

Microangiopatía Trombótica en Paciente con Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico: Revisión de la Literatura en Relación a un Caso Clínico

Rosa Valenzuela G.,¹ Juan Pablo Riveros P.,¹ Cecilia Trejo R.,¹ Iván Goic B.²

¹ Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

² Depto. de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Resumen

El Síndrome Púrpura Trombótico Trombocitopénico/ Síndrome Hemolítico Urémico (PTT/SHU) es la principal causa de Microangiopatía Trombótica (MAT) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Entre sus manifestaciones destacan la presencia de anemia hemolítica autoinmune, con trombocitopenia y falla renal en grados variables. No existe correlación entre los niveles de actividad de ADAMTS 13 y MAT. Presentamos un caso clínico de MAT asociado a LES. Se debe tener una alta sospecha diagnóstica por la sobreposición de las manifestaciones clínicas de PTT/SHU y LES. El tratamiento con plasmaféresis ha disminuido la mortalidad de 90% a 15%. En casos refractarios se ha reportado el uso de Rituximab, aunque aún falta evidencia que lo avale.

Palabras clave: Microangiopatía, trombocitopenia, lupus.

to the overlapping of clinical manifestations of TTP/HUS and SLE. Treatment with plasmapheresis has decreased mortality from 90% to 15%. Use of Rituximab in refractory cases has been reported, albeit a lack of supporting evidence.

Key words: Microangiopathy, thrombocytopenia, lupus.

INTRODUCCIÓN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) se caracterizan por presentar anemia hemolítica microangiopática (con presencia de esquistocitos), agregación plaquetaria y trombocitopenia.⁽¹⁾ La agregación plaquetaria forma tapones fibrino-plaquetarios que cursan con isquemia de distintos parénquimas. Los trombos encontrados histológicamente son blandos y su constitución es predominantemente plaquetaria, con poca fibrina y células rojas.

Entre las causas de MAT la más importante la constituye el Síndrome Púrpura Trombótico/Trombocitopénico/Síndrome Hemolítico Urémico (PTT/SHU). Otras causas: Coagulación Intravascular Diseminada (CID), Vasculitis, Pre-eclampsia, Hipertensión Maligna, Esclerosis Sistémica Progresiva con Crisis Renal Esclerodérmica (ESP).

El Síndrome Púrpura Trombótico Trombocitopénico/Síndrome Hemolítico Urémico (PTT/SHU) es un cuadro agudo que genera alteraciones de múltiples órganos. Aunque algunos estudios diferencian el PTT del SHU, las formas de presentación son similares en la mayoría de los pacientes: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas y/o renales en grado variable. Además, los cambios patológicos en PTT y SHU

Thrombotic Microangiopathy in Patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus: Literature Review with regards to a Clinical Case

Summary

The Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Syndrome / Hemolytic Uremic Syndrome (TTP/HUS) is the main cause behind Thrombotic Microangiopathy (TMA) in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Among the ways in which it manifests itself is the presence of autoimmune hemolytic anemia (AIHA), with thrombocytopenia and kidney failure in various degrees. There is no co-relation between the levels of activity of ADAMTS13 and TMA. We present a clinical case of TMA associated to SLE. A high suspicion is paramount for diagnose due

son los mismos, y el tratamiento inicial también: la plasmaféresis.⁽²⁾

El PTT fue descrito por Moschcowitz en 1924 y el SHU, por Gasser y cols., en 1955. En los años 80 se descubrieron los grandes multímeros de Von Willebrand circulantes liberados por las células endoteliales.⁽³⁾ Éstos son procesados por una proteasa llamada ADAMTS 13. Esta proteasa (de síntesis predominantemente hepática) cliva a los grandes multímeros de Von Willebrand, inactivándolos o disminuyendo su actividad agregante plaquetaria. Estos grandes multímeros de Von Willebrand son secretados desde los cuerpos endoteliales de Weibel-Palade y persisten en la circulación hasta que son clivados por la ADAMTS 13. Sin el apropiado clivado, los grandes multímeros de Von Willebrand son protrombóticos, y tienen tendencia a alterar la conformación de las plaquetas y adherirlas, produciéndose así obstrucción en arteriolas y capilares.⁽¹⁾

