

11244

4
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

IGNACIO CHAVEZ

Afección Renal en el Síndrome Antifosfolípido Primario



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

SUBDIRECCION GENERAL

DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. MANUEL ROBLES SAN ROMAN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
* Introducción	1
* Objetivo	4
* Material y Métodos	5
* Resultados	7
* Discusión	10
* Tabla 1a.	15
* Tabla 1b.	16
* Tabla 2	17
* Tabla 3	18
* Tabla 4a.	19
* Tabla 4b.	20
* Tabla 4c.	21
* Figura 1	22
* Figura 2	23
* Figura 3	24
* Figura 4	25
* Bibliografía	26

AFECCION RENAL EN EL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO.

INTRODUCCION

A pesar de que la presencia de "Anticoagulante Lúpico" y la asociación entre Anticuerpos Anticardiolipina (ACL) y trombosis recurrente fué primero reconocida en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (1-4), un síndrome distinto caracterizado por trombosis arteriales y/o venosas frecuentes, con altos títulos de ACL como el rasgo serológico más importante, se ha llamado Síndrome -- Antifosfolípido Primario (SAFP) (3-6,10). Se han propuesto criterios para definirlo según Alarcón y cols. (11).

Con dos ó más de las siguientes manifestaciones clínicas y títulos altos de Anticuerpo Antifosfolípido (AFL) se establece el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas son:

- * Trombosis Venosa: Cualquier episodio de trombosis profunda que ocurre sin causa aparente, con un cuadro clínico claro y diagnosticado por un médico además de ser confirmado de prefe-

rencia por venogramas o estudios isotópicos. Dentro de éste cuadro se incluye el embolismo pulmonar, únicamente se considera aparte si no se presenta asociado a la trom**bo**sis venosa.

- * **Trombocitopenia:** Se diagnostica con una cuenta plaquetaria menor de $100 \times 10^9 / L$ en dos ocasiones por separado.

- * **Anemia Hemolítica:** Se considera únicamente cuando la hemoglobina sérica disminuye al me**no**s 3 g/dl coincidiendo con una -- elevación de la bilirrubina indi-- recta de al menos 0.6 mg/dl y una cuenta de reticulocitos sobre 5% cuando se corrigen los niveles de hemoglobina.

- * **Úlceras en Piernas:** Cuando coinciden con la exacer**ba**ción y no son el resultado de un trauma o éstasis venosa.

- * **Pérdida fetal recurrente:** Se considera en mujeres - quienes tienen 3 ó más abortos es--

pontáneos o muertes intrauterino, ó dos abortos si éstos representan el 50% ó más de sus embarazos.

- * **Oclusiones Arteriales:** Cuando causan infartos siendo necesaria su confirmación arterio--gráfica, por ultrasonido ó radionúclidos.

- * **Livedo Reticularis:** Se consideran únicamente si su aparición coincide con la enfermedad.

- * **Mielitis Transversa.**

Harris y cols. proponen como criterios para clasificar a los pacientes con SAFP a la combinación de eventos oclusivos arteriales y/o venosos, acompañados con frecuencia de trombocitopenia y la presencia sérica de títulos altos de AFL ó de Anticoagulante Lúpico (AL). Como condición no debe reunir los criterios de clasificación de la ARA para LES u otra enfermedad del tejido conectivo.(12)

El dato característico del SAFP es la presencia de trombosis que afecta una gran variedad de territorios vasculares. Si embargo, la afección renal ha sido reportada

sólamente en casos aislados. (7,12)

El objetivo de éste estudio fué investigar la afección renal en nuestra población de pacientes con SAFP.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos veinte pacientes con SAFF en un periodo de -- cinco años. Catorce mujeres, con un promedio de edad de 34.4 años (rango 17 a 78).

Ninguno de los pacientes cumplió criterios de la ARA para el diagnóstico de LES (19) con repetidas evaluacio-- nes.

Al momento de éste estudio todos los pacientes tomaban una dosis de aspirina de 80 mg. y ocho pacientes estaban recibiendo anticoagulantes orales.

En todos los pacientes se estudió la función renal, incluyendo urianálisis, nitrógeno de urea sérico, creatinina sérica, proteína urinaria de 24 hrs. y depura -- ción renal de creatinina de 24 hrs. Fué investigada la presencia de hipertensión sistémica.

