

Glomerulonefritis necrotizante focal asociada a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario

M. Adeva *, J. A. Bello **, E. Vázquez Martull **, M. T. García Falcón *, M. Cao *, F. Arrojo *, M. D. Lorenzo *, A. Alonso *, J. Oliver* y F. A. Valdés *

* Servicio de Nefrología. ** Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

RESUMEN

Describimos el caso de una mujer de cincuenta y nueve años de edad que presentaba un cuadro clínico compatible con síndrome antifosfolípido primario y desarrolla en el curso de su evolución proteinuria en rango nefrótico, hematuria con presencia de cilindros hemáticos y deterioro de función renal. En la biopsia renal se demuestra la existencia de una vasculitis de pequeño vaso, con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria. Si bien ha sido descrita una vasculopatía asociada al síndrome antifosfolípido, la coexistencia de dicho síndrome y vasculitis renal no ha sido comunicada.

Palabras clave: **Síndrome antifosfolípido. Vasculitis renal. Glomerulonefritis necrotizante focal.**

NECROTIZING GLOMERULONEPHRITIS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

SUMMARY

The relationship between circulating antiphospholipid antibodies and thrombotic vasculopathy is well described. However the relationship between these antibodies and vasculitis affecting small renal arteries and necrotising glomerulonephritis has not been reported. We describe this association in a woman developing nephrotic syndrome with haematuria and rapid deterioration of renal function.

Key words: **anti-phospholipid antibodies. Necrotizing vasculitis. Focal necrotizing glomerulonephritis.**

Recibido: 22-I-1992.
En versión definitiva: 25-V-1992.
Aceptado: 27-V-1992.

Correspondencia: Dr. M. Adeva Andany.
Servicio de Nefrología.
Hospital Juan Canalejo.
La Coruña.

Introducción

La relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (APLA) y una lesión vascular trombótica ha sido bien establecida¹⁻⁷. En el lupus eritematoso sistémico, la tendencia trombótica guarda una correlación, al menos en parte, con la existencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico) circulantes^{2,3,5,8}. En el síndrome antifosfolípido primario, una de las principales características clínicas es la trombosis arterial y venosa^{4,7,9,10}. En la enfermedad de Degos, una vasculopatía sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la existencia de múltiples trombosis, también ha sido comunicada la asociación de altos títulos de anticuerpos anticardiolipina¹¹.

La circulación de APLA en el torrente vascular parece desencadenar, mediante un mecanismo no bien dilucidado todavía, una tendencia a la trombosis, tanto en pequeños como en grandes vasos, arteriales y venosos.

Sin embargo, la relación entre la presencia de APLA en el torrente circulatorio y una lesión vascular inflamatoria no ha sido establecida de forma evidente. Ha sido previamente descrita una vasculopatía asociada a la presencia de APLA, en la que parece existir una secuencia de hechos que se inicia en una lesión vasculítica y finaliza en una oclusión arterial probablemente no trombótica, en relación con proliferación de tejido conectivo en la íntima^{12,13}.

A nivel renal, la presencia de APLA se ha descrito asociada a microangiopatía trombótica glomerular¹⁴⁻¹⁸ y a trombosis arterial renal¹⁹. En nuestro caso, el síndrome antifosfolípido primario se asocia a vasculitis renal de pequeño vaso.

Caso clínico

Enferma de cincuenta y nueve años de edad que ingresa para evaluación de deterioro de función renal.

No relata patología familiar.

Ha sufrido tres abortos, un feto fallecido al nacer y tiene un hijo sano. En el último embarazo padeció trombopenia severa, que remitió con terapéutica esteroidea. Unos meses antes de su ingreso actual se detectó anemia importante (Hb, 5 g/dl; Hto, 15 %) y test de Coombs positivo; poco después desarrolló severo edema unilateral a nivel de miembro inferior derecho, confirmándose mediante flebografías la existencia de una trombosis venosa profunda, que se trató con fibrinolíticos. En las semanas siguientes se objetiva proteinuria, hematuria y deterioro de la función renal (Cr, p 4 mg/dl).

A su ingreso se trata de una enferma consciente y orientada, colaboradora, con buen estado general y palidez cutaneomucosa. Presenta manifiesta livedo reticularis en miembros inferiores, sin otras lesiones cutáneas. El resto de la exploración se encuentra dentro de la normalidad.

