, tratadas con plasmaféresis e inmunosupresión.*

*Se exponen las causas y mecanismos fisiopatológicos más importantes de la hipertensión arterial (HTA) severa en pacientes con LES. Enseguida se analizará específicamente el púrpura trombocitopénico trombótico como causa y/o efecto de HTA en LES.*

**Palabras clave:** LES, Microangiopatía, Hipertensión maligna.

## Inter-Hospital Clinical meeting: Hypertension and thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus

### Summary

*We present a patient with systemic lupus erythematosus (SLE), outweighed by multiple factors, who developed lupus nephritis and severe hypertension difficult to handle, associated with organ dysfunction and thrombotic microangiopathy treated with plasmapheresis and immunosuppression. This document explains the causes and pathophysiological mechanisms leading to hypertension (HT) in patients with severe SLE. Then specifically analyzed as thrombotic thrombocytopenic purpura cause and / or effect of hypertension in SLE.*

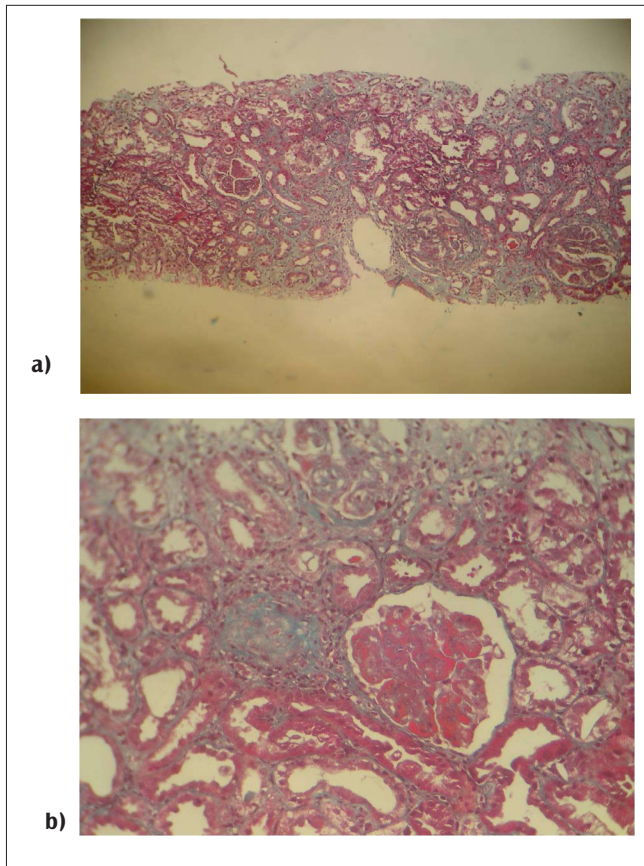
**Keywords:** LES, microangiopathy, malignant hypertension.

## Caso Clínico

Paciente de sexo femenino, de 21 años, con antecedentes de lupus eritematoso sistémico (LES) diagnosticado durante un embarazo en 2007 por síndrome nefrótico e hipertensión arterial (HTA) asociados a ANA, anti-DNA, anti-Ro, anti-La y anti-Sm positivos, con C4 bajo y C3 normal. Luego del parto, recibió sólo un bolo de ciclofosfamida, que fue suspendida por controles médicos irregulares, quedando en tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día y azatioprina (AZA) 150 mg/día.

Tras un periodo de estabilidad, cursa con edema progresivo, llegando a la anasarca, asociado a índice proteinuria/creatinuria de 5,37. Luego cursa con una neumonía, por lo que se hospitaliza para resolución del cuadro infeccioso y manejo de la crisis lúpica. Luego de completar el tratamiento antibiótico con buena respuesta, se realiza biopsia renal y se inicia micofenolato 1 g/día y bolos de metilprednisolona 500-250-500 mg. El informe anatomopatológico constata nefropatía lúpica tipo IV+V con índice de actividad de 9/24 y de cronicidad de 6/12 (Figura 1). Con la terapia administrada no se objetiva respuesta, por lo que se decide iniciar ciclosporina.

