



## Caso clínico

### **MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTISINTETASA: A PROPÓSITO DE UN CASO**

Gómez Centurión Santiago\*, Carolina Vera\*, Ruiz Pedro\*\*\*, Salomón Susana\*\*\*, Carena, José A\*\*\*.

\*Servicio de Clínica Médica, Hospital Lagomaggiore, Mendoza.

\*\*Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

\*\*\*Servicio de Hemoterapia, Hospital Lagomaggiore, Mendoza.

Correo electrónico de contacto: [santiagomez@hotmai.com](mailto:santiagomez@hotmai.com)

## RESUMEN

### **Microangiopatía Trombótica en Paciente con Síndrome Antisintetasa: A propósito de un caso**

Las microangiopatías trombóticas se caracterizan por presentar anemia hemolítica microangiopática asociada a plaquetopenia, fallo renal y lesión neurológica. El Síndrome anti-sintetasa es una entidad poco frecuente perteneciente al grupo de las miopatías

## ABSTRACT

### **Trombotic Microangiopathic Syndrome associated to Antisynthetase Syndrome**

The thrombotic microangiopathies are characterized by the association of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure and neurological injury and the antisynthetase syndrome is a rare condition that has been

## Introducción

Las microangiopatías trombóticas (MAT) comprenden un grupo de enfermedades clínica y fisiopatológicamente similares. Se caracterizan por presentar anemia hemolítica microangiopática asociada a plaquetopenia, fallo renal y lesión neurológica<sup>1</sup> secundarias a daño vascular sistémico, manifestado por trombosis arteriolar y capilar con anomalías características en el endotelio y en la pared vascular.<sup>2</sup> Su incidencia es mayor en adultos (2.9 casos/1.000.000 personas/año) que en niños (0.1 casos/1.000.000/año).<sup>3</sup> Las MAT comprenden desórdenes tanto hereditarios como adquiridos. Dentro de estas, la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) adquirida, responde frecuentemente a un desorden autoinmune, causado por auto-anticuerpos inhibitorios de la actividad de la metaloproteasa ADAMTS-13<sup>4</sup>, la cual puede

## Caso clínico

Mujer de 36 años de edad, con antecedentes de tuberculosis pulmonar tratada 20 años previos, que ingresa por presentar disnea progresiva y tos seca de 7 días evolución, asociado a mialgias generalizadas,

inflamatorias idiopáticas. El objetivo de esta presentación es comunicar una paciente que desarrolló una púrpura trombocitopénica trombótica en el contexto de un Síndrome anti-sintetasa, asociación inusualmente reportada.

Palabras claves: Microangiopatía trombótica, Síndrome anti-sintetasa

included in the group of idiopathic inflammatory skeletal muscle disease. We report a patient presenting a thrombotic thrombocytopenic purpura in the context of an anti-synthetase syndrome wich is an inusual reported asociation.

Key words: Trombotic Microangiopathic, Antisynthetase Syndrome.

responder a diferentes etiologías, entre ellas las patologías autoinmunes.

El Síndrome anti-sintetasa (SAS) es una entidad muy poco frecuente perteneciente al grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas, caracterizado por la aparición de debilidad muscular proximal, poliartritis y enfermedad pulmonar intersticial, pudiendo acompañarse de fenómeno de Raynaud e hiperqueratosis palmar o “manos de mecánico”, asociado a la presencia de anticuerpos anti-sintetasa de ARN-t.<sup>5</sup>

La asociación entre PTT y enfermedades autoinmunes ha sido ampliamente descrita, sin embargo no se ha encontrado asociación con el SAS. Con el propósito de reportar esta rara asociación se presenta un caso de SAS asociado a PTT y se realiza una revisión de la literatura.