Entre los estudios complementarios destacan: Hto, 24 %; Hb, 8,4 g/dl; hematíes, 2.680.000. Reticulocitos, 1,2 %. Haptoglobina, 209 mg/dl. Frotis de sangre periférica normal. Test de Coombs positivo. Leucocitos, 5.130. Plaquetas, 154.000. VSG, 123 mm a la primera hora. Calcio, fósforo, glucosa, ácido úrico,

colesterol, triglicéridos, bilirubina total, directa e indirecta, fosfatasa alcalina, LDH, GOT, GPT, sideremia, TIBC e índice de saturación dentro de límites normales. Proteinograma dentro de la normalidad. IgG, 1.680; IgA, 134; IgM, 207 (mg/dl). HBsAg negativo. HBcAc positivo. HBsAc positivo. HBeAc negativo. Anticuerpos antinucleares positivo 1/160 (patrón moteado). Anticuerpos anti-DNA negativos. Anticuerpos anti-ENA negativos. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivo perinuclear (p-ANCAS). C3, 146. C4, 27. Factor reumatoide negativo. Crioglobulinas negativas. Serología de lúes (VDRL y FTA-abs) negativa. Proteinuria de Bence Jones negativa. Urea, 175 mg/dl; Cr, p 4 mg/dl; Ccr, 15 ml/min. Ionograma dentro de la normalidad. Proteinuria de veinticuatro horas, 2,5-4,2 g. Sedimento urinario: abundantes hematíes por campo, presencia de cilindros hemáticos. Estudio de coagulación: tiempo de protrombina, 13,5 seg. (C, 12,6 seg.); tiempo parcial de tromboplastina activada, 38 seg. (C, 30 seg.; E + C, 36 seg.); tiempo de trombina, 20 seg. (C, 20 seg.). Determinación de anticuerpos antifosfolípidos según el método ELISA: IgG, 35 U/ml; IgM 17 U/ml. El EKG, ecocardiograma y Rx de tórax fueron normales. La biopsia renal mostró una glomerulonefritis necrotizante focal asociada a vasculitis de pequeño vaso (figs. 1 y 2). Se obtuvo una cuña renal en la que se visualizaron 39 glomérulos, en dos de los cuales existía necrosis del ovillo capilar, con depósitos de material fibrinoide e infiltración por polimorfonucleares, así como formación de semilunas celulares. No se observaron dobles contornos. A nivel vascular se objetivó una lesión vasculítica arteriolar, con depósitos de fibrina en la pared del vaso y reacción granulomatosa inflamatoria en la periferia. El intersticio presentaba edema, fibrosis moderada y atrofia tubular de distribución parcheada. La inmunofluorescencia mostró depósitos de IgG y C3 (++) con patrón granular, difuso y generalizado, en la pared capilar glomerular, mesangio y arteriolas, así como escasos depósitos de IgM en glomérulos y positividad focal y segmentaria para el fibrinógeno en la pared de los vasos.

La paciente fue tratada con bolus de metilprednisolona y prednisona oral, asistiendo a una mejoría de la función renal, siendo la Cr p a su alta 1,7 mg/dl, y en ulteriores revisiones, 1,1-1,4 mg/dl. No se inició tratamiento con ciclofosfamida dada la favorable respuesta terapéutica y la existencia de citologías urinarias que mostraron células atípicas.

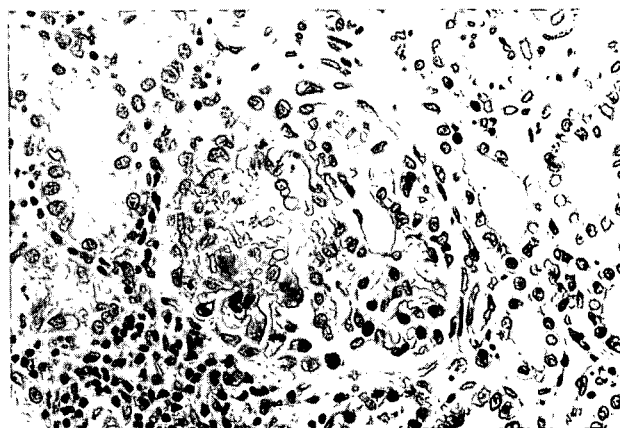


Fig. 1.—Afectación glomerular segmentaria de tipo necrotizante, observándose abundantes depósitos fibrinoideos, cariorrhexis y destrucción de asas capilares. (HE × 400.)