Los estudios inmunológicos incluyeron VDRL, anticuerpos antinúcleares. Se determinaron ACL de clase Ig G por método de ELISA (20), que resumiendo es así: se sensibilizan piezas de poliestireno (Immunolin II MR) con cardiolipina soluble en etanol (Sigma Chemical Co.),

1500 ng / pozo en un sistema de vacío bajo Nitrógeno. Se bloquea con un amortiguador salina-fosfato conteniendo -- suero de bovino neonato, se lava y se hace reaccionar -- con suero del paciente diluido 1/100, tras nuevos lavados se agrega un anticuerpo anti Ig G humano centrifugado con peroxidasa, se lava nuevamente y se nivela con cloronaf--tol. La densidad óptica se leyó en un equipo Dynatech MR 300 a 490 mm.

Así mismo determinamos en todos los pacientes tiempo de protombina y el tiempo parcial de tromboplastina (TTP). Si el TTP se prolongaba más de cinco segundos, buscamos anticoagulante lúpico por el método de Exner y cols. (21)

En aquellos pacientes en quienes se detectaron altera--ciones en la función renal, se realizó biopsia renal per--cutánea, las cuales se procesaron con microscopía de luz, ; inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

RESULTADOS

La enfermedad renal fué evidente en cinco paciente. No hubo otras diferencias clínicas o serológicas entre los pacientes con o sin enfermedad renal.

Aquí se describirán las características clínicas de éstos cinco pacientes (Tablas 1a y 1b).

Los cinco pacientes con enfermedad renal tenían hipertensión arterial que requirió altas dosis de bloqueadores Alfa y Beta (agentes antihipertensivos) suplementados por diurético y restricción de sodio.

Tres de los cinco casos tenían insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina (Cl Ccr) de 58, 47 y 43 ml/min. respectivamente. Los otros dos tenían insuficiencia renal terminal requiriendo hemodiálisis (Tabla 2).

En dos pacientes se presentó proteinuria en rango nefrótico.

En ningún caso se demostró trombosis de vena renal.

En todos los casos los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron negativos. En contraste, las anormalidades típicas de SAFP estuvieron presentes. Cuatro pacientes tenían VDRL falsos positivos y cuentas plaquetarias por debajo de 100,000 /ml.

Uno de ellos tuvo una prueba constante de FTA- Abs falsa positiva (22) sin ningún dato sugestivo de sífilis, de cualquier modo, ella recibió tratamiento con penicilina.

En todos los casos la presencia de ACL Ig G y AL se demostró en forma repetida (Tabla 3).

Se realizó biopsia renal en éstos cinco pacientes. Los hallazgos histológicos fueron consistentes con microangiopatía trombótica con distintos grados de severidad, extensión y cronicidad.

Algunas biopsias mostraron daño difuso, mientras que otras tenían únicamente lesiones focales parenquimatosas. Se pudo observar compromiso glomerular grave en la vecindad de un glomérulo normal. (Tabla 4a,4b,4c).

La microangiopatía afectó el árbol vascular y el penacho glomerular (Fig. 1 y 2).

Cuatro casos tuvieron trombos recientes y recanaliza--
dos en la misma área del tejido renal, como si la le-
sión aguda hubiera sobreimpuesto a la crónica (Fig. 3)

Los estudios ultraestructurales mostraron depósitos
subendoteliales electro-lúcidos e isquemia obsolescen-
te del glomérulo (Fig. 4).

DISCUSION

La presencia de trombosis asociada con AFL se ha descrito en diferentes áreas de la vasculatura sistémica, tanto arterial como venosa (13-16).

Son frecuentes las trombosis en la circulación venosa de las extremidades. Asimismo se ven comprometidas la vena cava, renal, porta, central de la retina.

De mayor impacto, dada la gravedad de las secuelas que originan son los episodios trombóticos en la circulación arterial p. ej.: de arterias periféricas que conducen a la gangrena, oclusión de la arteria central de la retina, infarto al miocardio así como trombosis de vasos placentarios.

A pesar de las manifestaciones clínicas mencionadas -- anteriormente, muy pocos casos aislados se han reportado sobre la afección de la microvasculatura renal asociada al AFL.

Hasta donde sabemos se han reportado solamente dos pacientes con SAFP y microangiopatía renal.

