

## LESION VASCULAR RENAL Y ANEMIA HEMOLITICA MICROANGIOPATICA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

CESAR A. GNOCCHI<sup>1</sup>, CLAUDIO YARYOUR<sup>1</sup>, ABRAHAM KOHAN<sup>2</sup>, GRACIELA DE ROSA<sup>3</sup>,  
MIGUEL NADAL<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Quinta Cátedra de Medicina Interna, <sup>2</sup> División Hemoterapia, <sup>3</sup> Departamento de Patología, <sup>4</sup> División Nefrología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** Se presenta una paciente de 22 años con lupus eritematoso sistémico (LES) de 7 años de evolución, con nefropatía que inicialmente mostró una glomerulonefritis focal (OMS III b) tratada con inmunosupresores y corticoides. Reingresa con oliguria, edemas, disnea e hipertensión arterial. Los análisis evidenciaron actividad lúpica, anemia hemolítica microangiopática (AHM), trombocitopenia, proteinuria nefrótica e insuficiencia renal que obligó a hemodiálisis de mantenimiento. Una segunda biopsia de riñón demostró una glomerulonefritis proliferativa difusa (OMS IV) asociada a una vasculopatía necrotizante no inflamatoria con oclusión luminal. Fue tratada con pulsos de metilprednisolona, plasmaféresis, ciclofosfamida intravenosa y corticoides orales. Durante su internación presentó convulsiones generalizadas y hemorragia pulmonar con insuficiencia respiratoria aguda. Estas manifestaciones y la AHM junto con la trombocitopenia retrogradaron totalmente. La función renal no se recuperó. Se destaca que esta asociación de glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa con vasculopatía necrotizante no inflamatoria, no es infrecuente y tiene mal pronóstico renal. La AHM con trombocitopenia se la interpreta como secundaria al daño de las células endoteliales de la vasculopatía.

**Palabras clave:** vasculopatía necrotizante renal, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) se complica frecuentemente con patología glomerular, bien conocida en sus aspectos morfológicos y clínicos<sup>1</sup>. La alteración vascular renal en el LES, de menor frecuencia que la anterior, puede presentarse como: depósitos inmunes vasculares no complicados, vasculopatía necrotizante no inflamatoria, microangiopatía trombótica y vasculitis del tipo poliarteritis nodosa microscópica<sup>2</sup>.

Existen también síndromes clínicos asociados con las lesiones vasculares del LES: púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), síndrome antifosfolípido (SAF) y trombosis de la vena renal (TVR)<sup>2</sup>.

La frecuencia de patología vascular renal en el LES comprobada por biopsias resulta aún menos prevalente que la de autopsias, probablemente en relación a la cantidad de tejido disponible para analizar.

El reconocimiento del compromiso vascular renal en el LES tiene importancia clínica, pronóstica y terapéutica.

Se describe una paciente portadora de LES que desarrolla un brote de actividad lúpica asociado a insuficiencia renal rápidamente progresiva e irreversible, y anemia hemolítica microangiopática (AHM) con plaquetopenia. El estudio histopatológico de riñón mostró una glomerulonefritis proliferativa difusa de la clasificación de la OMS, con vasculopatía necrotizante no inflamatoria. Se comenta el valor pronóstico de la lesión vascular renal, la probable patogenia de la AHM y aspectos clínicos y terapéuticos.

Recibido: 14-VIII-1996

Aceptado: 9-X-1996

**Dirección postal:** Dr. César A. Gnocchi, Quinta Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

## Caso clínico

*Primera internación.* (23/3/1988) Paciente de sexo femenino, 16 años de edad, ingresa por poliartritis, eritema malar, fiebre y dolor retroesternal. Hematocrito 31%, leucocitos  $4.900/\text{mm}^3$ , plaquetas «normales», creatinina plasmática 1 mg/dl, proteinuria 0,75 grs/24 hs, sed. orina: hematíes 8-10/campo, cilindros granulosos 3/campo. Anticuerpos antinucleares positivos 1/800, patrón homogéneo y periférico, AC anti DNA positivos 1/512, complemento total 1 CH 50/ml.

Diagnóstico: LES. Alta el 8/4/1988, tratamiento: M-prednisona 40 mg/día.

*Segunda internación.* (9/12/1988) Asintomática. Proteinuria+++ , ingresa para realizar punción biopsia renal. Recuento de plaquetas  $260.000/\text{mm}^3$ . Informe histopatológico: Glomerulonefritis lúpica clase III B de la OMS, índice de actividad (IA) 12/24, índice de cronicidad (IC) 2/12. Comienza tratamiento con Azatioprina 50 mg/día v.o. y M-prednisona 40 mg/día v.o., hasta mayo de 1989. Desde esta fecha recibe Ciclofosfamida por vía oral 100 mg/día en reemplazo de la Azatioprina, junto con M-prednisona. En el año 1993 suspende el tratamiento y los controles médicos.