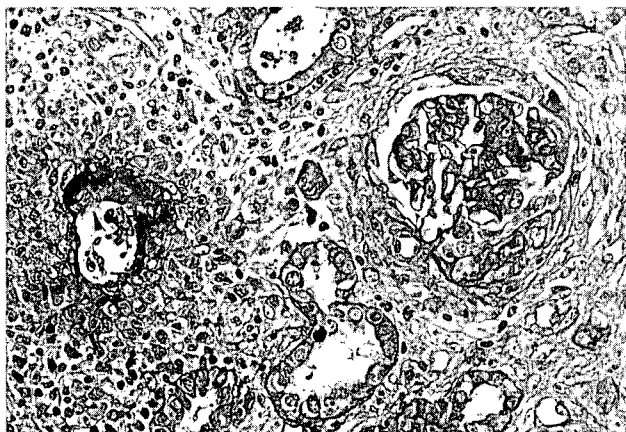


Fig. 2.—Afectación extracapilar glomerular con formación de semilunas. Intensa vasculitis en vaso muscular terminal con necrosis fibrinoide transmural e importante reacción inflamatoria «epiteliode» perivascular. (HE × 200.)

Discusión

Los anticuerpos antifosfolípidos (APLA) constituyen un grupo de autoanticuerpos IgG e IgM dirigidos contra los fosfolípidos, que son componentes habituales de las membranas celulares y también participan en la cascada de la coagulación^{4,7,10}. Los APLA pueden reaccionar de forma cruzada con la cardiolipina, que es el antígeno habitualmente empleado en los test de *screening* para el diagnóstico de la sífilis¹⁰.

En los últimos años se ha detectado la presencia de APLA en un número creciente de enfermedades, tales como lupus eritematoso sistémico^{20,21}, artritis reumatoide²¹, esclerosis sistémica progresiva, síndrome sicca, dermatopolimiositis, artritis psoriásica²², púrpura trombopénica autoinmune²³, enfermedad de Behçet²⁴, enfermedad de Degos¹¹, ciertas infecciones como la enfermedad de Lyme²⁵ y la sífilis^{26,27}, administración de determinadas drogas como la clorpromazina^{10,28} y los anticonceptivos orales²⁹, trastornos linfó y mieloproliferativos^{30,31}, síndrome de inmunodeficiencia adquirida³²⁻³⁴, neoplasias^{4,35,36} y, más recientemente, en la arteritis de células gigantes³⁷. Asimismo, con una prevalencia variable, dichos anticuerpos existen también en personas normales, sobre todo de edad superior a sesenta y cinco años^{10,38}.

Se ha descrito también la existencia de un síndrome antifosfolípido primario, en el que no se identifica ninguna otra enfermedad acompañante^{6,7,10,39,40}.

La presencia de APLA en el torrente circulatorio, bien de forma idiopática o bien en el contexto de una enfermedad más amplia, da lugar a una gran variedad de manifestaciones, tales como: trombosis venosas de cualquier localización, incluido síndrome de Budd-Chiari⁴; oclusiones arteriales, como accidentes isquémicos transitorios; demencia multiinfarto, estenosis de arteria renal, cardiopatía isquémica, isquemia mesentérica, oclusiones de by-pass coronarios y periféricos, oclusión de arterias

periféricas que incluso requieren amputación⁷ y otras obstrucciones vasculares, pérdidas fetales recurrentes, corea, trombopenia, anemia hemolítica, test de Coombs positivo, falsa positividad serológica para el diagnóstico de sífilis, livedo reticularis y mielitis transversa^{4,6}. Otras muchas manifestaciones también se han descrito asociadas a la presencia de APLA, como lesiones valvulares cardíacas⁶, hipertensión arterial pulmonar⁴¹, lesiones cutáneas⁴² y oclusiones retinianas, entre otras⁴. En alguna ocasión ha estado presente una lesión de vasculitis cutánea en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos⁷.

