

Reporte de Caso

Microangiopatía trombótica como manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico

Thrombotic microangiopathy as initial manifestation of Systemic Lupus Erythematosus

ISABEL RUIZ PONCE DE LEÓN¹, JUAN PABLO RIVERA LOAIZA²,
GASTÓN EDGARDO CASTILLO³, JOSÉ FERNANDO GÓMEZ URREGO⁴

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 13 años atendida en la Fundación Clínica Infantil Club Noel de la ciudad de Cali, Colombia, entre los meses de septiembre y noviembre del 2018, quien presentó falla renal aguda que requirió manejo con terapia de reemplazo renal, hepatitis autoinmune y microangiopatía trombótica tipo Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), eventos confirmados por biopsia hepática, renal y prueba positiva de ADAMTS 13. Se describen clínica, pruebas diagnósticas y el enfoque terapéutico multifocal consistente en terapia de reemplazo renal, esteroides, plasmaferesis e inmunosupresores.

Palabras Clave: Lupus eritematoso sistémico, Microangiopatía trombótica, Síndrome hemolítico urémico, Hepatitis autoinmune.

Abstract

The case of a 13-year-old patient attended at the Club Noel Children's Clinic Foundation in the city of Cali,

Colombia, between the months of September and November 2018, who presented acute kidney failure that required management with renal replacement therapy, autoimmune hepatitis and thrombotic microangiopathy type atypical hemolytic uremic syndrome (SHUa), events confirmed by liver and kidney biopsy, and positive ADAMTS test 13. Clinical, diagnostic tests and the multifocal therapeutic approach consisting of renal replacement therapy, steroids, plasmapheresis and immunosuppressants are described.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Thrombotic microangiopathy, Uremic hemolytic syndrome, autoimmune hepatitis.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con compromiso multisistémico, con un amplio espectro de presentación clínica; su etiología aun es desconocida, pero se sabe que es

¹ Residente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico general, Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019201305271426. e-mail: isabel-ponce@unilibre.edu.co

² Residente de Pediatría, Médico general, Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019201305271426, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: juan-rivera@unilibre.edu.co

³ Docente postgrado, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Intensivista pediatra Universidad del Ces, Colombia, Grupo Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019201305271426. e-mail: gastone.castillo@unilibre.edu.co

⁴ Coordinador Especialidad en Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Pediatra, Universidad de Caldas, Grupo de Investigación en Pediatría GRINPED COL 0142019201305271426. e-mail: josef.gomez@unilibre.edu.co

Recibido: junio 2 de 2020

Revisado: junio 19 de 2020

Aceptado: junio 25 de 2020

Cómo citar: Ruiz Ponce de León I, Rivera Loaiza JP, Castillo GE, Gómez Urrego JF. Microangiopatía trombótica como manifestación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Colomb Salud Libre*. 2020; 15 (1): e606197. <https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.6197>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.6197>

multifactorial. Más común en mujeres que en hombres y es responsable de importante morbimortalidad. Puede aparecer desde la edad pediátrica hasta la edad adulta pero el pico de mayor incidencia esta entre los 15-55 años. Se estima que aproximadamente el 20% de los casos se manifiestan en la edad pediátrica generalmente antes de los 16 años. En EEUU hay aproximadamente 5000-10000 niños afectados, siendo más afectadas las poblaciones afroamericanas, hispanas y asiáticas^{1,2}.

Presentación del caso

Adolescente femenina de 13 años con 23 días de fiebre intermitente (39-40°C), aftas en mucosa oral, epistaxis y dolor abdominal intermitente. Se evidencia leucopenia, trombocitopenia, derrame pleural bilateral; se inicia manejo con líquidos intravenosos y se estudia la causa. Posteriormente presenta deterioro clínico, oligoanuria, anasarca, dificultad respiratoria, somnolencia, debilidad generalizada, bradipsiquia, bradilalia y dos crisis motoras tónico clónicas generalizadas. Ingresa a la unidad de cuidado intensivo de la Fundación Clínica Infantil Club Noel en malas condiciones generales, dificultad respiratoria, somnolienta, con ictericia marcada, anemia severa, hepatoesplenomegalia, falla renal aguda e hipertensión secundaria.

Paraclínicos: ASAT 389 ALAT 564 Hemograma con leucocitos de 61000, neutrófilos 567000, linfocitos 24000, hemoglobina 8 gr/dl, hematocrito 23%, VCM 86.2, RDW 20.8% plaquetas 133000, LCR sin alteraciones, ácido úrico y LDH normales, IgM toxoplasma, citomegalovirus, hepatitis A, virus de dengue, leptospira negativas, antígeno de superficie de hepatitis B negativo, carga viral para hepatitis B negativa, bilirrubinas elevadas 16.23, directa de 14.52 e indirecta 1.7, ADAMTS13 <10% (compatible con SHUA), uroanálisis con presencia de levaduras ++, proteinuria, hematuria, TAC cráneo simple normal, resonancia nuclear

magnética cerebral con encefalopatía posterior reversible,. EEG sin actividad epileptiforme, aspirado de medula ósea sin evidencia de malignidad.