*Tercera internación.* (2/9/1995) a los 22 años de edad. Desde hace dos meses tiene edemas que aumentan progresivamente, disminución del ritmo diurético, disnea clase funcional II, cefalea intensa e hipertensión arterial. En el examen físico se observa palidez de piel y mucosas, anasarca, estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. Fondo de ojo normal. Presión arterial 180/100 mmHg. Hematocrito 13%, leucocitos  $4.600/\text{mm}^3$ , recuento de plaquetas  $27.000/\text{mm}^3$ , abundantes esquistocitos en el frotis de sangre periférica, prueba de Coombs negativa, LDH 920 u/l, reticulocitos 9,8%, haptoglobina menor de 5 mg/dl, uremia 157 mg/dl, creatininemia 7.3 mg/dl, proteinuria 4,2 g /24 hs, sedimento urinario: campo cubierto de hematíes, cilindros hemáticos y granulosos. Medulograma: hiperplasia eritroide, megacariocitos plaquetogénicos, hierro presente. Anticuerpos antinucleares positivos 1/800 patrón homogéneo, AC anti DNA positivos 1/50, complemento total: 1 CH 50/ml, C3: 40 mg/dl, C4: 3 mg/dl, tiempo de protrombina 95%, KPTT 36 seg, VDRL negativa, anticoagulante lúpico: negativo, anticuerpos anticardiolipina: negativos. Ecocardiograma: derrame pericárdico leve. Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. Función sistólica conservada. Tratamiento: restricción hidro-salina, furosemida 80 mg v. o./día, amlodipina 10 mg/día. Continúa hipertensa y oligúrica, se coloca catéter de Cook e inicia hemodiálisis, recambio plasmático intensivo (RPI) y 1 gr endovenoso de Metil-prednisolona durante tres días consecutivos, continuando posteriormente con 60 mg/día de M-prednisona por vía oral.

Se realiza nueva punción biopsia renal. Informe histopatológico: Glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase

IV OMS, IA 8/24; IC 2/12). Las arteriolas intersticiales y algunas glomerulares presentan necrosis de la pared con denudación del endotelio y luces ocluidas, sin la infiltración inflamatoria transmural que caracteriza a la verdadera vasculitis renal (Fig. 1).

La inmunofluorescencia evidenció abundantes depósitos de IgG, C1q, y C3 en las lesiones vasculares y en los glomérulos y fibrinógeno en la pared de los vasos.

Se indica 1 gr de ciclofosfamida endovenoso. Continúa en plan de hemodiálisis y plasmaféresis. En el día 20 de internación presenta convulsiones generalizadas, durante dos días consecutivos. Se realiza Resonancia Nuclear Magnética de Cerebro: Dos lesiones focales de ubicación córtico-subcortical en la transición de ambos lóbulos frontoparietales, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, imagen similar de menor tamaño detrás del atrio del ventrículo lateral derecho. Se indican cinco pulsos de 1 gr/día/e.v. de M-prednisolona. Nuevo episodio convulsivo. Día 30 de internación disnea que progresa hasta clase funcional IV, expectoración hemoptoica, obnubilación, Rx de tórax: infiltrados pulmonares intersticio-alveolares bilaterales. Gases en sangre respirando aire: pH 7,45,  $p\text{CO}_2$  31,2,  $p\text{O}_2$  45,7,  $\text{COH}_3$  22, E.B. - 0,8. Saturación de oxígeno 84%. Inicia asistencia respiratoria mecánica con presión positiva espiratoria (PEEP), Vancomicina 1 gr e. v. cada 72 hs, Impipenem 500 mg/día. Fibrobroncoscopia: no se observan lesiones endoscópicas bronquiales, sangrado difuso bilateral sin coágulos. Lavado broncoalveolar: linfocitos 15%, polimorfonucleares 80 %, células cilíndricas 1%, macrófagos 4%. Baciloscoopia negativa, cultivos negativos.

