



## Nefropatía asociada con síndrome antifosfolipídico: más allá de microangiopatía trombótica

### Nephropathy associated to antiphospholipid syndrome: beyond thrombotic microangiopathy.

Fabio Mauricio Sánchez-Cano,<sup>1</sup> Yeny Sánchez-Rico<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad autoinmunitaria en la que predominan sus manifestaciones trombóticas y obstétricas; sin embargo, en los últimos años han venido tomando fuerza las llamadas manifestaciones *no criterio* de la enfermedad, entre las que se encuentra la nefropatía relacionada con síndrome antifosfolipídico, tradicionalmente dividida en aguda representada por la microangiopatía trombótica y más reconocida en el contexto de síndrome antifosfolipídico catastrófico; sin embargo, también existen lesiones crónicas dadas por vasculopatía oclusiva, más frecuentemente representada por hiperplasia fibrosa de la íntima de pequeños vasos renales.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 31 años con diagnóstico reciente de lupus eritematoso sistémico, con sospecha de nefritis lúpica y síndrome antifosfolipídico concomitante, en quien la biopsia renal reportó nefropatía asociada con síndrome antifosfolipídico.

**CONCLUSIÓN:** Tradicionalmente el síndrome antifosfolipídico se ha diagnosticado por sus complicaciones trombóticas y obstétricas; sin embargo, hay manifestaciones que deben tenerse en cuenta al momento de la sospecha o confirmación diagnóstica, entre las que se encuentra la nefropatía asociada con esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome antifosfolipídico; enfermedades renales; lupus eritematoso.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease in which its thrombotic and obstetric manifestations prevail. However, in the recent years the *non-criteria* manifestations of the disease have gained strength. One of these is the nephropathy associated to antiphospholipid syndrome, which traditionally is divided into acute and chronic lesions; the first is displayed by the thrombotic microangiopathy and more frequently recognized in the context of the catastrophic antiphospholipid syndrome, while the chronic lesions are frequently displayed by occlusive vasculopathy and fibrous hyperplasia of the intima of small renal vessels.

**CLINICAL CASE:** A 31-year-old female patient with a recent diagnosis of systemic lupus erythematosus, it was additionally suspected lupus nephritis and the associated antiphospholipid syndrome. The renal biopsy of the patient showed nephropathy associated to antiphospholipid syndrome.

**CONCLUSIONS:** Antiphospholipid syndrome has traditionally been diagnosed for its thrombotic and obstetric complications; however, there are manifestations that must be taken into account at the time of suspicion or diagnostic confirmation, among which is the nephropathy associated with this disease.

**KEYWORDS:** Antiphospholipid syndrome; Kidney diseases; Lupus erythematosus.

<sup>1</sup> Profesor asociado. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Internista y geriatra. Coordinador de la Unidad de Cuidado Intermedio, Hospital Departamental Universitario Santa Sofía, Manizales, Colombia.

<sup>2</sup> Residente de Medicina Interna, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

**Recibido:** 23 de marzo 2019

**Aceptado:** 1 de julio 2019

#### Correspondencia

Fabio Mauricio Sánchez-Cano  
fsanchezcano8@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Sánchez-Cano FM, Sánchez-Rico Y. Nefropatía asociada con síndrome antifosfolipídico: más allá de microangiopatía trombótica. Med Int Méx. 2020 mayo-junio;36(3):439-442. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3044>

## ANTECEDENTES

El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por anticuerpos antifosfolipídicos, que se han relacionado con complicaciones trombóticas venosas y arteriales y complicaciones obstétricas.<sup>1</sup> Sin embargo, se han encontrado otras manifestaciones relacionadas, como la trombocitopenia, manifestaciones cardíacas, neurológicas, cutáneas y renales; estas últimas con gran variedad de lesiones, entre las que se halla la nefropatía asociada con síndrome antifosfolipídico;<sup>2</sup> que tiene consideraciones diagnósticas especiales e implicaciones de pronóstico, especialmente cuando se asocia con lupus eritematoso sistémico, que es el contexto donde más se ha estudiado y como es el caso de la paciente que presentamos a continuación.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años, con antecedente de hipotiroidismo, quien asistió a consulta con cuadro de una semana de dolor lumbar y malestar general, al examen físico se encontró con eritema malar y puñopercusión negativa como hallazgos llamativos. Entre los estudios paraclínicos se encontró uroanálisis con hematuria, sedimento con 79% de eritrocitos dismórficos, asociado con proteinuria, hemograma con anemia leve normocítica, normocrómica y linfopenia (**Cuadro 1**), por lo que se sospechó nefritis lúpica; se tomó biopsia renal vía percutánea y se inició tratamiento con metilprednisolona durante 3 días, continuó con prednisolona oral, micofenolato mofetil, hidroxiclороquina, enalapril y calcitriol. Posteriormente se sospechó síndrome antifosfolipídico por tiempo de tromboplastina activado prolongado que no se corrigió con plasma normal. Se tomaron anticuerpos anticardiolipina y anti-beta-2 glicoproteína I, que fueron positivos. Posterior al alta la paciente tuvo una complicación trombó-

