

# Vasculitis en el síndrome antifosfolípido

Renato Antonio Guzmán, María Isleña Beltrán, Gladys Roa, Antonio Iglesias

**La asociación de vasculitis con enfermedades del tejido conectivo es bien conocida y con frecuencia producen eventos oclusivos vasculares; informamos los casos de un paciente con lupus eritematoso sistémico y otro con artritis reumatoidea, con vasculitis reumatoidea y síndrome antifosfolípido secundario, que desarrollaron oclusión arterial en miembros inferiores y que requirieron amputación en quienes se documentó la presencia de vasculitis, vasculopatía y trombo organizado. La pérdida dramática de tejido es rara por vasculitis aislada o síndrome antifosfolípido primario. Sugerimos en pacientes con estas enfermedades que cursen con compromiso vascular rápidamente progresivo sospechar la asociación de vasculitis y trombosis e iniciar manejo agresivo con inmunosupresores, antiagregantes plaquetarios y vasodilatadores.**

## Presencia de vasculitis en el síndrome antifosfolípido

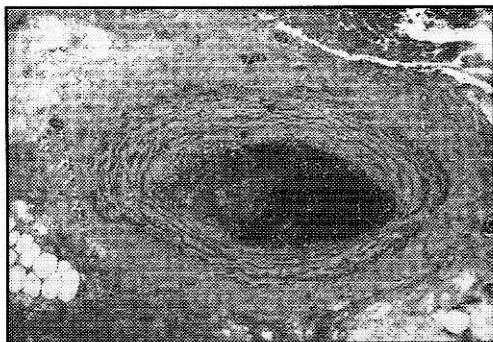
**B**owie y colaboradores (1) informaron la presencia de trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), asociando al anticoagulante lúpico, luego Alarcón-Segovia y Osmundson describieron las manifestaciones vasculares del LES, (2) y su coexistencia con serología falsamente positiva y 14 años después Johanson y cols (3) describieron, probablemente por primera vez, el síndrome antifosfolípido (SAF) al informar las manifestaciones vasculares en pacientes con LES asociado a trombosis venosa recurrente. El SAF define como manifestación patológica preponderante la trombosis (4). En los últimos años se han clarificado los mecanismos procoagulantes dándosele gran importancia al cofactor B2 glicoproteína-I (B2-GP-I). Se ha descrito una vasculopatía asociada al SAF (5, 6) caracterizada por proliferación de la íntima y de la media con engrosamiento de la adventicia y presencia de trombosis. Recientemente manejamos dos pacientes, uno con LES y otro con artritis reumatoidea (AR), (7,8) que presentaron eventos vasooclusivos severos en extremidades y se les documentó coexistencia de vasculitis, vasculopatía con trombosis y presencia de anticuerpos antifosfolípidos en títulos altos.

## Presentación de casos

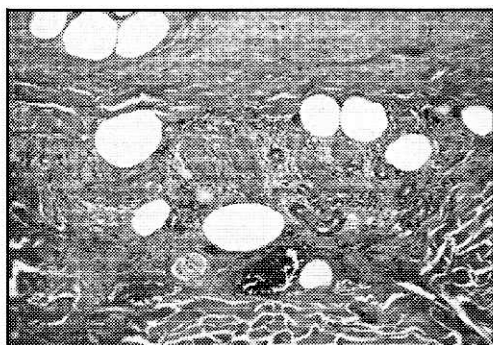
### Caso 1

Mujer de 37 años, quien consultó en abril de 1993 por frialdad distal del MID, cianosis y dolor punzante. Antecedente de LES desde agosto de 1992 que inició con poliartritis, ascitis y fiebre; G4P0A4. En septiembre de 1992 presentó claudicación intermitente en MII asociado con parestesias y frialdad; se documentó obstrucción arterial aguda y se le practicó amputación del MII. Al examen: mala perfusión distal en MID, ausencia de los pulsos tibial posterior y pedio. TA 160/95. Frecuencia cardíaca 78 por minuto, resto sin alteración. Hemoglobina 12,3 gr, hematócrito 37%, leucocitos 9.700/mm<sup>3</sup>, neutrofilos 65%, linfocitos 33%, eritrosedimentación 52 mm/h, plaquetas 337.000/mm<sup>3</sup>. Parcial de orina: leucocitos 2 por campo, eritrocitos 2 a 5 por campo, cilindros hialinos +. C3 100 mg, C4 32,4 mg, nitrógeno ureico 18, creatinina 0,8 mg%, ANAS 1/640, patrón homogéneo. Se manejó con prednisolona 30 mg/día y bolos de ciclofosfamida. Se adicionó ácido acetil salicílico 100 mg y Captopril 100 mg/día. En mayo de 1993, la depuración

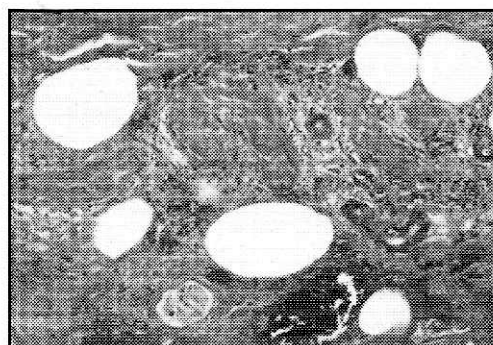
Dr. Renato Antonio Guzmán M.: Jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital El Guavio; Dra. María Isleña Beltrán: Jefe de Patología. Clínica Fray Bartolomé de las Casas; Dr. Gladys Roa M.: Médico Cirujano, Consulta Externa, Hospital El Guavio; Antonio Iglesias Gamarra: Jefe Unidad Reumatología, Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.



**Figura 1: a)** Biopsia de piel: (hematoxilina-eosina, 3x). Arteriola de mediano calibre con inflamación aguda, lesión del endotelio y necrosis fibrinoide. Presenta trombo de fibrina incipiente.



**Figura 1: b)** Biopsia de piel: (Hematoxilina-eosina, 10x). Vasculitis aguda de pequeños vasos en hipodermis con necrosis fibrinoide.



**Figura 1: c)** Biopsia de piel: (hematoxilina-eosina, 40x). Vasculitis aguda, presencia de trombos de fibrina y leucocitoclasia.

de creatinina fue 62,7 mL/min y proteinuria en orina de 24 horas de 250 mg. Anticuerpos anticardiolipina IgG + 65 GPL. Doppler arterial con alteraciones en la onda pulsátil y la velocidad del flujo sanguíneo de la tibial posterior y pedia del MID. Se adicionó heparina y pentoxifilina. El cuadro clínico se estabilizó y empezó a mejorar. Se revisó la biopsia del MI amputado encontrando: vasculitis linfocítica, disrupción de la íntima, necrosis fibrinoide, proliferación vascular con engrosamiento medial y presencia de trombo intraluminal organizado (Figuras 1a, 1b, 1c). Diagnóstico definitivo: LES con SAF secundario con vasculitis y vasculopatía.

#### Caso 2

Mujer de 50 años, con diagnóstico de AR severa de varios años de evolución asociada a polineuropatía de MIs por vasculitis reumatoidea (VR) demostrada por biopsia del nervio sural; tratamiento con AINES, glucocorticoides y metotrexate 7,5 mg semanales; consultó en octubre de 1995 por frialdad distal y cianosis del MID que justificó amputación. Perfil lipídico adecuado, factor reumatoide 1:640. ANAs negativos, nitrogenados normales y arteriografía ileofemoral izquierda con oclusión abrupta del tronco poplíteo y tibioperonero izquierdo. Se adicionaron antiagregantes plaquetarios y pentoxifilina. Seis meses después presentó sintomatología similar en MID con compromiso de la perfusión distal que requirió amputación. Presentó anticuerpos antifosfolípidos positivos del tipo GPL 70, la biopsia mostró vasculitis necrotante con proliferación de la íntima