Los anticuerpos inhibitorios contra ADAMTS 13, en su mayoría IgG, tendrían rol en déficit severo de ADAMTS 13. Un estudio evaluó las manifestaciones clínicas y de laboratorio en 46 pacientes con PTT/SHU idiopática. Los pacientes con niveles indetectables de ADAMTS 13 (< 5% de lo normal) tuvieron mayor incidencia de manifestaciones autoinmunes (anticuerpo inhibitorio de ADAMTS 13 en 55% y ANA 71%).⁽⁴⁾ La presencia de este anticuerpo se asociaría a una mayor respuesta a corticoides y/o Rituximab.⁽⁵⁾

En niños la entidad mejor definida es el SHU post-infeccioso, que afecta con mayor frecuencia a menores de cinco años, compromete por lo general colon y riñón, entre otros órganos. Es útil diferenciar SHU postinfeccioso (90%) secundario a diarrea y relacionado a patógenos que producen toxina Shiga, del SHU atípico (10%), no relacionado a diarrea y asociado a alteraciones congénitas de la regulación del complemento (déficit del Factor H).⁽²⁾

El Factor H es una proteasa reguladora del complemento sérico. Evita el daño endotelial por sobreactivación de la vía alterna del complemento. Su déficit favorece el daño endotelial, la formación de polímeros de fibrina, la agregación plaquetaria y la formación de trombos.⁽⁶⁾ Es más frecuente en niños y jóvenes. Se manifiesta como SHU atípico o recurrente.

Los hallazgos característicos de laboratorio (Tabla 1) incluyen la presencia de anemia hemolítica microangiopática, Coombs negativo, con esquistocitos, y elementos de hemólisis. Trombocitopenia entre 5.000 y 120.000 plaquetas por mm³. Alteración de la función renal en grado variable. Proteinuria mínima o a veces entre 1-2 g/día, con una sedimentación a menudo con escasa inflamación.

TABLA 1.
LABORATORIO CARACTERÍSTICO EN
MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

Examen	Característica
Hemograma	Anemia hemolítica Presencia de esquistocitos, microesferocitos Trombocitopenia en ocasiones con grandes plaquetas
Test de Coombs	Negativo
LDH, bilirrubina indirecta	Aumentadas
Haptoglobina	Disminuida
Falla renal aguda	Proteinuria Sedimento urinario no inflamatorio
Complemento C3	Disminuido en el 50% de los casos.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 31 años, sin antecedentes mórbidos. Inicia en noviembre de 2011 cuadro caracterizado por aumento de volumen doloroso de muñecas y codos, asociado a mialgias, disminución de la fuerza en las cuatro extremidades, fotosensibilidad y úlceras orales dolorosas. Evaluada por médico general, le indicaron anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) con escasa respuesta. Evolucionó con marcado compromiso del estado general (CEG), anorexia, baja de peso de cinco kilos, agregándose en enero de 2012 fiebre hasta 38,5° C en forma intermitente, sin foco infeccioso evidente. Se agregaron disnea de esfuerzo moderado y ortopnea de tres almohadas. Se solicitó además ecografía de muñecas, que mostró sinovitis radiocarpiana y radiocubital bilateral y tenosinovitis flexora y extensora de ambas manos. Se mantuvieron los AINE, evolucionando con mayor disnea, por lo que se hospitaliza en febrero de 2012 en clínica privada. Radiografía de tórax (RxTx) evidenció atelectasia basal derecha, el cuadro se catalogó como neumonía adquirida en la comunidad, se trató con antibióticos por siete días, siendo dada de alta persistiendo sintomatología. Evaluada por reumatólogo, objetiva debilidad muscular proximal; al laboratorio destaca elevación de CK total (1232), LDH (1324), SGOT (69), SGPT (57), sin hiperbilirrubinemia, hemograma sin alteraciones, hormonas tiroideas en rango normal. ANA (+) patrón nucleolar 1/80 (IFI), anti DNA

negativo, anti Ro (+) 137, (N < 20), complemento C3 y C4 en rangos normales. Se solicitó electromiografía, que demostró compromiso miopático de extremidades superiores e inferiores. Se pidió biopsia de músculo, que finalmente no fue realizada, y se inició prednisona 40/mg día. Evolucionó con disnea de mínimos esfuerzos y dolor torácico de carácter pleurítico. En marzo de 2012 es evaluada por Reumatología del Hospital San Juan de Dios, destacando al examen físico marcado compromiso del estado general, palidez intensa, livedo reticularis, edema generalizado, PA 180/120 mmHg, taquicardia 100 x minuto, signología de derrame pleural, abdomen indoloro con ascitis. Sin sinovitis, sin debilidad de musculatura proximal al momento del examen. RxTx derrame pleural bibasal. Ecocardiograma: derrame pericárdico leve, función sistólica y presión de arteria pulmonar normales. Destacaban en los exámenes: anemia con hematocrito 27%, Hb 9 mg%, VCM 93, leucocitos 9620, linfocitos 962, plaquetas 58000, test de Coombs negativo, VHS 2, PCR baja (5), LDH 2881, leve aumento de bilirrubina total (1,1), de predominio indirecto, SGPT 51, SGOT 57, CK total en descenso (667), deterioro de la función renal con creatinina 1,1 mg%, BUN 48,1 mg%, examen de orina: GR 0-3, GB 8-10, bacterias (-), cilindros (-), proteinuria aislada 1,2 g, índice proteinuria/creatininuria 0,9. Se hospitalizó con hipótesis diagnóstica de Lupus Eritematoso Sistémico. Descartado el cuadro infeccioso, se aumentó prednisona a 1 mg/kg/día, mejorando desde el punto de vista hematológico con aumento de plaquetas a 110.000, pero con deterioro progresivo de función renal (creatinina 1,5) y aumento de proteinuria en rango nefrótico. Nuevos exámenes inmunológicos mostraron ANA (+) > 100 UI (ELISA), anti DNA (-), anti Ro (+) 97, anti La (+) 43, anticardiolipinas IgG e IgM (-), anti B2GPI (-), anticoagulante lúpico (-), C3 = 45 (N: 80-140), C4 = 10 (N:10-40). Ecografía Doppler de vasos renales descartó trombosis. Se decide biopsia renal y se administra metilprednisolona 1 gramo/día e.v. por tres días y se agrega hidroxiquina 200 mg/día. Persiste deterioro de función renal y de nuevo presenta caída del recuento de plaquetas (73.000), aparecen esquistocitos en el hemograma. Biopsia de médula ósea demostró cambios de tipo mielodisplásicos. La biopsia renal demostró glomerulos en forma difusa y global con engrosamiento irregular de las paredes capilares con leve a moderada expansión mesangial, algunas arteriolas con obliteración del lumen por material trombótico con eritrocitos fragmentados. Inmunofluorescencia directa: positividad granular fina a nivel mesangial moderada para C3 e IgM y débil para C1q, IgG e IgA. Conclusión: hallazgos compatibles con Microangiopatía Trombótica

y Nefritis Lúpica clase II de la clasificación ISN/RPS. Niveles de ADAMTS 13 resultaron normales (79%). Se inició Plasmaféresis (PMF) diarias, además de Micofenolato Mofetil en dosis crecientes hasta llegar a 3 g/día. Completó en total nueve sesiones de PMF, evolucionando en malas condiciones, con persistente caída de plaquetas (45.000) y mayor deterioro de la función renal. En este contexto se decidió uso de Rituximab en dosis de 1 gramo e.v. La paciente evolucionó hipertensa, taquicárdica, con deterioro de la función ventricular y derrame pericárdico severo al ecocardiograma. Ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos en falla ventilatoria secundaria a edema pulmonar agudo, conectándose a ventilador mecánico invasivo. Se realizó pericardiocentesis, dando salida a 700 ml de líquido pericárdico (16.600 leucocitos, 68% neutrófilos, glucosa normal, Gram y cultivo negativos, ANA > 100 U). Requirió apoyo con hemodiálisis y terapia vasodilatadora. Se mantuvieron corticoides en dosis de 1 mg/kg/día. Después de dos semanas post administración de Rituximab incrementó progresivamente el recuento plaquetario, pero requiriendo diálisis por falla renal persistente. El estudio de subpoblaciones linfocitarias demostró 0% de linfocitos CD19+. Evoluciona satisfactoriamente desde el punto de vista respiratorio y cardiovascular, ecocardiograma de control evidenció franca disminución del derrame pericárdico y normalización de la función ventricular. Se logró destete de ventilación mecánica. Es dada de alta con hemodiálisis trisemanal.

DISCUSIÓN

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son entidades infrecuentes que requieren un alto nivel de sospecha clínica. Pueden presentarse en un 2%-3% de los pacientes con LES, aunque estudios en autopsias han descrito su presencia hasta en un 14% de los pacientes lúpicos.^(7,8) Entre los mecanismos fisiopatológicos que originan MAT se describe la presencia de anticuerpos anti ADAMTS 13.⁽⁹⁾ Sin embargo, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti ADAMTS 13 hasta en un 18% de pacientes lúpicos sin MAT.⁽¹⁰⁾ Esto último disminuiría la utilidad de dichos anticuerpos en el diagnóstico precoz de PTT en pacientes lúpicos.⁽¹¹⁾ Asimismo, se han detectado niveles normales de ADAMTS 13 en pacientes con PTT, planteándose como mecanismos la presencia de anticuerpos implicados en disminuir la adhesión de ADAMTS 13 a la célula endotelial, anticuerpos anti Factor H o síndromes microvasculares o microangiopáticos asociados a anticuerpos anticardiolipinas, resultando positivos estos últimos hasta en un tercio de los pacientes con MAT y LES.^(12,13)

La coexistencia de LES y MAT puede hacer difícil el diagnóstico, dada la sobreposición de síntomas. Por otra parte, se plantea que el uso de tratamiento inmunosupresor retrasa las manifestaciones clínicas y el consiguiente diagnóstico de MAT.⁽¹⁴⁾ Lo anterior nos hace plantear la necesidad de una alta sospecha clínica para poder realizar el diagnóstico.

Dado que la mortalidad se reduce dramáticamente con tratamiento específico, se acepta en la actualidad que este tratamiento específico debe iniciarse frente a todo paciente en que exista la sospecha clínica, aun cuando no se cumplan todos los criterios diagnósticos de PTT/SHU.⁽¹⁵⁾

El tratamiento de elección en estos pacientes es la plasmaféresis, reduciendo la mortalidad de un 90% a un 15%.⁽¹⁶⁾ Su mecanismo de acción es la remoción de autoanticuerpos contra ADAMTS 13 y de multímeros de factor Von Willebrand, además de la reposición de dicha metaloproteinasa y de factor H. Se recomienda plasmaféresis diaria hasta la disminución de la hemólisis o hasta que se normalice el recuento plaquetario. En promedio pueden ser necesarias entre siete y 16 plasmaféresis para lograr remisión. En general, se describe que lo primero en normalizarse es la LDH, luego los síntomas neurológicos y después de varios días, las plaquetas, siendo lo último en mejorar la función renal. Se define como refractariedad a tratamiento la persistencia de trombocitopenia y LDH elevada después de una semana de plasmaféresis diaria. Se considera recaída la recurrencia después del primer episodio de PTT agudo en cualquier momento de la evolución. La respuesta a plasmaféresis es ampliamente variable, pudiendo objetivarse hasta un 20% de no respondedores.

En pacientes de curso refractario existen sólo reportes de casos con diversos agentes inmunosupresores, como

Micofenolato Mofetil, Ciclosporina y Ciclofosfamida, que no han demostrado efectividad.

En los últimos años se ha planteado como alternativa en casos de refractariedad el uso de Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti antígeno CD20 (presente en la superficie de los linfocitos B). Los fundamentos para su uso son, por una parte, su acción directa en la disminución de anticuerpos anti ADAMTS 13 producidos por los linfocitos B, y por otro lado, en pacientes con actividad ADAMTS 13 normal, disminuyendo la producción de citoquinas con la consiguiente normalización de multímeros de Factor Von Willebrand.⁽¹⁷⁾

Hasta ahora sólo existen reportes de casos. Una de las revisiones más amplias fue la publicada por Caramaza y colaboradores en 2010, incluyendo 118 pacientes con PTT/SHU entre los años 2002 y 2009, de los cuales un 63% correspondía a PTT refractario, observando un 86% de remisión del total de pacientes.⁽¹⁹⁾ Las principales revisiones de casos se detallan en la Tabla 2.

De todas formas, aún no existe evidencia suficiente que demuestre la eficacia de Rituximab en pacientes con y sin LES asociado a PTT/SHU refractario; por lo tanto, la mortalidad sigue siendo alta (50%-70%), existiendo algunos factores asociados a mayor mortalidad (Tabla 3). Las causas de muerte son aquellas derivadas de la enfermedad de base como aquellas secundarias al tratamiento.⁽¹³⁾ Entre los efectos adversos de Rituximab se ha reportado cardiotoxicidad en pacientes oncológicos (miocardiopatía y bloqueo AV), la cual estaría asociada a la dosis, velocidad de infusión del medicamento e interacciones con otros fármacos que causan compromiso cardíaco. Su diagnóstico en pacientes con LES es difícil, dado que la propia enfermedad de base puede producir dichos trastornos.

TABLA 2.
SERIES DE CASOS DE PACIENTES PTT/SHU TRATADOS CON RITUXIMAB

	Tipo de pacientes	n	% remisión
George <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾	iPTT	27	92%
Scully <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	iPTT Refractario o recaída acs anti ADAMTS 13 positivos	25	100%
Caramaza <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	iPTT/SHU 63% PTT refractario	118	86%

iPTT : Púrpura trombótico trombocitopénico idiopático

TABLA 3.
POSIBLES FACTORES PRONÓSTICOS INVOLUCRADOS.(13)

	iPTT		PTT-LES	
	n = 10	mortalidad (%)	n = 8	mortalidad (%)
Nº Criterios PTT				
5	4	75%	4	75%
4	3	33%	3	66%
3	2	50%	1	0%
2	1	0%	0	0%
1	0	0%	0	0%
Falla renal				
Presente	5	80%	7	71,4%
Ausente	5	20%	1	0%
Metilprednisolona				
1 gramo/3 días i.v.	2	100%	1	100%
500 mg/3 días i.v.	0	0%	4	50%

iPTT: Púrpura trombocitopénico idiopático. LES: Lupus eritematoso sistémico. i.v.: intra venoso.

CONCLUSIÓN

Las microangiopatías trombóticas son un grupo de enfermedades poco frecuentes, entre las cuales la más importante es el Síndrome Púrpura Trombótico Trombocitopénico /Síndrome Hemolítico Urémico.

La sobreposición de síntomas en pacientes lúpicos, asociada al uso de terapia inmunosupresora, hacen difícil el diagnóstico de dicha entidad, requiriendo un alto nivel de sospecha clínica.

La determinación de ADAMTS 13 en pacientes con LES y MAT no es de utilidad en el diagnóstico precoz, dado que no siempre existe correlación entre actividad de ADAMTS 13 y presencia de MAT, sin considerar el alto costo del examen.

Dado el impacto de la plasmaféresis en la mortalidad, ésta debe iniciarse en todo paciente con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, en el que no exista otra causa que explique el cuadro, aunque no se cumplan todos los criterios de PTT/SHU.

Los casos refractarios a PMF continúan siendo un desafío terapéutico dada la escasa evidencia respecto el uso de inmunosupresores. En este sentido se ha propuesto el uso de Rituximab tanto para pacientes con actividad ADAMTS 13 disminuida, como para aquellos con actividad normal, dado su rol tanto en la producción de autoanticuerpos como de citoquinas. Si bien existen series

de casos donde se reporta remisión importante, aún falta evidencia sólida que apoye su uso. En este sentido, la decisión de usar este agente dependerá del análisis que el equipo médico haga del paciente considerando riesgos versus beneficios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347(8):589.
- George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116(20):4060.
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307:1432-5.
- Coppo P, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(4):233.
- George J. Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome in adults. *Uptodate* 19.1.
- Warwicker P, Goodship THJ, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic haemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1998; 53:836-44.
- Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988; 23:380-4.
- Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle 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; 3:1432-6.

9. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339:1578-84.
10. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* 2001; 98:1765-72.
11. Fessler BJ. Thrombotic syndromes and autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:461-79.
12. Asherson RA, Cervera R. Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (MAPS): sematic or antisemantic? *Autoimmunity Rev* 2008; 7:164-7.
13. WX Hu, ZZ Liu, HP Chen, HT Zhang, LS Li and ZH Liu. Clinical characteristics and prognosis of diffuse proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Lupus* 2010; 19:1591-1598.
14. Pagalavan L, Heng-Joo N, Lai-Heng L, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009; 48:399-403.
15. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96(4):1223-9.
16. Kiss JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: recognition and management. *Int J Hematol* 2010; 91(1):36-45.
17. Kameda T, Dobashi H, Kittaka K, et al. Two cases of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with collagen vascular disease were significantly improved by rituximab treatment. *Clin Rheumatol* 2007; 26(12): 2159-62.
18. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 2010; 50(12):2753-60.
19. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007; 136(3):451-61.