**Cuadro 1.** Estudios paraclínicos

### Hemograma

Leucocitos: 11630 cél/μL  
Linfocitos: 870 cél/μL  
Hemoglobina: 10.9 g/dL  
Hematócrito: 33.9%  
VCM: 80 fL  
HCM: 26 pg  
Plaquetas: 191,000

### Uroanálisis

Color: amarillo  
pH: 5.5  
Densidad: 1015  
Nitritos: negativo  
Proteínas: 30 mg/dL  
Sangre: 200 RBC/μL  
Sedimento urinario: leucocitos: 0-1 xc; eritrocitos: 5-10 xc; hematíes dismórficos: 79%

### Tiempos de coagulación

TP: 12.5 seg  
TTP: 99.7 seg  
TTP corregido: 73.4 seg

### Perfil autoinmune

ANA: 1:640 patrón moteado  
ENA: anti- Ro: positivo  
Anti-DNAs: negativo  
Complemento C3 y C4 normales  
Anticardiolipina IgM: 27.3 MPL (positivo mayor a 12)  
Anti beta 2 glicoproteína IgM: 88 U/mL (positivo mayor a 20)  
Anticoagulante lúpico: 1.05 (negativo)  
p-ANCAS y c-ANCAS: negativos

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media.

tica, debido a trombo en el ventrículo derecho documentado por ecocardiograma que se curó con anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante 12 días y posterior administración de warfarina de manera indefinida. Posteriormente el reporte de biopsia renal con esclerosis arterial moderada (++), dado por engrosamiento intimal mayor que el grosor de la media, con atrofia de la media y fibrosis, compatible con síndrome antifosfolipídico, asociado con nefritis lúpica proliferativa difusa clase IV global aguda, dada por proliferación extracapilar y necrosis fibrinoide, mediada por depósitos de inmunocomplejos. Se confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con



sobreposición de síndrome antifosfolipídico, ambos con afectación renal. Se continuó igual manejo con el que ha mostrado remisión de la proteinuria, con función renal normal, sin nuevos eventos trombóticos.

## DISCUSIÓN

El síndrome antifosfolipídico es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por eventos trombóticos recurrentes en el sistema venoso, arterial o microvascular, complicaciones obstétricas y existencia de anticuerpos antifosfolipídicos persistentes;<sup>2</sup> sin embargo, el espectro clínico de esta enfermedad va más allá, con las que se han denominado manifestaciones *no criterio* del síndrome antifosfolipídico, que han cobrado mayor importancia desde 2015 posterior al 14° Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolipídicos, entre las más relevantes están: trombocitopenia, enfermedad valvular, manifestaciones neurológicas, dermatológicas (como el livedo reticularis) y renales;<sup>3,4</sup> esta última es la que se pretende destacar en nuestra paciente. El daño renal en el síndrome antifosfolipídico se debe a una diversidad de lesiones con diferentes mecanismos, desde trombosis de vena o arteria renal que forman parte de los criterios clasificatorios de la enfermedad; asimismo, se encuentra la nefropatía asociada con síndrome antifosfolipídico que se distingue por oclusión no inflamatoria de vasos sanguíneos renales, puede manifestarse de manera aguda como microangiopatía trombótica, asociada frecuentemente con síndrome antifosfolipídico catastrófico encontrándose generalmente daño concomitante en otros órganos, con predominio de otras manifestaciones trómbóticas;<sup>5,6</sup> asimismo, se encuentran lesiones crónicas, como arterioesclerosis, obliteración fibrosa de arterias y arteriolas, atrofia cortical focal e hiperplasia intimal fibrosa,<sup>6</sup> esta última es la que padeció la paciente del caso comunicado.

En el caso de esta paciente, es importante recalcar la asociación de nefritis lúpica y nefropatía concomitante con síndrome antifosfolipídico por varias razones, en primer lugar, las lesiones que se describen generalmente se detectan en biopsias indicadas a pacientes con sospecha de afectación renal por lupus eritematoso sistémico mas no por síndrome antifosfolipídico;<sup>7</sup> además se ha encontrado que los pacientes con lupus eritematoso sistémico y existencia de anticuerpos antifosfolipídicos, principalmente anticoagulante lúpico, también tienen nefropatía por síndrome antifosfolipídico, sin cumplir criterios para esta enfermedad; incluso en menor proporción se han encontrado en series de casos, hallazgos de nefropatía asociada con síndrome antifosfolipídico en pacientes únicamente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico sin anticuerpos antifosfolipídicos;<sup>8,9</sup> en este punto es importante resaltar que las lesiones de nefritis lúpica se deben más a proliferación y depósito de inmunocomplejos, mientras que en síndrome antifosfolipídico ocurre daño principalmente por vasooclusión, como se mencionó previamente.<sup>6,7</sup> Por último, esta asociación de lesiones renales secundarias a lupus eritematoso sistémico y a síndrome antifosfolipídico se ha encontrado que juega un papel importante en el pronóstico de los pacientes, porque se ha relacionado con mayores valores de creatinina y mayor riesgo de hipertensión arterial crónica.<sup>8,10</sup>

Es importante mencionar un poco acerca de la fisiopatología de las lesiones secundarias a nefropatía por síndrome antifosfolipídico, debido a que ha permitido entender la diferencia entre lesiones agudas y crónicas; además, ha dado paso a posibles terapias de rescate en los pacientes, porque hasta ahora solo se cuenta con la anticoagulación, manejo sintomático y medicamentos biológicos, como rituximab, dentro del tratamiento. En primer lugar, se ha estudiado en mayor medida la microangiopatía trombó-

tica, y se ha encontrado que se relaciona con activación de complemento, principalmente el complejo de ataque de membrana (C5b-C9), por lo que se plantea como una opción de manejo factible un anticuerpo monoclonal contra ese complejo o elementos de éste, como sería el eculizumab.<sup>5,6</sup> Asimismo, se encuentran las lesiones crónicas, entre las que está la que tuvo nuestra paciente, en esas lesiones no se ha encontrado mediación del complemento, lo que en parte podría explicar por qué esta paciente no mostró consumo de C3 ni C4; se ha estudiado el papel del complejo mTORC, especialmente en el contexto de pacientes trasplantados que reciben sirolimus y se ha encontrado que la inhibición de ese complejo disminuye lesiones vasooclusivas crónicas en el paciente receptor,<sup>5,11</sup> por lo que también se ha planteado teóricamente la administración de ese medicamento en casos resistentes; sin embargo, aún no hay evidencia suficiente para recomendarlo en la práctica clínica diaria.

## CONCLUSIONES

Tradicionalmente el síndrome antifosfolípido se ha diagnosticado por sus complicaciones trombóticas y obstétricas; sin embargo, hay manifestaciones que deben tenerse en cuenta al momento de la sospecha o confirmación diagnóstica, entre las que se encuentra la nefropatía asociada con esta enfermedad, que hasta ahora, en su mayor parte, se identifica en el contexto de pacientes con nefritis lúpica en quienes se realiza biopsia renal. En el caso comunicado, se pretende mostrar diferentes mecanismos que existen de daño renal, más allá de la microangiopatía trombótica, que es lo que usualmente se espera encontrar más en el contexto agudo o

en complicaciones como el síndrome antifosfolípido catastrófico.

## REFERENCIAS

- Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastroza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4. doi: 10.1038/nrdp.2017.103.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2018;378(21):2010-21. DOI: 10.1056/NEJMra1705454.
- Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev* 2015;14(5):401-14. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.002.
- Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: "extra-criteria" manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(9):548-60. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124.
- Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int* 2017;91(1):34-44. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.026.
- De Azevedo FVA, Maia DG, De Carvalho JF, et al. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2018;38:1777. DOI: 10.1007/s00296-018-4040-2.
- Nasri H. Antiphospholipid syndrome-associated nephropathy: Current Concepts 2013;2(1):1-2.
- Daugas E, Nochy D, Le DU, Huong THI, Duhaut P, Beauvils NE, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;42:52.
- Associations C, Outcome L, Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2569-79. doi: 10.1002/art.20433.
- Sant F, Espinosa G, Cervera R, Arrizabalaga P. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:721-729. doi: 10.1177/0961203310397410.
- Bataillon G, Seilhean D, Noël L, Ph D, Snanoudj R, Ph D, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371(24):303-12. doi: 10.1056/NEJMoa1312890.