poliartralgias, sudoración nocturna y fiebre. Al ingreso se encontraba en regular estado general, febril, estable hemodinámicamente, con leve eritema facial y peri-orbitario, edemas en ambas manos y miembros

inferiores, debilidad proximal de miembros inferiores, frecuencia respiratoria de 28/minuto, SaO<sub>2</sub> respirando aire ambiental, 89%, tiraje subcostal y rales crepitantes en base pulmonar derecha. En la analítica se observó leucocitosis, aumento de VSG y PCR, con transaminitis, aumento de LDH: 1958 UI/L (VN: 240-480) y CPK: 8173 UI/L (VN: 0-190). Presentó serologías para HIV, HAV, HBV, HCV negativas y panel viral respiratorio negativo. La radiografía y TC de tórax evidenciaron un infiltrado alveolar paracardíaco derecho con tendencia a la condensación en ambas bases pulmonares y broncograma aéreo e infiltrados pseudonodulares en vértices pulmonares y subpleurales. Los cultivos y baciloscopia seriada de esputo fueron negativos al igual que los Hemocultivos. Se realizó una fibrobroncoscopia con BAL que evidenció un extendido inflamatorio agudo purulento con cultivos negativos para gérmenes comunes y BAAR. Se inició terapia antibiótica empírica con mala evolución, agregándose edemas de manos y pies y fenómeno de Raynaud. Presentó FAN 1/160, patrón moteado, Ac Anti-

RNP positivo débil y Ac Anti-Jo positivo moderado. Se inició terapéutica con Metilprednisolona y gammaglobulina EV. En la biopsia de músculo estriado se evidenció necrosis y regeneración de miofibrillas musculares aisladas, miofibrillas con variabilidad de tamaño y escasos linfocitos dispersos. Evolucionó con un distres respiratorio con requerimiento de ARM y vasopresores. Desarrolla anemia regenerativa y plaquetopenia observándose en el frotis esquistocitos abundantes e imagen leucoeritroblástica, acompañándose de aumento de LDH, disminución de haptoglobina con coagulograma normal, fallo renal agudo y deterioro neurológico. Se realizó recambio plasmático, a pesar de lo cual la paciente falleció en contexto de fallo multiorgánico secundario a neumonía asociada a ventilación mecánica acompañada de bacteriemia por *K. pneumoniae* multirresistente. La necropsia evidenció la presencia de trombos fibrino-leucocitarios generalizados compatibles con PTT.

### **Discusión**

Las MAT comprenden un grupo de patologías tanto hereditarias como adquiridas, cuyas características clínico-patológicas obedecen a una trombosis arteriolar y capilar diseminada secundaria al déficit de ADAMTS13. Esta metaloproteasa es la encargada de escindir multímeros del factor de von Willebrand y cuando su actividad disminuye por debajo del 5%, los largos multímeros de factor de von Willebrand en plasma con una gran afinidad plaquetaria, generan trombos plaquetarios diseminados, característicos de estas patologías. La disminución de la actividad de ADAMTS13 en los cuadros adquiridos se ha asociado a la presencia de auto-anticuerpos anti-ADAMTS13.<sup>6</sup>

La presencia de un auto-anticuerpo inhibidor de ADAMTS13, en su mayoría IgG, ha sido encontrada en títulos variables en un alto porcentaje de pacientes con MAT adquirida. La

razón por la cual estos auto-anticuerpos son producidos es desconocida.<sup>7</sup>

Se ha descrito en la superficie de las células endoteliales humanas la presencia de CD36, un receptor de trombospondina que funcionaría como ligando de ADAMTS13 a la superficie de la célula endotelial donde regularía el clivaje del factor de von Willebrand.<sup>8</sup> En una serie de pacientes con MAT adquirida se ha descrito la presencia de anticuerpos contra las células endoteliales los cuales eran inhibidos con anticuerpos heterólogos anti-CD36 y que disminuían significativamente con la terapia de recambio plasmático. Esto sugiere que dicho anticuerpo alteraría la capacidad del CD36 de ligar ADAMTS13 y, por ende, de lograr una correcta proteólisis del factor de von Willebrand, contribuyendo de esta manera a la patogénesis de las MAT adquiridas.<sup>9-10-11</sup>

En las MAT adquiridas, la presentación clínica es diversa: algunos pacientes tienen anormalidades mínimas mientras otros se encuentran en estado crítico. Sin embargo, el manejo terapéutico no difiere entre estas.<sup>12</sup> En esta patología, la identificación de la causa desencadenante de la deficiencia de ADAMTS13 puede no ser evidente hasta que dicha condición, como el embarazo, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmune, precipita el episodio microtrombótico agudo.<sup>4</sup>