Becquemont y col. (17) describen un caso de una mujer de 24 años de edad, con antecedentes de trombosis venosa recurrente de las extremidades inferiores. Fué internada por hipertensión arterial, descompensada e insuficiencia renal. En su historia anterior presentó úlceras cutáneas crónicas en ambas piernas, así como en paladar. Los exámenes de laboratorio demostraron una insuficiencia renal rápidamente progresiva y la presencia sérica de ACL --- (ELISA).

Mediante flebografía se documentó trombosis de la vena cava inferior. La biopsia renal mostró datos de microangiopatía trombótica.

Como dato adicional se obtuvieron niveles plasmáticos normales de activador tisular de plasminógeno, uroquinasa e inhibidor del activador de plasminógeno; lo que enfatiza la normalidad de los sistemas fibrinolíticos renales y -- sistémicos.

La paciente no tuvo criterios de la ARA para clasificarla como LES.

D'Agati (15) reporta el caso de un paciente masculino de 26 años de edad que inició a los 18 años con un cuadro de tromboflebitis en extremidades inferiores; a los 22 años presentó trombosis de vena axilar; a los 24 años inició con hipertensión arterial sistémica leve, siendo

las pruebas de función renal normales.

A los 25 años desarrolló de nuevo trombosis de vena axilar y fiebre por lo que se hospitalizó y se inició tratamiento anticoagulante.

Serológicamente como dato de interés presentó un VDRL y ACL positivos y proteinuria en rango nefrótico.

Como complicación desarrolló disnea aguda y hemoptisis - confirmándose por angiograma pulmonar un cuadro de embolia pulmonar.

La biopsia renal realizada en éste paciente presentó datos compatibles con microangiopatía trombótica afectando pequeñas arterias, arteriolas y capilares glomerulares, sin evidencia de vasculitis ó glomerulonefritis por depósitos de tipo inmune.

Ambos casos son similares a los casos reportados en este estudio.

En nuestros pacientes el compromiso renal fue manifestado por hipertensión arterial, grados variables de proteinuria y datos de insuficiencia renal.

Los hallazgos de la biopsia en estos cinco casos fueron consistentes con microangiopatía trombótica caracterizada por diferentes grados de compromiso, por ejemplo focal ó

difusa, lesiones agudas ó crónicas y compromiso glomerular ó vascular.

No encontramos proliferación celular, necrosis, asas de alambre, medias lunas, cuerpos de hematoxilina ni depósitos subendoteliales, electro densos característicos del daño renal en el LES.

La inmunofluorescencia disponible en dos casos fué negativa en uno y en el otro mostró depósitos tenues irregulares de Ig G, Ig M y C₃ .

En conclusión nosotros encontramos enfermedad renal en el 25 % de nuestros pacientes con SAFP.

Los hallazgos de la biopsia fueron consistentes con microangiopatía trombótica.

Creemos que la heterogeneidad de las lesiones histológicas podrian manifestarse como cuadros clinicos diversos, tales como HAS aislada, proteinuria grave ó insuficiencia renal incluyendo necrosis cortical (23). Es posible que las lesiones focales ó cicatriciales pudieran -- dar un HAS como única manifestación.

Por esto, consideramos importante el estudio de la función renal en todo paciente con SAFP para poder detectar en forma temprana la lesión renal.

Tabla 1a. Datos Clínicos

Caso	Sexo/Edad	Trombosis		Enfermedad Neurológica	Ulceras en Piernas
		Arterial	Venosa		
1	M/29	AIT	Tromboflebitis	-	+
2	F/29	-	Trombosis de vena central de la retina	Convulsiones	-
3	F/32	-	Tromboflebitis	Convulsiones	+
4	F/25	Amaurosis, EVC, IM	-	Crisis Jacksonianas	-
5	F/46	EVC	Tromboflebitis	Convulsiones	+

AIT = Ataque isquémico transitorio
 EVC = Enfermedad vascular cerebral
 IM = Infarto al miocardio

Tabla 1b. Datos Clínicos

Caso	Migraña	Livedo Reticularis	Embarazos/ Abortos	Enfermedad Valvular	Tiempo de evolución (años)
1	+	+	-	IM	7
2	-	+	3/3	-	8
3	+	+	3/1	-	7
4	-	-	2/2	IA	7
5	+	+	2/2	IA	> 15

IM = Insuficiencia mitral

IA = Insuficiencia aórtica

Tabla 2. Hallazgos de Laboratorio

Caso	AAN	VDRL	FTA-Abs	AL	TTP	IgG-ACA	Plaquetas
1	-	1:8	-	+	76/30	+	90
2	-	-	-	+	75/30	+	46
3	-	1:1	-	+	52/30	+	320
4	-	1:2	+	+	42/30	+	82
5	-	1:8	-	+	34/29	+	50

TTP=Tiempo de tromboplastina parcial (segundos/control)

AAN= Anticuerpos antinucleares

AL= Anticoagulante del lupus

Plaquetas $\times 10^3/\text{mm}^3$

Tabla 3. Función Renal

Caso	Pcr	NU	Dcr	UprotV	TA
1	10.7	78	5	5.7	160/110
2	1.1	16	43	3.2	150/95
3	1.0	16	58	2.2	170/100
4	1.3	55	47	11.0	180/90
5	11.2	105	5	1.0	180/100

Pcr = Creatinina sérica (mg/dL)

NU = Nitrógeno de la urea (mg/dL)

Dcr = Depuración de creatinina (mL/im)

UprotV = Proteinuria en orina de 24 horas (g/día)

TA = Tensión arterial (mmHg)

Tabla 4a. Biopsia Renal: Glomérulos

Hallazgos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Engrosamiento capilar	+++	+	+++	++	+++
Mesangiolisis	+++	+	++	+	++
Depósitos electro-lúcidos subendoteliales	+	+	+++	++	++
Obsolescencia isquémica	+++	+	+++	++	+++
Trombosis	0	+ Reciente	+ Reciente	0	0

Tabla 4b. Biopsia Renal: Túbulo e Intersticio

Hallazgos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Atrofia tubular	+++	+	+++	++	+++
Intersticio:					
Edema	++	0	+	0	++
Fibrosis	+++	+	++	++	+++
Infiltrado	++	+	+	++	+++
Inmuno-fluorescencia	NR	Escasos e irregulares IgG, IgM, C3	NR	Neg.	NR

Tabla 4c. Biopsia Renal: Arteriolas

Hallazgos	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Engrosamiento de la íntima	+++	++	+++	+++	+++
Hiperplasia de la media	+++	+	+	+	+++
Trombosis	+ Reciente	+ Recanalizado	++ Reciente y recanalizado	0	+ Reciente y recanalizado

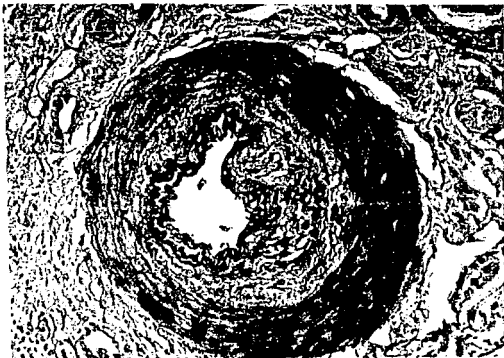


Figura n° 1; Arteriola interlobular mostrando gran hiperplasia de la media, fibrosis subendotelial y disminución exéntrica de la luz.
Microscopía de luz, 140 X. PAS. Caso 1.

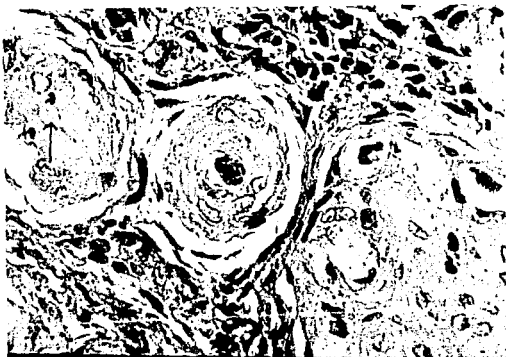


Figura n° 2; Daño glomerular avanzado con mesangiólisis y obstrucción luminal. Nótese la presencia de eritrocitos fragmentados (flecha). Microscopía de luz, 190 X. Masson. Caso 1.