Evoluciona favorablemente desde el punto de vista respiratorio, retirándose la asistencia respiratoria mecánica al cuarto día con resolución completa de la patología pulmonar. En total se realizaron 24 sesiones de plasmaféresis en un lapso de 35 días, se normalizaron el

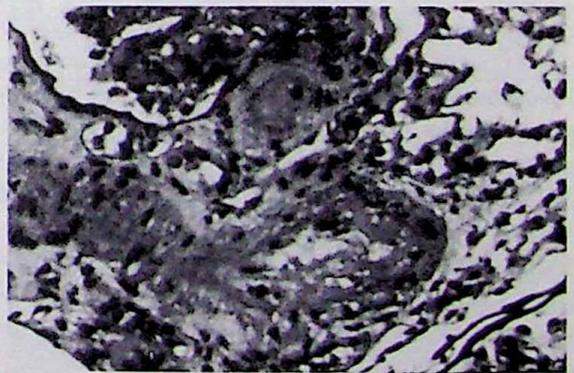


Fig. 1.— Necrosis fibrinoide de paredes arteriolas asociada a trombosis y oclusión parcial o total de sus luces. Ausencia de infiltración leucocitaria transmural. PAS 200 X.

número de plaquetas, la LDH plasmática y desaparecieron los esquistocitos de sangre periférica. La hipertensión arterial se controla con tratamiento y continúa con hemodiálisis trisemanal sin recuperar la función renal. Alta médica. *Diagnóstico:* LES, Glomerulonefritis proliferativa difusa. Vasculopatía necrotizante no inflamatoria. Anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia. Compromiso del sistema nervioso central (por LES? simil-PTT?). Insuficiencia respiratoria aguda.

## Discusión

La paciente desarrolló a los 16 años un Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con compromiso articular, dermatológico, seroso y renal. La función del riñón estaba conservada y una biopsia demostró una glomerulonefritis proliferativa tipo III de la clasificación de la OMS.

Permaneció asintomática durante siete años y recibió tratamiento inmunosupresor y corticoides en los primeros cuatro años. En los dos meses previos a su última internación presentó una insuficiencia renal rápidamente progresiva con edemas, hipertensión arterial, uremia elevada, hematuria microscópica, cilindros hemáticos y proteinuria nefrótica. El descenso del complemento y sus fracciones C3, C4, con títulos elevados de anticuerpos anti-DNA indicaban un brote de actividad lúpica. Simultáneamente la paciente tenía una anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia. En su evolución aparece compromiso del SNC e insuficiencia respiratoria aguda. Se administró tratamiento inmunosupresor, diálisis y plasmaféresis.

Una nueva biopsia renal demostró una glomerulonefritis proliferativa difusa (Clase IV OMS), asociada a vasculopatía necrotizante no inflamatoria. Esta es una de las formas histológicas vistas en el LES, afecta arteriolas preglomerulares y arterias interlobulares y frecuentemente se asocia a glomerulonefritis proliferativa difusa. Las otras variantes son: depósitos de complejos inmunes detectados por inmunofluorescencia en paredes de vasos ópticamente normales, microangiopatía trombótica y vasculitis renal tipo poliarteritis microscópica.

Baldwin<sup>3</sup> al describir 9 enfermos con vasculitis necrotizante renal sobre un total de 88 biopsias de nefropatías lúpicas, demostró que las lesiones vasculares se asociaban a glomerulonefritis

proliferativa difusa con el desarrollo de insuficiencia renal rápidamente evolutiva. En un estudio cooperativo sobre 285 pacientes con nefritis lúpica<sup>4</sup> se encontraron alteraciones vasculares renales en el 27,7% de las biopsias. La vasculopatía necrotizante no inflamatoria fue la más frecuente (9,5% de los casos), observándose la microangiopatía trombótica en el 8,4% y vasculitis en el 2,8%. Este estudio evidenció que las lesiones vasculares no son infrecuentes en la nefropatía lúpica y que identifican pacientes con mayor riesgo de progresión hacia la insuficiencia renal terminal.

La patogénesis de la vasculopatía necrotizante no inflamatoria es incierta, aunque probablemente represente una forma más severa de injuria inmunológica sobre el riñón. La inmunofluorescencia demuestra IgG, IgM, IgA y componentes del complemento en la pared de los vasos. Con microscopía electrónica se observa lesión del endotelio con depósitos de material granular denso similares a los encontrados en los glomérulos. Los cambios necrotizantes en la pared de los vasos originan estrechamiento u oclusión vascular. (Fig. 2).

Esta vasculopatía se ve frecuentemente en mujeres jóvenes y afecta adversamente el pronóstico renal y de vida de los enfermos. Existen otros mecanismos de daño vascular recientemente descritos en el LES, tales como anticuerpos antiendoteliales, monocitos y neutrófilos activados, células T citotóxicas y liberación de linfocinas que deben ser bien definidos<sup>5</sup>.