Recientemente se ha acuñado el término «síndrome antifosfolípido primario» para agrupar a aquellos pacientes con anticuerpos anticardiolipina y manifestaciones clínicas comunes, verosímilmente derivadas de la presencia de dichos anticuerpos en el torrente circulatorio³⁹. Se ha establecido una serie de «criterios» para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario^{4,7,39,40,43}, que incluyen trombosis venosas, trombosis arteriales, pérdidas fetales recurrentes, trombocitopenia y detección de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico^{39,40}. Otros autores amplían los criterios clínicos, incluyendo también otras manifestaciones, tales como livedo reticularis, anemia hemolítica, úlceras en las piernas y mielitis transversa⁷.

Siguiendo estos criterios, nuestra paciente puede ser diagnosticada de síndrome antifosfolípido primario, ya que presentó pérdidas fetales recurrentes, un episodio de trombosis venosa profunda diagnosticado radiológicamente y trombopenia en uno de sus embarazos, en presencia de positividad para APLA según el método ELISA y actividad de anticoagulante lúpico. Presentó además livedo reticularis coincidiendo con la enfermedad y test de Coombs positivo. En su evolución, la paciente desarrolló datos de afectación renal, con proteinuria en rango nefrótico, hematuria con cilindros hemáticos y deterioro de función renal, poniendo de manifiesto la biopsia renal una lesión vasculítica de pequeño vaso, con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria.

La relación entre la presencia de APLA y una vasculitis renal no es evidente. Es posible que ambas situaciones sean consecuencia de un amplio trastorno autoinmune en el que se desarrollan varios tipos de anticuerpos (APLA, ANCAS, ANAS) capaces de inducir lesiones diversas. Es posible que una lesión vasculítica inicial ponga al descubierto fosfolípidos de la membrana de las células endoteliales y ello posibilite la creación de autoanticuerpos. Es posible también que anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de la membrana de las células endoteliales sean capaces de desencadenar en algún momento una lesión inflamatoria. Cabe asimismo la posibilidad de que ambas lesiones constituyan una mera coincidencia, si bien la literatura no parece apoyar esta hipótesis.

Bibliografía

1. Hughes GRV: An immune mechanism in thrombosis. *Q J Med*, 69:753-754, 1988.

2. Boey ML, Colaço CB, Gharavi AE, Mackworth-Young CG y Hughes GRV: Thrombosis in SLE. Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J*, 287:1021-1023, 1983.
3. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML y Hughes GRV: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in SLE. *Lancet*, 2:1211-1214, 1983.
4. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Hughes GRV y cols.: The Primary Antiphospholipid Syndrome: major clinical and serological features. *Medicine*, 68:366-374, 1989.
5. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA y Coots M: Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Relation to the presence of circulating anticoagulants. *Arch Intern Med*, 145: 1389-1395, 1985.
6. Mackworth-Young CG, Loizou S y Walport MJ: Antiphospholipid antibodies and disease. *Q J Med*, 72:767-777, 1989.
7. Alarcón Segovia D y Sánchez-Guerrero J: Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*, 16:482-488, 1989.
8. Derue GJ, Englert HJ, Harris EN y Hughes GRV: Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynecol*, 5:207-209, 1985.
9. Hughes GRV, Harris EN y Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol*, 13:486-489, 1986.
10. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF y McNeely BU: Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*, 322:754-769, 1990.
11. Englert HJ, Hawkes CH, Boey ML, Derue GJM, Loizou S, Harris EN, Gharavi AE, Hull RG y Hughes GRV: Degos' disease: association with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Br Med J*, 289:576, 1984.
12. Alarcón-Segovia D, Cardiel M y Reyes E: Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol*, 16:762-767, 1989.
13. Lie JT: Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome: thrombosis or vasculitis or both? *J Rheumatol* 16:713-715, 1989.
14. Kincaid-Smith P, Fairley KF y Kloss M: Lupus anticoagulant associated with renal thrombotic microangiopathy and pregnancy-related renal failure. *Q J Med*, 69:795-815, 1988.
15. Kincaid-Smith P y Nicholls K: Renal thrombotic microvascular disease associated with lupus anticoagulant. *Nephron*, 54:285-288, 1990.
16. Becquemont L, Thervet E, Rondeau E, Lacave R, Mougenot B y Sraer JD: Systemic and renal fibrinolytic activity in a patient with anticardiolipin syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *Am J Nephrol*, 10:254-258, 1990.
17. Martínez Ara J, Fernández Reyes MJ, Picazo ML, Borrego F, Escuin F y Sánchez Sicilia L: Síndrome antifosfolípido primario y microangiopatía trombótica renal. *Nefrología*, 11:357-361, 1991.
18. Kleinknecht D, Bobrie C, Meyer O, Noël LH, Callard P y Ramdane M: Recurrent thrombosis and renal vascular disease in patients with a lupus anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant*, 4:854-858, 1989.
19. Ostuni PA, Lazarini P, Pengo V, Ruffatti A, Schiavon F y Gambari P: Renal artery thrombosis and hypertension in a 13 year old girl with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 49:184-187, 1990.
20. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L y Ponce de León S: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, 68:353-365, 1989.
21. Delezé M, Oria CV y Alarcón-Segovia D: Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*, 15:611-615, 1988.
22. Buchanan RC, Wardlaw JR, Riglar AG, Littlejohn GO y Miller MH: Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. *J Rheumatol*, 16:757-761, 1989.
23. Harris EN, Gharavi AE, Hedge U, DeRue G, Morgan SH, Englert H, Chan JKH, Asherson RA y Hughes GRV: Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 59:231-234, 1985.
24. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE y cols.: Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 43:746-748, 1984.
25. Mackworth-Young CG, Harris EN, Steere AC y cols.: Anticardiolipin antibodies en Lyme disease. *Arthritis Rheum*, 31:1052-1056, 1988.
26. Colaço CB y Male DK: Antiphospholipid antibodies in syphilis and a thrombotic subset of SLE: distinct profiles of epitope specificity. *Clin Exp Immunol*, 59:449-456, 1985.
27. Costello PB y Green FA: Reactivity patterns of human anticardiolipin and other antiphospholipid antibodies in syphilitic sera. *Infect Immun*, 51:771-775, 1986.
28. Canoso RT y De Oliveira RM: Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant: absence de thrombosis. *Am J Haematol*, 27:272-275, 1988.
29. Asherson RA, Harris EN, Hughes GRV y Farquaharson RC: Oral contraceptives and antiphospholipid antibodies-An added risk? *Arthritis Rheum*, 31:575-576, 1988.
30. Ducombe AS, Dalton RG y Savidge GF: Lupus type coagulation inhibitor in hairy cell leukaemia and resolution with splenectomy. *Br J Haematol*, 65:120-121, 1987.
31. Salvarani C, Capozzoli N, Baricchi R, Macchioni PL, Rossi F y cols.: Autoimmune disease in hairy cell leukaemia: systemic vasculitis and anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 7:329-330, 1989.
32. Stimmler MM, Quismorio FP, McGehee WG, Boylen T y Sharma OP: Anticardiolipin antibodies in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 149:1833-1835, 1989.
33. Cohen AJ, Philips TM y Kessler CM: Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*, 104:175-180, 1986.
34. Bloom EJ, Abrams DI y Rodgers G: Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA*, 256:491-493, 1986.
35. Dührsen U, Paar D, Kölbl C, Boekstegers A, Metz-Kurschel U y cols.: Lupus anticoagulant associated syndrome in benign and malignant systemic disease-analysis of 10 observations. *Klin Wochenschr*, 65:852-859, 1987.
36. Kozkiwski CL, Johnson MJ, Gorst DW y Willey RF: Lung cancer, immune thrombocytopenia and the lupus inhibitor. *Postgrad Med J*, 63:793-795, 1987.
37. Espinoza LR, Jara LJ, Silveira LH, Martínez-Osuna P, Zwolinska JB, Kneer BA y Aguilar JL: Anticardiolipin antibodies in polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis: association with severe vascular complications. *Am J Med*, 90:474-478, 1991.
38. Fields RA, Toubbeh H, Searles RP y Bankhurst AD: The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol*, 16:623-625, 1989.
39. Harris EN: Antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*, 74:1-9, 1990.
40. Harris EN: Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol*, 26:324-326, 1987.
41. Asherson RA y Oakley CM: Pulmonary hypertension in SLE (editorial). *J Rheumatol*, 1:1-5, 1986.
42. Moreb J y Kitchens CS: Acquired functional protein S deficiency, cerebral venous thrombosis, and coumarin skin necrosis in association with antiphospholipid syndrome: report of two cases. *Am J Med*, 87:207-210, 1989.
43. Mackworth-Young CG, Loizou S y Walport MJ: Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis*, 48:362-367, 1989.