Evoluciona con HTA severa y progresiva, requiriendo hasta ocho antihipertensivos, falla renal mantenida con creatinina sobre 4 mg/dl y proteinuria de 58,8 g/24 horas. La ecografía Doppler renal no mostró signos de hipertensión renovascular. A lo anterior se agregan insuficiencia respiratoria, compromiso cuali-cuantitativo de conciencia y síndrome hemorrágico (lesiones purpúricas de piel y mucosas, sangrado por sitios de punción, epistaxis y expectoración hemoptoica), por lo que se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos. La evolución de los parámetros de laboratorio se muestra en la Tabla 1. El estudio de síndrome antifosfolípidos y Coombs resultaron negativos. Se realiza fibrobroncoscopia, que documenta hemo-



**Figura 1.** Biopsia renal: a) Aumento menor, destacando tejido colágeno abundante y glomerulos obsoletos. b) Con mayor aumento se observan glomerulos obsoletos con depósitos subendoteliales y asas en alambre.

rragia alveolar e infección por citomegalovirus, por lo que se administra ganciclovir.

Dado que la paciente se encontraba con falla renal y fenómenos hemorrágicos con elementos de microangiopatía trombótica (esquistocitos al frotis) asociado a compromiso de conciencia, se plantea un púrpura trombocitopénico trombótico y se indica plasmaféresis, la cual debió ser suspendida en la primera sesión por hemorragia digestiva alta. Se inició gammaglobulina 1 g/kg/día x dos días, lográndose estabilización respiratoria y hemodinámica, pero persistiendo el compromiso hematológico con profundización de la anemia progresiva con esquistocitos (+) asociada a aumento de LDH y bilirrubina, con Coombs directo positivo, y actividad de metaloproteinasa ADAMTS-13 < 5%. Se indica nuevamente plasmaféresis y un bolo de metilprednisolona, con lo que se controla la hemorragia alveolar y mejoran los parámetros hemostáticos (Tabla 1). Durante este periodo la paciente se hace dependiente de hemodiálisis trisemanal, pero persiste con HTA severa refractaria y proteinuria de 57 g/24 hrs. Ante la necesidad de inmunosupresión mayor, y considerando el riesgo de administrar ciclofosfamida, se decide tratar con rituximab 1 gramo cada 15 días por dos veces.

La paciente evoluciona favorablemente, logrando independencia de hemodiálisis un mes después (creatinina 0,8 mg/dl) y disminución de la proteinuria a 13 g/24 horas. Posteriormente, se decide consolidar inmunosupresión, por lo que se adicionó ciclofosfamida en pulsos.

Luego del primer pulso, la paciente es dada de alta a los 130 días de hospitalización, con 4 antihipertensivos, creatinina 0,7 mg/dl y proteinuria 4,6 g/24 hrs. Posteriormente, completa 6 ciclos de ciclofosfamida en otro centro hospitalario.

<b>TABLA 1.</b>			
<b>RESUMEN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS EXÁMENES</b>			
	<b>Basal</b>	<b>Pre-plasmaféresis</b>	<b>Post-plasmaféresis</b>
Hematocrito	32%	18 %	26%
Plaquetas	23000	29000	63000
Leucocitos	4000	1600	6200
Coombs directo	(-)	(+)	(-)
TP / TTP	55%/ 44x''	52% / 33x''	64% / 33x''
Fibrinógeno	153	87	255
ADAMTS-13	N/R	< 5%	N/R

TP: tiempo de protrombina, TTP: tiempo parcial de tromboplastina, N/R: no realizado.

## Hipertensión arterial y lupus eritematoso sistémico

La sobrevida del LES ha mejorado ostensiblemente en las últimas décadas, alcanzando un 95% a 10 años del diagnóstico. Con el aumento de las expectativas de vida, se ha observado un incremento de las enfermedades cardiovasculares, estableciéndose éstas como la primera causa de muerte en el LES, desplazando a las infecciones y a la actividad de la enfermedad. Los pacientes lúpicos desarrollan aterosclerosis acelerada y tienen 50 veces más riesgo de eventos cardiovasculares agudos que la población general.<sup>(1, 2)</sup>

La HTA es uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal en el LES,<sup>(2)</sup> con una prevalencia de al menos 50% de las pacientes con LES versus un 2,7% en controles de 15 a 35 años y 14% de 35 a 45 años.<sup>(3, 4)</sup> En la Tabla 2 se resumen las causas de HTA en el LES.

**TABLA 2. CAUSAS DE HTA EN EL LES**

- 1) LES activo
- 2) HTA maligna
- 3) Nefropatía lúpica
- 4) Fármacos
- 5) Microangiopatía trombótica
- 6) Síndrome antifosfolípidos
- 7) Hipertensión renovascular.

## ACTIVIDAD LÚPICA PROPIAMENTE TAL

A través de modelos animales se ha demostrado que la HTA en el LES activo se relaciona con mecanismos particulares. Por ejemplo, los ratones MRL/lpr, que tienen mutaciones genéticas en genes linfoproliferativos (*lpr*) que codifican para Fas ligando y desarrollan una forma agresiva de nefritis lúpica con artritis y vasculitis, no desarrollan HTA; en cambio, los ratones NZBWF1 desarrollan nefritis lúpica asociada a una severa HTA.<sup>(4)</sup>

### a) Rol del riñón

Experimentos en modelos animales sugieren que en la patogenia de la HTA en el LES existen otros factores implicados además de la nefritis lúpica propiamente tal, como los hemodinámicos y la disfunción tubular. En los pacientes con lupus se ha demostrado aumento de la vasoconstricción renal, desviación a la derecha de la curva presión/natriuresis, disminución de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal, sugiriendo un rol de la hemodinamia renal en el desarrollo de HTA. La inju-

ria glomerular y la pérdida de nefronas son parte del desarrollo de HTA, y exacerban los cambios hemodinámicos observados en el LES.<sup>(4, 5)</sup>

### b) Daño endotelial

No existen reportes en humanos sobre el rol directo del endotelio vascular renal en la patogenia de la HTA en el LES y, a pesar de la evidente asociación entre disfunción endotelial e HTA en el LES, se desconoce si esto corresponde a una relación causal. Se ha postulado que la activación de la célula endotelial por autoanticuerpos y mediadores inflamatorios circulantes determinaría la expresión de moléculas de adhesión y consecuente injuria vascular.<sup>(6)</sup>

### c) Sistema endocrino

Existe una activación anormal en el sistema renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con LES, lo que explicaría la excelente respuesta al tratamiento con iECA y ARA II. También hay un aumento en los niveles plasmáticos de endotelina-1, un potente vasoconstrictor que, a su vez, es estimulado por la angiotensina II.<sup>(4, 7)</sup>

### d) Estrés oxidativo

La sobreproducción de radicales libres del oxígeno y el estrés oxidativo tienen un rol importante en la patogenia de la HTA. Además, se ha demostrado una correlación directa entre la actividad del LES y los niveles séricos de marcadores de estrés oxidativo, e indirecta con la actividad de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa.<sup>(4, 6)</sup>

### e) Factores metabólicos

La insulinorresistencia tiene un rol importante en el progreso del lupus; puede resultar como consecuencia de una alteración en la composición corporal con disminución de ácidos grasos libres y aumento de la masa grasa, o de la producción de anticuerpos contra el receptor de insulina, fenómeno denominado “insulinorresistencia tipo B”. También se ha observado un aumento en los niveles de leptina, independiente del índice de masa corporal. Esta hormona es fundamental en el control de la saciedad, en el desarrollo de HTA del obeso y en la regulación del sistema inmunológico.<sup>(8, 9)</sup>

### f) Estrógenos

Los estrógenos tienen efectos inmunomoduladores, estimulando la producción de linfocitos B y autoanticuerpos, entre otros. Evidencia reciente sugiere que aumentan

la adherencia de leucocitos al endotelio y la producción de citoquinas inflamatorias. El bloqueo farmacológico de los estrógenos en modelos animales reduce la producción de los autoanticuerpos, la proteinuria e incluso prolongan la sobrevida. La delección genética de su receptor mejora la histopatología renal.<sup>(4)</sup>