La microangiopatía trombótica, otra de las lesiones vasculares renales del LES, afecta

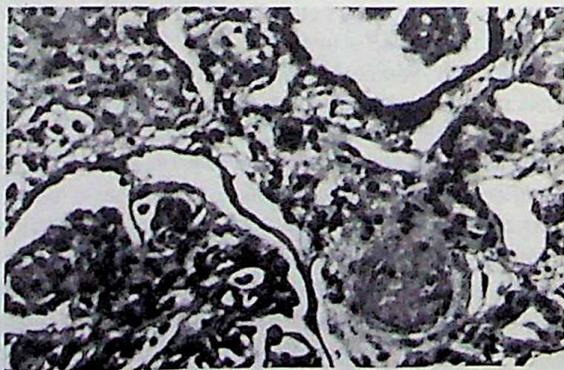


Fig. 2.— Arteriola preglomerular con necrosis de la pared y trombosis oclusiva. PAS 200 X.

arteriolas preglomerulares y arterias interlobulares pequeñas. A diferencia de la vasculopatía necrotizante no inflamatoria también compromete los capilares glomerulares. Las alteraciones son idénticas a las que tienen pacientes no lúpicos con síndrome urémico-hemolítico (SUH), (PTT), esclerodermia e hipertensión maligna, con obstrucción luminal marcada u oclusión total, sin destrucción del endotelio. El diagnóstico diferencial con la vasculopatía necrotizante no inflamatoria se basa en que el principal constituyente de los microtrombos es fibrina y plaquetas<sup>6, 7</sup>.

Entre las lesiones vasculares que ocurren en el LES, la vasculitis similar a la periarteritis nodosa microscópica, se ve raramente en autopsias y biopsias. Su frecuencia oscila entre 0,3% y 2,8%<sup>8, 4</sup>, y se cuestiona si representa una periarteritis nodosa superpuesta o es una manifestación del LES. Los vasos afectados son de pequeño y mediano calibre, más comunmente arterias intralobulares, hay infiltración de sus paredes con neutrófilos y leucocitos mononucleares, habitualmente acompañada de necrosis fibrinoide en la fase aguda. La inmunofluorescencia evidencia antígenos asociados con la fibrina y ausencia de inmunoglobulinas. Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos circulantes pueden jugar un rol patógeno.

Los pacientes con compromiso vascular renal suelen tener glomerulonefritis proliferativa difusa, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

La glomerulonefritis proliferativa clase IV es la forma más frecuentemente asociada con vasculopatía; muchos pacientes tienen un curso progresivo hacia la insuficiencia renal irreversible y pronóstico de vida agravado.

La anemia hemolítica con trombocitopenia en el LES comúnmente se produce por mecanismos inmunológicos. En la paciente que se presenta la prueba de Coombs negativa y el hallazgo de esquistocitos en el frotis de sangre periférica indican un mecanismo microangiopático. En el LES la AHM es un hallazgo poco frecuente. La hipertensión arterial maligna, la esclerodermia asociada y la coagulación intravascular diseminada son entidades que se acompañan de estas alteraciones, pero que la enferma no tenía.

El SAF es otro de los diagnósticos diferenciales a considerar ya que la hemólisis con trombocitopenia puede observarse en esta enfermedad. El SAF puede acompañarse de vasculopatía no

inflamatoria oclusiva, asociada con anemia y trombocitopenia. El dosaje de anticuerpos anticardiolipina y de anticoagulante lúpico con resultados negativos y la presencia de esquistocitos descartan este síndrome<sup>9</sup>.

La anemia hemolítica microangiopática trombótica en sus dos formas clínicas, (PTT) o (SUH), es otro de los diagnósticos a considerar.

La asociación entre PTT y LES ocurre raramente y su verdadera incidencia es desconocida por los distintos criterios utilizados en el diagnóstico, pero se estima en un 3% de los pacientes lúpicos. Son dos enfermedades separadas y la PTT aparece tanto en el LES activo como en el inactivo, pudiendo precederlo<sup>9, 10, 11</sup>. El desarrollo de PTT primaria o asociada a otras enfermedades puede resultar de un defecto en el mecanismo que protege contra la formación de trombos en arterias pequeñas y arteriolas o de lesión o disfunción de las células endoteliales o ambos. Las lesiones vasculíticas en el LES activo pueden producir una PTT o cuadro similar<sup>9, 12</sup>.

La PTT se caracteriza por presentar trombocitopenia, AHM, síntomas neurológicos, compromiso renal y fiebre, aunque difícilmente se encuentre la totalidad de los síntomas en un mismo paciente. El diagnóstico de PTT puede ser difícil en los enfermos con lupus, por la superposición de síntomas. En la paciente que se presenta el diagnóstico de PTT no puede sostenerse con seguridad ya que si bien la AHM y la trombo-citopenia son síntomas característicos de esta enfermedad, los signos neurológicos son indistinguibles entre LES y PTT. Devinsky y colaboradores describieron en un estudio neuropatológico de autopsias, que el 28% de los pacientes con LES y manifestaciones neuropsiquiátricas tenían lesiones de vasos cerebrales similares a los de la PTT<sup>13</sup>.