Las patologías autoinmunes han sido asociadas con las MAT adquiridas.<sup>13</sup> Diferentes patologías autoinmunes han sido descritas en esta asociación, entre ellas Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerosis Sistémica, Síndrome Antifosfolípido, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, Psoriasis e incluso Enfermedad Celíaca.<sup>14</sup> La presencia de auto-anticuerpos anti-ADAMTS13 y CD36 y de fenómenos autoinmunes en pacientes con MAT adquiridas sumado a la elevada incidencia de cuadros microangio-páticos en pacientes con Lupus eritematoso sistémico y otras patologías autoinmunes, sugieren una fuerte asociación entre estos dos tipos de patologías. Sin embargo, no se ha encontrado descrita su asociación con el SAS. El SAS pertenece al grupo de las miopatías inflamatorias

idiopáticas, un grupo hetero-géneo de patologías musculares adquiridas caracterizadas por diferentes grados de inflamación muscular asociada a la presencia de auto-anticuerpos específicos de miositis.<sup>15</sup> Dentro de estos, encontramos una variedad de anticuerpos dirigidos contra ribonucleoproteínas involucradas en la síntesis proteica (Anticuerpos anti-aminocilRNAt sintetasa o Anticuerpos anti-sintetasa), de los cuales el más frecuente es el Anticuerpo anti-Jo1.<sup>16</sup> Un subgrupo específico de pacientes con miopatía inflamatoria idiopática presentan un síndrome clínico caracterizado por la presencia de Anticuerpos anti-sintetasa, enfermedad pulmonar intersticial y alguna de las siguientes manifestaciones: fiebre, artralgias, fenómeno de Raynaud y exantema palmar (conocido como “manos de mecánico”), combinación de hallazgos que se conoce como SAS.<sup>17</sup>

En este caso, se puede postular que el SAS, como ocurre en otras patologías autoinmunes, podría predisponer a la formación de autoanticuerpos contra el factor de von Willebrand, generando una MAT adquirida como en el caso de la paciente presentada. Por esta razón sugerimos incluir el SAS en el diagnóstico diferencial de pacientes con MAT y compromiso muscular y pulmonar no infeccioso.

### **Agradecimientos:**

Queremos expresar nuestro reconocimiento a los servicios de Terapia Intensiva, Neumonología, Reumatología, Hematología, Inmunología y Anatomía Patológica del Hospital Luis Lagomaggiore que participaron en la atención de esta paciente.

### **Referencias bibliográficas**

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347:589-600.
2. Laszik ZG, Silva FG. Hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenia purpura, and other thrombotic microangiopathies and coagulopathies. In: Jennett JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007:699-762.
3. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1676-82.
4. George J, Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371:654-66.
5. Meik S, Hernández MI, Abeldaño A. *Dermatol Argent* 2011; 17(1):18-25.
6. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998; 339:1585-1594.
7. Pos W, Luken BM, Sorvillo N, et al. Humoral immune response to ADAMTS13 in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1285-1291.
8. Davis AK, Makar RS, Stowell CP, et al. ADAMTS13 binds to CD36: a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13. *Transfusion* 2009; 49(2):206-13.
9. Wright JF, Wang H, Hornstein A, et al. Characterization of platelet glycoproteins and platelet/endothelial cell antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1999; 107:546-55.
10. Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1994; 88(4):816-25.
11. Schultz DR, Arnold PI, Jy W, et al. Anti-CD36 autoantibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic disorders: identification of an 85 kD form of CD36 as a target antigen. *Br J Haematol* 1998; 103(3):849-57.
12. George JN, Chen Q, Deford CC, Al-Nouri ZL. Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency. *J Clin Apher* 2012; 27:302-11.
13. Martin-Rodriguez S, Reverter JC, Ta`ssies D et al. ADAMTS13 activity and thrombotic risk in SLE. *Lupus* 2015; 24(11):1143-9.
14. John ML, Scharrer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie* 2012; 32 Suppl 1:S86-9.
15. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(6):692-9.
16. Hirakata M. Autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Intern Med* 2005; 44(6):527-8.
17. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M, Chwalinska-Sadowska H, Zabek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2006; 39(3):243-7.