Pruebas reumatológicas ANCA 1:40 patrón perinuclear, IGG e IGM anticardiolipina negativos, anticoagulante lúpico negativo con presencia de inhibidores circulantes; haptoglobina 61 mg/dl, ANAS negativo, ANTI DNA 1:20 positivo, complemento C4 6.9 mg/dl, C3 46 mg/dl, dimero D 476 ng/ml, ferritina 1961 ng/ml.

Biopsia renal reporta Glomerulonefritis proliferativa global y difusa de patrón membrano proliferativo IGG dominante, fibrosis intersticial y atrofia tubular mínima sugestivo de microangiopatía trombótica tipo SHUA; patrón de full house en la inmunofluorescencia junto a tinción extra glomerular y biopsia hepática que reporta colestasis canalicular y hepatocelular asociado a cambios reactivos hepatocitarios dados por un balonamiento generalizado con binucleación frecuente y cambios nucleares con nucléolos prominentes sin transformación gigante celular y una tendencia a formar rosetas. Hay un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario con algunos neutrófilos y escasos plasmocitos, histiocitos, sin formación de granuloma, colangitis o fibrosis.

Se considera paciente con debut multisistémico agresivo de lupus eritematoso juvenil asociado a microangiopatía trombótica tipo síndrome hemolítico urémico atípico con falla renal aguda, encefalopatía hipertensiva secundaria a nefritis lúpica proliferativa.

Manejado con pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, terapia de reemplazo renal (hemodiafiltración veno-venosa continua), plasmaféresis, azatioprina y anticuerpos monoclonales (rituximab). Control antihipertensivo de difícil manejo recibiendo labetalol, nitroglicerina, nitropusiato, clonidina, amlodipino,

prazocina, hidroclorotiazida y minoxidil; Ciclos de antibioticoterapia sin aislamiento microbiológico en cultivos de sangre, orina, líquido peritoneal, cefalorraquídeo y tejidos, terminando en linezolid y cefepime por la evidencia de neumonía complicada a los rayos x y procalcitonina positiva. No requirió ventilación mecánica, si transfusiones de hemoderivados.

Evolución clínica hacia la mejoría con resolución de la falla renal con tasa de filtración glomerular de 96 ml/min, normalización de las cifras tensionales, el trastorno de coagulación y crisis motoras controladas con levetiracetam.

Estancia hospitalaria de 69 días.

Discusión

La etiología del LES es desconocida, postulándose factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales. Se han identificado hasta 50 loci con polimorfismo que predisponen al LES como el HLA-DR2, HLA-DR3, déficit del complemento C1q, C4A, C4B, C2, mutación en el gen TREX1, genes asociados a la inmunidad innata como IRF5, STAT4, IRAK1 y asociados a la activación o supresión de los linfocitos B y T BANK-1, LYN y BLK³.

Se han relacionado con su génesis el uso de anticonceptivos orales, menarquia precoz, terapia estrogénica, luz ultravioleta, fármacos como hidralazina, procainamida, isoniazida, metildopa e infecciones en especial por el virus de Epstein-barr³.

En cuanto a los factores inmunes se ha visto que él LES estimula la función de las células B que producen auto-anticuerpos, activando el sistema inmune innato por medio de inmunocomplejos favoreciendo la respuesta de estos. También se presenta defectos en la apoptosis secundario a alteraciones en el aclaramiento del material eliminado por lo que se genera más disposición de autoantígenos,

aumento de la reacción inflamatoria y disminución de la tolerancia de los linfocitos que finalmente lleva a un incremento en la producción de auto-anticuerpos e inmunocomplejos^{3,4}.

Él LES tiene diferentes manifestaciones clínicas, los síntomas iniciales son la aparición gradual de fiebre, pérdida de peso y malestar general. Puede afectar múltiples sistemas, a nivel cutáneo puede haber eritema malar, úlceras orales, erupción vasculítica, fotosensibilidad, alopecia, lesiones discoides y fenómeno de Raynaud; manifestaciones musculoesqueléticas como mialgias y artritis que generalmente es poliartritis simétrica; manifestaciones hematológicas principalmente trombocitopenia, y anemia. Manifestaciones cardiacas como pericarditis, miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad coronaria secundaria a arteritis. Un 20-45% de los niños afectados pueden presentar alteraciones neurológicas desde cefalea o pérdida de memoria hasta parálisis. Las manifestaciones renales son glomerulonefritis, síndrome nefrótico, nefritis lúpica^{4,5}.

Para el diagnóstico existen diferentes pruebas inmunológicas como ANAS que generalmente son positivos, pero se han visto casos en que son negativos; anticuerpos frente al ADN, anticuerpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anticuerpos antifosfolípidos, anti-La, complemento⁶.

Criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico: debe cumplir con por lo menos 4 criterios⁶:

1. Lupus cutáneo agudo: exantema malar lúpica, lupus bulloso, necrosis epidérmica toxica, exantema maculopapular, fotosensibilidad.
2. Lupus cutáneo crónico: exantema discoide, lupus hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica, lupus profundus, liquen plano.

3. Úlceras orales: paladar o mucosa nasal en ausencia de otras causas.
4. Alopecia no cicatrizal: en ausencia de otras causas.
5. Sinovitis: pleuritis o pericarditis.
6. Renal: cociente de proteínas orina/ creatinina o proteinuria de más de 24 horas > 500 o cilindros hemáticos en orina.
7. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple mielitis, síndrome confusional agudo.
8. Anemia hemolítica: leucopenia < de 4000mcl, linfopenia < 1000/mcl y trombocitopenia < 100000.
9. ANAS positivos.
10. Anticuerpos anti-DNA positivos.
11. Anticuerpos anti-sm presentes.
12. Anticuerpos anti fosfolípidos positivos.
13. Complemento C3, C4 bajos.
14. Test de coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica.

Para el tratamiento esta descrito el uso de esteroides, antipalúdicos, inmunosupresores.

La microangiopatía trombotica (MAT) se caracteriza por una lesión endotelial y formación de trombos en la microvasculatura teniendo como resultado la trombosis microvascular que puede generar isquemia renal, cerebral entre otros; se acompaña de trombocitopenia y deformidad de los eritrocitos. Puede ser purpura trombocitopenica o síndrome hemolítico urémico (SHU)^{7,8}. En este artículo nos centraremos solo en SHU. Se ha visto asociada a infecciones como shigella, VIH, hepatitis C, pre eclampsia, síndrome de HELLP, hipertensión maligna, LES, esclerodermia, síndrome anti fosfolípidos, trasplante de medula ósea o de órganos⁸.

La nefritis lupica histológicamente la lesión característica se conoce como “full house” que son depósitos de inmunoglobulina y complemento. Se ha visto coexistencia histológica de MAT y nefritis lupica explicada porque los factores finales de la vía de C5-C9 promueven la inflamación y daño tisular a través de la generación de anafilotoxinas y de complejos de ataque de membrana⁹.

Las manifestaciones clínicas de esta combinación son anemia hemolítica y lesión renal aguda donde se puede encontrar hematuria, proteinuria, creatinina y BUN elevados, oliguria e hipertensión. En cuanto a diagnóstico, la prueba más sensible es el ADAMTS 13 que es una metaloproteasa que se sintetiza en el hígado y se encarga del fraccionamiento del factor de Von Willebrand en monómeros con menor capacidad agregante¹⁰.

El tratamiento se basa en la terapia de reemplazo renal, transfusión de glóbulos rojos o de plaquetas, plasmaferesis y tratamiento con agentes biológicos siendo el eculizumab el de mayor evidencia científica⁸.

En el presente caso se confirma histológica y serológicamente ante una clínica compatible la presencia de una microangiopatía trombotica tipo SHUa, como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico.

Conclusión

El lupus eritematoso es una enfermedad multisistémica que puede afectar múltiples órganos y pueda presentar múltiples complicaciones en el caso presentado se evidencia encefalopatía hipertensiva, nefritis lupica, hepatitis autoinmune y una microangiopatía trombotica tipo SHUa.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización de este artículo.

Fuente de financiamiento

Este trabajo no presenta financiación externa.

Referencias

- Galindo M, Molina RA, Álvarez JL. Lupus eritematoso sistémico (I). etiopatogenia, manifestaciones clínicas, historia natural, pruebas diagnósticas, diagnóstico diferencial. *Medicine*. 2017; 12(25): 1429-1439. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.001>
- Arango C, Mosquera C. Evaluación de los criterios de clasificación SLICC en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil seguidos en una clínica pediátrica de Bogotá, Colombia. *Rev. Colombo Reumatol*. 2018; 25(2):99-103. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.12.001>
- Gómez A, Ruiz L, Moruno H, Sánchez AI, Cuende E. Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine*. 2013; 11 (32): 1955-1965. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70563-8](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70563-8)
- Stichwech D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *Anales de pediatría* 2005; 63 (4):321-329. <https://doi.org/10.1157/13079833>
- Betenchourt JJ. Lupus eritematoso sistémico. *Proc diagn ter pediatr*. 2014;(1):71-77. <https://guidelines.international/wp-content/uploads/04-Lupus-Eritematoso-Sist%C3%A9mico-en-pacientes-pedi%C3%A1tricos-Asociaci%C3%B3n-Espa%C3%B1ola-de-Pediatr%C3%ADa-2014.pdf>
- Klein M. Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: clinical manifestations and diagnosis. Uptodate. [internet]. 2016. <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Klein M. Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: treatment, complications and prognosis. Uptodate [internet]. 2018. <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis>
- Camargo F, Ortiz G, Fernández M., Córdoba JP, Yepes D, González et al. Microangiopatía trombotica en la unidad de cuidados intensivos. *Acta colombiana de cuidado intensivo*. 2017;121: 1-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acci.2017.02.003>
- Roman E, Mendizabal S, Jarque I, De la rubia J, Sempere A, Morales E, Microangiopatía trombotica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable. *Nefrología*. 2017;37 (5): 478-491. <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.006>
- Niaudet P, Gillion O. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. Uptodate. [internet]. 2018. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemolytic-uremic-syndrome-in-children>