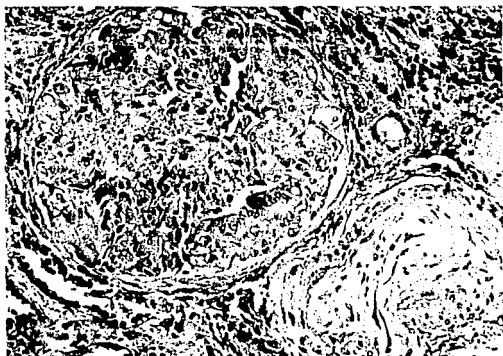


Figura n° 3; Arteriola aferente con hiperplasia de su pared. Se muestra un trombo intraluminal reciente y detritus de eritrocitos dentro de la pared (flecha).

En el extremo superior izquierdo se observa un glomerulo obsolecente.

Microscopía de luz, 480 X. Masson.

Caso 1.



Figura n° 4; Microscopía electrónica mostrando un asa capilar glomerular con engrosamiento de la -- membrana basal y depósitos electrolúcidos -- subendoteliales (flecha), interposición mesangial y acentuado estrechamiento de la -- luz.

5000 X. Caso 3.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE et al. Thrombosis in SLE with the presence of circulating "Lupus anticoagulant". Br Med J 1983; 287: 1021-1023.
- 2.- Hughes GRV, Mackworth-Young CG, Harris EN et al. Venous-occlusive disease in SLE: Possible association -- with anticardiolipin antibodies. Arth & Rheum 1984; 27: 1071.
- 3.- Alarcón S, Delezé M, Oria CV et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in SLE. Medicine 1989; 68: 353-365.
- 4.- Kant KS, Pollak VE, Weiss MA et al. Glomerular Thrombosis in SLE: prevalence and significance. Medicine 1981; 60: 71-86.
- 5.- Hughes GR, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome (Editorial). J Rheumatol 1986; 13: 486-489.
- 6.- Harris EN, Hughes GR, Gharavi AE. Antiphospholipid antibodies: an elderly statesman dons new garments. J Rheumatol 1987; suppl. 13-14: 208-213.

- 7.- Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies. Clin Rheum Dis 1985; 11: 591-609.
- 8.- Mueh RJ, Herbst DK, Rapaport IS. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. Ann Int Med - 1980; 156-159.
- 9.- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. The -- "Primary" Antiphospholipid Syndrome: major clinical and serological features. Medicine 1989; 68: 366- - 374.
- 10.- Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid Syndrome: immunologic and clinical aspects. Sem Arth & Rheum 1990; 20: 81-96.
- 11.- Alarcón S. and Sanchez-Guerrero J. Primary Antiphospholipid Syndrome. J Rheumatol 1989; 16: 482-488.
- 12.- Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS) (abstract). Br J Rheumatol -- 1987; 26: 19.

- 13.- Glueck HI, Kant KS, Weiss MA et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. Arch Int Med 1985; 145: 1389-1395.
- 14.- Kincaid-Smith P, Fairley FK, Kloss M. Lupus anti-coagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. Quart J Med 1988; 69 Num. 258: 795-815.
- 15.- D'Agati V, Kunis Ch, Williams G et al. Anticardiolipin antibodies and renal disease: a report of -- three cases. J Am Soc Nephrol 1990; 1: 777-784.
- 16.- Frampton G, Hicks J, Cameron JS. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. Kidney Int 1991; 39: 1225-1231.
- 17.- Becquemont L, Thervet E, Rondeau E et al. Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. Am J Nephrol 1990; 10: 254-258.

- 18.- Klein Knecht D, Bobrie G, Meyer O et al. Recurrent Thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 854-858.
- 19.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ - Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arth & Rheum 1982; 25: 1271-1277.
- 20.- Loizu S, Mc Crea JD, Rudge AC et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): Standardization and quantitation of results. Clin Exp Immunol 1985; 62: 728-745.
- 21.- Exner T, Ruckard KA, Kronenberg H. Sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. Br J Haemat 1978; 40: 143-153.
- 22.- Kraus SJ, Haserich JR, Lantz MA. Fluorescent trepomenal antibody-absorption test reactions in lupus erythematosus. Atypical beading patterns and proba-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ble false-positive reactions. New Eng J. Med 1970;
282: 1287 - 1290.

- 23.- Ramdane M, Gryman R, Bacques O et al. Ischémie --
rénale corticale, thrombose auriculaire droite et
occlusion coronaire au cours d' un syndrome des
anticorps antiphospholipides. Nephrologie 1989;
10: 189 - 193.