Es probable que la AHM y la trombocitopenia en la enferma que presentamos estén vinculadas al daño endotelial producido por la vasculopatía lúpica, similar al descrito en las vasculitis del LES<sup>9, 12</sup>. El diagnóstico de PTT o enfermedad simil-PTT en el LES tiene importantes implicancias terapéuticas. Estos pacientes fallecen por la enfermedad hematológica y la introducción de infusiones de plasma y plasmaféresis ha mejorado significativamente el pronóstico<sup>14, 15</sup>. Se ha demostrado que esta terapéutica disminuye la mortalidad del 90% al 10% en PTT primaria o aso-

ciada a LES. Concluimos que la enferma tiene un LES de 6 años de evolución y presentó un brote severo de actividad con glomerulonefritis proliferativa difusa (IV OMS) asociada a vasculopatía necrotizante no inflamatoria que evolucionó a insuficiencia renal irreversible. La AHM y la trombocitopenia probablemente corresponden a un cuadro similar-PTT secundario a la vasculopatía descrita. La plasmaféresis resolvió el cuadro hematológico y es probable que el tratamiento inmunosupresor haya contribuido a disminuir la actividad lúpica.

## Summary

### *Renal vascular lesion and microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus*

A 22 year-old woman with a seven year history of (SLE) was readmitted because of oliguria, edema, dyspnea and arterial hypertension. She had a previous biopsy diagnosis of focal glomerulonephritis, (WHO III b), and had been treated with immunosuppressors and steroids. Laboratory data showed lupus activity, AHM with thrombocytopenia, nephrotic-range proteinuria and renal failure. A second renal biopsy was performed showing diffuse proliferative nephritis, (WHO IV), in association with noninflammatory necrotizing vasculopathy with luminal obliteration. She started with hemodialysis and was subsequently treated with methylprednisolone pulses, plasmapheresis, cyclophosphamide and oral steroids. During the inpatient period, she had generalized seizures, acute lung injury and pulmonary hemorrhage. These complications, the AHM and the thrombocytopenia receded totally. Renal function was never reassumed.

We emphasize that this association of diffuse proliferative nephritis with noninflammatory necrotizing vasculopathy is not infrequent and has a poor renal prognosis. The AHM with thrombocytopenia was interpreted as secondary to endothelial cell damage due to vasculopathy.

## Bibliografía

1. Golbus J, Mc Cune J. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin NA* 1994; 20: 213-39.
2. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1499-515.
3. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo G. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 1977; 62: 12-30.
4. Banfi G, Bertani T, Boeri V, et al.: Renal vascular lesions as a marker of a poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 240-8.
5. Meroni PL, Del Papa N, Gambini D, et al.: Endothelium as a target for immune injury in systemic vasculitis. In: Sessa A, Meroni M, Battini G, (eds). *Systemic Lupus Erythematosus: Renal Vasculitis. Contributions to Nephrology*. Basel: Karger; 1992: 1-7.
6. Magil AB, McFadden D, Rae A. Lupus glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy. *Hum Pathol* 1986; 17: 192-4.
7. Tsumagari T, Fukmoto S, Kinjo M, Tanaka K. Incidence and significance of intrarenal vasculopathies in patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1985; 16: 43-9.
8. Grishman E, Venkateshan VS. Vascular lesions in lupus nephritis. *Mod Pathol* 1988; 1: 235-41.
9. Neshor G, Hanna VE, Moore TL, Hersh M, Osborn TG. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 165-72.
10. Stricker RB, Davis JA, Gershow J, Yamamoto KS, Kiprof D. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasma-pheresis era. *J Rheumatol* 1992; 19: 1469-73.
11. Simeon-Aznar CP, Cuenca-Luque R, Fonollosa-Pla V, Bosch-Gil JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura preceding systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 396-8.
12. Bhatena DB, Sobel BJ, Migdal SD. Noninflammatory renal microangiopathy of systemic lupus erythematosus («lupus vasculitis»). *Am J Nephrol* 1981; 1: 144-59.
13. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological finding in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988; 23: 380-4.
14. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.
15. Hess DC, Sethi K, Awad E. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: effective treatment with plasma exchange and immunosuppression. *J Rheumatol* 1992; 19: 1474-8.

1. Golbus J, Mc Cune J. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment.