

# El síndrome hemolítico-urémico como forma de presentación del lupus eritematoso sistémico

A. Oliveras, J. Aubiá, A. Munné \*, I. Comerma, A. Orfila, J. Lloveras y J. Masramón

Servei de Nefrologia. \* Servei d'Anatomia Patològica. Hospital de l'Esperança. Barcelona.

## RESUMEN

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son dos entidades clínicas cuya asociación es muy poco frecuente. La coexistencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal, características del SHU, se observa también con relativa frecuencia en la enfermedad lúpica. Ello conlleva que la diferenciación entre ambas patologías, cuando se manifiestan conjuntamente, no siempre sea sencilla. Se han formulado diversas hipótesis respecto al mecanismo patogénico del SHU en el contexto del LES, entre las que destacan la agregación plaquetaria inadecuada por déficit plasmático del inhibidor del factor agregante plaquetar, la presencia de inmunocomplejos circulantes o bien la concurrencia del anticoagulante lúpico, que in vitro bloquea la acción del activador de protrombina. Existen también distintos esquemas terapéuticos para su tratamiento, combinando la corticoterapia sola o junto con otros inmunosupresores, la esplenectomía, la administración de plasma fresco y la plasmaféresis.

En este trabajo comunicamos un caso de LES que debutó con cuadro de SHU clínico, con biopsia renal demostrativa, cuya patogenia se relacionó probablemente con la presencia de anticoagulante lúpico y que respondió de forma satisfactoria a la terapia con plasmaféresis e inmunosupresores.

Palabras clave: **Síndrome hemolítico-urémico. Lupus eritematoso sistémico.**

## HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME LIKE A WAY OF PRESENTATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

### SUMMARY

Hemolytic uremic syndrome (HUS) and systemic lupus erythematosus (SLE) are two diseases whose association is very uncommon. The combination of hemolytic anemia with fragmented and nucleated red blood cells, thrombocytopenia, renal dysfunction and fever is characteristic of HUS. However, any one of these manifestation may be present in systemic lupus. Accordingly, the differentiation between the two diseases when they occur together in a patient may be difficult. There are many hypothesis about the pathogenetic mechanism of HUS when it presents in the context of SLE. The most important of these hypothesis are the following: inappropriate platelet aggregation because of the in

Recibido: 22-V-91.  
En versión definitiva: 9-IX-91.  
Aceptado: 17-IX-91.

Correspondencia: Dra. A. Oliveras i Serrano.  
Servei de Nefrologia.  
Hospital de l'Esperança.  
Sant Josep de la Muntanya, 12.  
08024 Barcelona.

plasma; deficiency of a platelet aggregating factor inhibitor, the presence of immune complexes which would involve small vessels and increase the platelet aggregation; and, finally, the occurrence of a circulating anticoagulant, which in vitro block the action of the prothrombin activator.

There are various schemes for the treatment of this disease, in accordance with the different hypothetical pathogenetic mechanisms: corticosteroids alone or with other immunosuppressors, or combined with plasma infusions, or plasmapheresis or even splenectomy.

We describe a 24-year-old man who had SLE which presented as HUS, that is, with microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura, fever and renal dysfunction. A renal biopsy was performed, which showed changes consistent with both diseases. We suggest that the pathogenesis was related to the presence of the lupus anticoagulant. The patient responded to treatment with plasmapheresis, corticosteroids and cyclophosphamide.

**Key words:** *Hemolytic-uremic syndrome. Systemic lupus erythematosus.*

## Introducción

La asociación de anemia hemolítica, microangiopática trombocitopenia e insuficiencia renal y fiebre define el síndrome hemolítico-urémico (SHU). Estas manifestaciones clínicas no son infrecuentes en el contexto del lupus eritematoso sistémico (LES). Por ello, la coexistencia de ambas entidades en un mismo paciente puede originar cierta dificultad en el diagnóstico, así como también en la indicación terapéutica.

Presentamos el caso de un paciente afecto de LES que debutó en forma de SHU, revisando las similitudes clínicas de estas dos enfermedades, los mecanismos etiopatogénicos implicados, las características histopatológicas y las distintas pautas de tratamiento.

## Caso clínico

El paciente, un varón de veinticuatro años, fue admitido en septiembre de 1989 por cuadro de anemia aguda, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, fiebre e hipertensión arterial. Entre los antecedentes patológicos destacaba que había sido diagnosticado de colitis ulcerosa a los trece años, presentando un segundo brote a los veinte años. Desde entonces y hasta el ingreso actual había permanecido asintomático bajo tratamiento con salazopirina. Tres semanas antes de ingresar inició un cuadro de astenia, mialgias generalizadas, edemas palpebrales, faciales y maleolares. La sintomatología persistió a pesar de tratamiento sintomático con paracetamol y antihistamínicos, por lo que acudió a nuestro centro. El paciente estaba consciente, orientado, tenía petequias en miembros inferiores y palidez cutáneo-mucosa generalizada. Las constantes vitales eran: temperatura de 37,5 °C; pulso, 88 lat/min, y TA de 150/100 mmHg. Presentaba subedemas maleolares, siendo el resto de exploración física por aparatos normal. En la analítica se halló urea de 99 mg/dl; creat., 2,2 mg/dl; Hb., 8 g/dl; Hto., 23%;  $3,13 \times 10^6$  hem/mm<sup>3</sup>; esquistocitos en sangre periférica; leucocitos, 4.970/mm<sup>3</sup>; plaquetas, 52.000/mm<sup>3</sup>; quick, 95%. Tiempo de tromboplastina parcial activada, 46" (valor de referencia, <38"); productos de degradación del fibrinógeno, 5.120 ng/ml; test de

etanol (-); fibrinógeno, 200 mg/dl; test de Coombs directo (+); haptoglobina indosificable; reticulocitos, 0,8%; LDH, 506 UI/l; proteínas totales, 4,4 g/dl; proteinuria, 20 g/veinticuatro horas, y sedimento de orina con 90-100 hem. × c. En el momento del ingreso se practicaron radiografía de tórax, ecografía renal, ECG y fondo de ojo, que fueron normales. La biopsia renal mostró en el estudio microscópico una lesión glomerular difusa proliferativa endocapilar y mesangial con abundantes depósitos fucsínófilos subendoteliales. En algunas asas capilares glomerulares, la confluencia de los depósitos producía imágenes en «asa de alambre». Mediante la tinción de plata se evidenciaban zonas con doble contorno de la pared capilar con interposición mesangial. Se observaron numerosos trombos en capilares glomerulares (figs. 1 y 2). Algunas arteriolas aferentes presentaban una marcada proliferación endotelial con reducción de la luz. Inmunofluorescencia: fijación positiva para los antiseros anti-IgG y anti-C<sub>3</sub> en paredes capilares y mesangio glomerular, de tipo granular confluyente y con una distribución difusa y global. También resultó positiva la fijación del antisuero anti-Clq en paredes capilares periféricas, con distribución difusa y global. Se detectó escasa cantidad de IgM en paredes capilares periféricas. La IgA y el C<sub>4</sub> fueron negativos. El fibrinógeno resultó positivo focalmen-

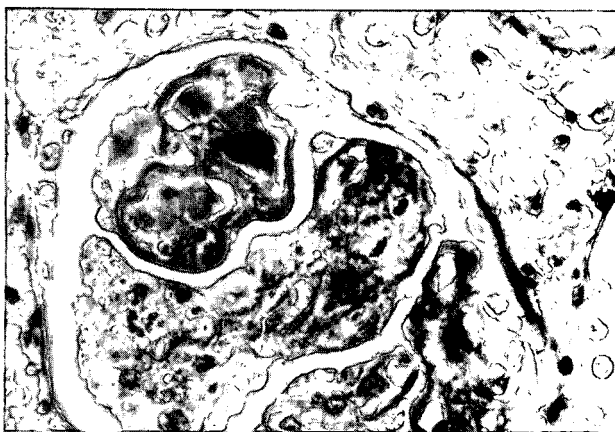


Fig. 1.—Glomérulo con lesión proliferativa y lesión en «asa de alambre». Presencia de trombosis intracapilar. (PAS × 400.)

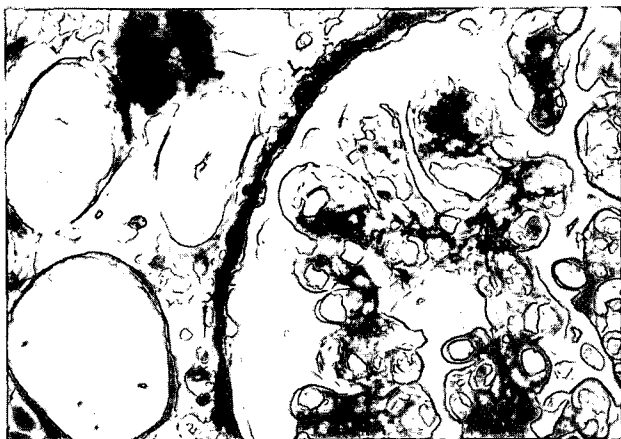


Fig. 2.—Imagen de doble contorno de pared capilar con interposición celular. (Plata metenamina  $\times 400$ .)

te en algunas paredes capilares. Se orientó el caso como un síndrome hemolítico-urémico y probable nefropatía lúpica, iniciándose terapia parenteral con concentrados de hematies, plasma fresco y corticoides (un bolus e.v. diario de 500 mg de metilprednisolona durante tres días, prosiguiendo a partir del cuarto día con 1 mg/kg peso/día de prednisona), así como tratamiento antihipertensivo con antagonistas del calcio y diuréticos de asa. La función renal siguió deteriorándose (hasta creat. de 4,9 mg/dl); el síndrome febril persistió, así como la hipertensión, la anemia y la trombocitopenia. Entonces se empezó plasmaféresis, un total de 11,9 litros en tres sesiones (líquido de reposición: plasma fresco; anticoagulante: ACD-A), y con ello el enfermo empezó a evolucionar de forma favorable. Al tercer día de la plasmaféresis, el paciente estaba apirético, normotenso y las petequias habían desaparecido. Al mismo tiempo mejoraron progresivamente la función renal, la hemólisis y la plaquetopenia. A los siete días, la urea era de 287 mg/dl; creat., 3,2 mg/dl; Hb., 10,9 g/dl; Hto., 32 %; plaquetas, 231.000/mm<sup>3</sup>. La determinación de ANA en el momento de admisión fue positiva, con un título de 1/1.600 con patrón homogéneo; anti-nDNA positivo; niveles de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> plasmáticos disminuidos (38,5 y 6,8 mg/dl, respectivamente); no se detectaron crioglobulinas; HBsAg negativo. Los anticuerpos anticardiolipina (AACL) fueron positivos (ACA IgG = 21 GPL). Los estudios de agregación plaquetar mostraron respuestas agregantes frente a ADP, adrenalina, colágeno y ristocetina, normales. En cambio, se observó una ligera disminución de la respuesta agregante frente al ácido araquidónico.

El vigésimo quinto día de estancia hospitalaria, dieciséis días después de cesar la plasmaféresis, la anemia y la hemólisis volvieron a empeorar, así como la trombocitopenia (Hb., 7,7 g/dl; Hto., 23 %; plaquetas, 96.000/mm<sup>3</sup>), con presencia de nuevos esquistocitos, determinación de ANA positiva con título de 1/800, por lo que se reintrodujo la plasmaféresis (un total de 13,7 litros en tres sesiones) y se añadió ciclofosfamida al tratamiento inmunosupresor a razón de 1,3 mg/kg peso/día durante seis semanas. Desde entonces, el paciente se ha mantenido sin recidivas. En la actualidad, y recibiendo 25 mg de prednisona a días alternos, la analítica muestra urea de 58 mg/dl; creat., 1,3 mg/dl; proteinuria de 700 mg/veinticuatro horas; Hb., 12,9 g/dl; Hto., 39 %; plaquetas, 260.000/mm<sup>3</sup>; niveles séricos de complemento normales (C<sub>3</sub>, 128 mg/dl, y C<sub>4</sub>, 25 mg/dl) y deter-

minación de ANA y anti-nDNA negativa, así como titulación de AAAL negativa (ACA IgG = 5 GPL).

## Discusión

La asociación de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y lupus eritematoso sistémico (LES) sólo ha sido descrita en contadas ocasiones<sup>1-6</sup>. Por ello, el nexo fisiopatológico común está aún por determinar<sup>3,7,8</sup>, así como la indicación terapéutica en esta situación. Tampoco está clara la diferenciación entre la PTT y el síndrome hemolítico-urémico (SHU). La mayor afectación renal en el SHU, así como la presencia prácticamente invariable de manifestaciones neurológicas en la PTT, son las características principales que las distinguen<sup>5,9</sup>, pero la individualización de ambas patologías permanece poco clara, y tal vez se trate de dos expresiones diferentes de un mismo proceso<sup>10</sup>. A efectos de descripción patogénica, hablaremos indistintamente de PTT y SHU, excepto en aquellos datos particulares que requieran mención aislada de uno u otro síndrome.

Drummond propuso una de las mejores clasificaciones del SHU<sup>11</sup>, definiendo las siguientes categorías: 1) Clásica: en niños pequeños, frecuentemente precedida por una gastroenteritis febril con diarrea sanguinolenta ocasional, a veces de aparición epidémica, no asociada con alteraciones de la PGI<sub>2</sub> y con relativo buen pronóstico. 2) Postinfecciosa, a cualquier edad, asociada a ciertos microorganismos (*Shigella*, *Yersinia*, *Streptococcus*, *Salmonella*). 3) Hereditaria: de transmisión autosómica recesiva, se han detectado alteraciones a nivel de la PGI<sub>2</sub> vascular. 4) Autoinmune: suelen detectarse niveles bajos de C<sub>3</sub> plasmático. 5) En relación con el embarazo o los anticonceptivos orales. 6) Secundaria o asociada a otras patologías, como el LES, que es la que nos ocupa.

El diagnóstico de PTT en el curso del LES puede entrañar serias dificultades. Así, la PTT se define básicamente por anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, insuficiencia renal, afectación neurológica y fiebre, y todos estos signos son comunes tanto a la PTT como al LES. En el LES, la anemia hemolítica está mediada inmunológicamente, siendo habitualmente Coombs positiva<sup>12</sup> y hallándose con frecuencia anticuerpos anticardiolipina circulantes. La anemia hemolítica microangiopática es característica de la PTT y, en cambio, muy infrecuente en los enfermos con LES<sup>2</sup>, en los que cuando se presenta suele atribuirse a HTA severa o microangiopatía asociadas que aparecen en el curso del LES. En este caso presentamos un paciente excepcional, puesto que, sin manifestaciones previas de colagenosis, su enfermedad lúpica debutó en forma de SHU.

Desde el punto de vista de la lesión renal, el diagnóstico de ambas enfermedades ofrece pocas dudas. En el SHU, la lesión renal se caracteriza por un engrosamiento de las paredes capilares glomerulares por tumefacción de las células endoteliales y separación entre el endotelio y

la membrana basal, creándose un amplio espacio subendotelial, que produce imágenes de doble contorno. Pero las lesiones pueden variar de intensidad, desde un ligero engrosamiento mesangial hasta una esclerosis glomerular. En los casos típicos, los vasos arteriales y arteriolas sufren proliferación intimal con sustancia de aspecto mucinoso subintimal y trombosis. La vasculitis necrotizante es una lesión descrita en la nefritis lúpica, aunque muy infrecuente<sup>10</sup>. Es bien conocido, por otro lado, la trombosis glomerular como signo de actividad lúpica; ésta se presenta predominantemente en la GN proliferativa<sup>13</sup>, que es la forma histológica de este enfermo. Los casos publicados de vasculitis con presencia de trombos hialinos han tenido lugar en pacientes afectados de LES que después desarrollaron una PTT, mientras que en una revisión de enfermos que padecían LES sin PTT no se observaron trombos hialinos vasculares diseminados<sup>5,6</sup>. Estas diferencias histológicas permiten separar ambas entidades de forma bastante eficaz. En el caso que presentamos, las lesiones propias de nefropatía lúpica se solapan con las alteraciones morfológicas de SHU. Respecto a la patogenia de la PTT en el contexto del LES, pueden plantearse diversas hipótesis. En la PTT se ha descrito una agregación plaquetaria inadecuada<sup>6</sup>. Lyan y cols. comunicaron tres pacientes con PTT en los que se detectó la presencia de un factor agregante plaquetar (FAP), que era inhibido *in vitro* por plasma normal. El déficit plasmático del inhibidor de este factor agregante plaquetar (IFAP) comportaría la oclusión de la microcirculación, pues indirectamente induciría la agregación plaquetar<sup>14</sup>. Asimismo, en condiciones experimentales, el plasma de pacientes con PTT es incapaz de estimular la formación de prostaciclina, siendo este defecto corregido por la infusión de plasma fresco *in vivo*. Se ha visto que el plasma de pacientes afectados de LES con historia de trombosis inhibe la liberación de prostaciclina de forma similar a lo que sucede con el plasma de pacientes con PTT o SHU<sup>15</sup>. En cualquier caso, la dramática respuesta de algunos pacientes con LES y PTT a la infusión de plasma sugiere la corrección del déficit de un factor plasmático, tratase o no de un factor prostaciclina-like. El estudio de agregación plaquetar en nuestro paciente no mostró ninguna alteración significativa. Sin embargo, no mejoró con infusión de plasma fresco, sino que fueron necesarios la plasmaféresis y el tratamiento inmunosupresor para su mejoría. Por tanto, es poco probable que en este caso el mecanismo patogenético principal sea la carencia de algún factor necesario para la inhibición de la agregación plaquetar.

La presencia de inmunocomplejos circulantes (ICC) sería otro posible factor etiológico de la PTT, que justificaría, además, el nexo entre PTT y LES, con afectación de pequeños vasos e incremento de la agregación plaquetaria<sup>1</sup>. Existen datos a favor y en contra de esta hipótesis, y se han comunicado casos en que las concentraciones séricas de ICC en enfermos afectados de LES, durante el episodio de PTT, fueron normales<sup>3</sup>, mientras que en algunos enfermos de PTT se objetivó la presencia de depósitos de

inmunocomplejos a nivel vascular subendotelial, estableciéndose relación entre la concentración de ICC en plasma y el curso clínico<sup>6</sup>. En el caso que presentamos, los niveles plasmáticos de inmunocomplejos fueron normales. Sin embargo, ello no descarta un mecanismo autoinmune implicado en la patogenia de, al menos, uno de los principales signos clínicos, la anemia hemolítica, apoyado en este enfermo por la positividad del test de Coombs.

Por último, y dentro de este contexto autoinmune, sería interesante comentar la posible implicación del anticoagulante lúpico en el desarrollo de la PTT. En enfermos afectados de LES se ha hallado en ocasiones un anticoagulante circulante. Se ha sugerido que los anticuerpos anti-cardiolipina (AACL) podrían originar, por interacción con los fosfolípidos de la membrana plaquetar, la trombopenia que frecuentemente se les asocia<sup>16</sup>. Por otro lado, este anticoagulante se ha relacionado con una mayor tendencia trombótica, desconociéndose el mecanismo por el que actúa, si bien parece ser que podría lesionar directamente el endotelio y disminuir la síntesis de prostaciclina, favoreciendo tal vez el desarrollo de una microangiopatía trombótica. En la revisión que Kant y cols. hicieron de 71 pacientes afectados de LES se observó una estrecha asociación entre la detección de AACL y la existencia de trombos a nivel de los glomérulos, sin necrosis de los mismos<sup>13</sup>. En el paciente que comentamos se detectó la presencia de anticoagulante circulante. Es posible que éste haya intervenido de forma decisiva en la patogenia de la PTT en el curso del LES, justificando un proceso microangiopático desarrollado en el seno de una enfermedad autoinmune.

No existe unanimidad de criterios en cuanto al tratamiento, pero se perfila un paralelismo entre el mecanismo etiopatogénico que en cada caso particular se supone responsable del síndrome y la respuesta a una u otra terapia. Así, si consideramos que la trombocitopenia en el LES está mediada inmunológicamente, es probable que mejore con dosis elevadas de corticosteroides, mientras que los casos de plaquetopenia asociada a la PTT, en que no parece tener lugar dicha mediación inmunológica, responden de forma evidente a la terapéutica transfusional<sup>12</sup>. En los casos de PTT asociada a LES referidos en la literatura es difícil precisar cuál fue el tratamiento responsable de la mejoría clínica, pues simultáneamente se administraron corticoides e infusión plasmática (con o sin plasmaféresis)<sup>1,17</sup>. En algunos enfermos con PTT y LES también fue necesaria, como en nuestro caso, la plasmaféresis para su resolución, habiendo fracasado antes la terapia aislada con corticosteroides y la esplenectomía<sup>5</sup>. Gelfand y cols. comunicaron, en cambio, dos casos, la resolución de uno de los cuales fue espectacular tras la administración de plasma fresco<sup>15</sup>. Se ha apuntado la corrección de un factor de coagulación por la administración de plasma como hipótesis que justifique la efectividad del tratamiento, tanto de la infusión plasmática como de la plasmaféresis<sup>14,15</sup>. Nuestro paciente recibió corticoterapia,

plasma fresco y se hizo plasmaféresis, con lo que se consiguió una mejoría espectacular, pero con respuesta insuficiente a la infusión plasmática aislada.

En resumen, presentamos un caso de SHU como forma inicial de presentación del LES, diagnosticado por la coexistencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal, con biopsia renal demostrativa, cuyo mecanismo patogénico podría estar en relación con el déficit plasmático del inhibidor de un factor agregante plaquetar o, más probablemente, la presencia del anticoagulante lúpico, y que respondió favorablemente al tratamiento combinado de inmunosupresores y plasmaféresis. Este caso ilustra la problemática distinción entre dos patologías con manifestaciones similares que pueden presentarse en un mismo paciente simultáneamente o no, esto es, el SHU y el LES, revisando los mecanismos etiopatogénicos asociados a ellas, así como la diferenciación histopatológica y la respuesta a las diversas pautas de tratamiento.

## Bibliografía

1. Gatenby P, Smith H, Kirwan P y cols.: Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and review of relationship. *J. Rheum*, 8:504-508, 1981.
2. Devinsky O, Petito CK y Alonso DR: Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol*, 23:380-384, 1988.
3. Cecere FA, Yoshinoya S y Pope RM: Fatal thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with systemic lupus erythematosus. Relationship to circulating immune complexes. *Arthritis Rheum*, 24:550-553, 1981.
4. Levine S y Shearn M: Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch Int Med*, 113:826-836, 1964.
5. Dekker A, O'Brien ME y Cammarata RJ: The association of thrombotic thrombocytopenic purpura with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*, 267:243-249, 1974.
6. Obeso G, Prieto E, Villalobos E y cols.: Púrpura trombocitopénica trombótica en paciente afecto de lupus eritematoso sistémico. *Sangre*, 32:83-87, 1987.
7. Asherson RA, Khamashta MA y Hughes GEV: Lupus thrombotic thrombocytopenic purpura, and antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol*, 25:312-313, 1989.
8. Ridolfi R y Bell W: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine*, 60:413-428, 1981.
9. Massry SG y Glassock RJ: *Textbook of Nephrology*, 1:732-734.
10. Schrier RW y Gottschalk CW: *Diseases of the kidney*, 2:2311, 1988.
11. Drummond KN: Hemolytic-uremic syndrome then and now. *N Engl J Med*, 312:116-118, 1985.
12. Dixit R, Krieg AM y Atkinson JP: Thrombotic thrombocytopenic purpura developing during pregnancy in a C<sub>3</sub>-deficient patient with a history of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Reum*, 28:341-344, 1985.
13. Kant K, Pollak V, Weiss M y cols.: Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance. *Medicine*, 60:71-86, 1981.
14. Lian ECY, Harkness DR, Bymes JJ y cols.: Presence of a platelet aggregating factor in the plasma of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TPP) and its inhibition by normal plasma. *Blood*, 53:333-338, 1979.
15. Gelfand J, Truong L, Stern L y cols.: Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome in systemic lupus erythematosus: treatment with plasma infusion. *Am J Kidney Diseases*, 6:154-160, 1985.
16. Love PE y Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Int Med*, 112:682-698, 1990.
17. Fox DA, Faix JD, Coblyn J y cols.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 45:319-322, 1986.