### g) Citoquinas proinflamatorias

La presión arterial en los pacientes lúpicos se correlaciona directamente con los niveles circulantes de IL-6, TNF alfa y proteína C reactiva. En modelos animales, la administración de IL-6 aumenta la glomerulonefritis, y el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra IL-6 disminuye la producción de autoanticuerpos, la proteinuria y la mortalidad. Los estudios con bloqueadores de TNF alfa son controversiales, demostrando disminución de la proteinuria y la artritis, pero aumentando los niveles de anti-DNA y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, en humanos, el rol de las citoquinas proinflamatorias en la progresión de la HTA en el LES no es claro.<sup>(10, 11)</sup>

### Hipertensión arterial maligna

La HTA maligna es un síndrome caracterizado por hipertensión arterial severa (usualmente mayor de 180/120 mmHg) y alteraciones características en el fondo de ojo, como exudados, papiledema y hemorragias, a menudo asociado a compromiso renal y encefalopatía hipertensiva. Puede ser primaria o secundaria a enfermedades renales.<sup>(12)</sup> Por el incremento de la presión arterial se produce una falla de la vasoconstricción arterial y arteriolar, determinando una disrupción endotelial, salida de proteínas plasmáticas a la pared vascular y obliteración del lumen. En el riñón esto produce isquemia glomerular, aumentando aún más la presión arterial y perpetuando el ciclo.<sup>(13)</sup> La HTA maligna puede asociarse a microangiopatía trombótica, especialmente en contexto de un LES, lo que podría ser responsable del curso clínico de nuestra paciente.

### Nefritis lúpica

El compromiso renal clínico se observa en el 50% de los pacientes lúpicos. Los tipos IV y V son los que se asocian con mayor frecuencia a HTA.<sup>(16)</sup> Habitualmente, los casos de MAT en pacientes con LES ocurren en pacientes con glomerulonefritis subyacente; por lo tanto, quizás la verdadera asociación es con el compromiso renal observado en el lupus más que con la enfermedad propiamente tal.<sup>(14, 15)</sup>

Nuestra paciente desarrolló nefritis lúpica, factor central en la aparición de HTA, que a su vez es un predisponente para el desarrollo de microangiopatía trombótica.

### Fármacos

Existen múltiples fármacos asociados al desarrollo de HTA. En el caso clínico descrito, la paciente presentó un quiebre de sus cifras tensionales, con desarrollo de HTA de muy difícil manejo, tras la administración de ciclosporina, conocida por su potencial nefrotóxico e hipertensivo. Generalmente, la HTA se manifiesta en las primeras semanas de tratamiento, con buena respuesta a la reducción de la dosis y el uso de calcioantagonistas.<sup>(16)</sup>

### Microangiopatía trombótica

Las microangiopatías trombóticas son un fenómeno en el que convergen todos los mecanismos anteriormente expuestos. Pueden ser gatilladas y agravadas por actividad de la enfermedad, la HTA severa, la nefritis lúpica y el uso de ciclosporina.

Dentro de las causas de microangiopatías trombóticas se encuentran el síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénico trombótico (PTT), algunas infecciones, coagulación intravascular diseminada, hipertensión arterial maligna, síndromes hipertensivos del embarazo y mesenquimopatías, entre ellas, el LES y la esclerosis sistémica.<sup>(17, 18)</sup>

El PTT se presenta característicamente con trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, falla renal, anormalidades neurológicas y fiebre. Si bien fue descrito en 1924, sólo recientemente se logró una mejor comprensión de su fisiopatología. El factor Von Willebrand (VW) se secreta en forma de grandes multímeros, que por acción de la proteína clivante de VW o ADAMTS 13 se segrega en moléculas más pequeñas. En estos pacientes existe una disminución o inhibición de ADAMTS 13, con persistencia de estos multímeros, lo que favorece la agregación plaquetaria en la microvasculatura, especialmente de los territorios cerebral y renal.<sup>(17, 18)</sup>

En la literatura existen diversos reportes de asociación de LES con PTT, generalmente en contexto de mesenquimopatía activa con compromiso renal. En las series revisadas, esta asociación presenta una importante mortalidad, especialmente cuando el diagnóstico de LES es concomitante al de PTT. El reconocimiento oportuno del PTT puede ser muy difícil, dados la similitud de los cuadros clínicos y el contexto en que se asocian, habitualmente en presencia de infecciones o de actividad del LES, pero es importante tener un alto índice de sospecha y realizar un diagnóstico precoz porque la instauración pronta de terapia apropiada es indispensable.<sup>(19-21)</sup>

Si bien el PTT tradicionalmente se trata con plasmaféresis, en casos de PTT secundario, como el de nuestra paciente, se emplean además inmunosupresores, debido a que el LES se encuentra casi invariablemente activo. Entre



los fármacos que se han utilizado con buena respuesta se encuentran los corticoides en dosis altas y la ciclofosfamida. La vincristina también se ha utilizado en PTT primarios graves o recidivantes.<sup>(22, 23)</sup>

Existen publicaciones sobre uso exitoso de rituximab en pacientes refractarios a las medidas mencionadas anteriormente; su uso se encuentra sustentado por estudios que han identificado clones de células B productoras de anti-ADAMTS13.<sup>(24-26)</sup>

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-415.
2. Rahman P, Agüero S, Gladman DD, Hallett DD, Urowitz MB. Vascular events in hypertensive patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9:672-675.
3. Al-Herz A, Ensworth S, Shojania K, Esdaile JM. Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:493-496.
4. Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296:1258-1267.
5. Nakano M, Ueno M, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Ito S, Arakawa M. Renal hemodynamic characteristics in patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 226-230.
6. Alves JD, Ames PR. Atherosclerosis, oxidative stress and auto-antibody in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2001; 207: 1388-1392.
7. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GC. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *J Rheumatol* 2006; 33:698-702.
8. Kipen Y, Strauss BJ, Morand EF. Body composition in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1998; 37:514-519.
9. Gehl A, Webb A, Nolte M, Davis J. Treatment of systemic lupus erythematosus associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1067-1070.
10. Mattson DL, James L, Berdan EA, Meister CJ. Immune suppression attenuates hypertension and renal disease in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension* 2006; 48:149-156.
11. Ryffel B, Car BD, Gunn H, Roman D, Hiestand P, Mihatsch MJ. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW) F1 mice. *Am J Pathol* 1994; 144:927- 937.
12. Krantz M, Woods J, Havranek E. Simultaneous malignant hypertension and cardiac tamponade. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3):E17.
13. Montgomery HE, Kiernan LA, Whitworth CE, et al. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme activity prevents malignant hypertension in TGR(mREN)27. *J Hypertens* 1998; 16:635.
14. Shah A, Higgins P, Chakravarty F. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in a patient with SLE: diagnostic difficulties. *Rheumatology* 2007; 3:357-364.
15. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decision. *Lupus* 2010; 19:557-574.
16. Porter GA, Bennett WM, Sheps SG. Cyclosporine-associated hypertension. *Arch Intern Med* 1990; 150:280-3.
17. Moake J. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347(8):589-600.
18. George JN. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2006; 354:1927-35.
19. Cheung WY. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus – distinct entities or overlapping syndromes? *Transfus Apheresis Sci* 2006; 34:263-266.
20. Hunt BJ, Tueger S, Pattison J, Cavenagh J, D’Cruz DP. Microangiopathic haemolytic anaemia secondary to lupus nephritis: an important differential diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lupus* 2007; 16:358-362.
21. Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, et al. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:1-19.
22. Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, Wagner-Czekalla J, Pachmann M, Mann JF, Nerl C. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression – report of two cases. *Eur J Haematol* 2005; 75:436-440.
23. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus* 2002; 11:443-450.
24. Ojeda-Urbe M, Brunot A, Issler M. Successful treatment of idiopathic acquired refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with an association of rituximab-vindesine. Report of one case. *Rev Med Chile* 2005; 133:1349-1354.
25. Limal N, Cacoub P, Sene D, Giuchard I, Piette JC. Rituximab for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17:69-71.
26. Niewold TB, Alpert D, Scanzello CR, Paget SA. Rituximab treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of connective tissue disease. *Rheumatol* 2006; 33(6):1194-6.