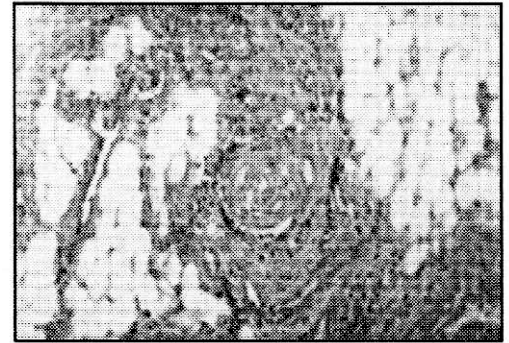
y presencia de trombo organizado (Figuras 2a-2b). Con diagnóstico definitivo de VR asociada a SAF secundario con vasculitis y trombosis se decidió administrar bolos de ciclofosfamida y posteriormente azatioprina, glucocorticoides, ácido acetilsalicílico y vasodilatadores. La paciente evolucionó adecuadamente.

#### Discusión

La expresión clínica del SAF es bien conocida y se destacan los eventos trombóticos como hallazgo cardinal (9). Hoy se acepta que los abortos ocurren por vasculopatía que conduce a trombosis como sucede en el síndrome de coagulación catastrófica asociada con antifosfolípidos (10). La clasificación de SAF primario fue introducida por Asherson en 1988, y su diferenciación con el secundario no es absoluta ya que hay pacientes con el síndrome primario que desarrollan LES diez años después de su enfermedad y sus características clínicas y de autoanticuerpos son similares (11). Describimos un caso de LES y SAF secundario, que presentaba abortos recurrentes, compromiso vascular arterial oclusivo en MIs que requirió amputación y recidiva en otra extremidad con respuesta adecuada al tratamiento, y otro de VR y compromiso vascular progresivo severo asociada con anticuerpos antifosfolípidos. Nuestros casos no cumplen criterios para el recientemente descrito SAF catastrófico (12). Esta alteración define una coagulopatía diferente de otras heredadas y adquiridas como las asociadas con el déficit de antitrombina III, de proteína S, de proteína C, la homocisteinemia y la resistencia al factor

V activado (13, 14). El SAF catastrófico se caracteriza por una vasculopatía trombótica múltiple no inflamatoria en la cual el endotelio y las plaquetas juegan un papel fundamental. Se han descrito múltiples mecanismos para explicar la tendencia trombótica en los pacientes con el SAF (15) que conduce a sus diversas manifestaciones clínicas y a confusión con los síndromes vasculíticos, pero en éstos los mecanismos difieren como en el LES donde existe vasculitis de pequeños vasos mediados por complejos inmunes (16). En el SAF la naturaleza de la vasculopatía es trombótica, no inflamatoria y la presentación clínica más frecuente son los fenómenos vasooclusivos (17). Los cambios en la túnica de los vasos, inducidos por los anticuerpos, la denudación endotelial, junto con el infiltrado inflamatorio vascular ocasionado por la vasculitis asociada en los casos descritos, contribuyen a la severidad del cuadro en el cual se reconoce el papel de las moléculas de adhesión vascular especialmente las selectinas (18). La diferencia entre vasculitis y vasculopatía no sólo es de interés académico sino también tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas al igual que su semejanza con otras entidades. Podemos definir vasculopatía como una alteración estructural de los vasos sanguíneos producida por diferentes causas sin comprometer su expresión morfológica (19). La vasculitis se define como una enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos (arterias, vénulas o capilares) que ocasiona daño estructural en la pared y puede presentar trombosis intraluminal que hace parte del cuadro. Se han descrito casos de vasculitis aso-

ciadas al SAF (20, 22), en los que la respuesta a los glucocorticoides y a los inmunosupresores controla la isquemia. En los casos descritos, especialmente en LES y en AR, la evolución es agresiva y progresiva con marcada isquemia y necrosis. Los diagnósticos se hacen por arteriografía y biopsia encontrándose vasculitis necrosante, variante leucocitoclástica en vasos pequeños y medianos y presencia de trombo organizado. Nuestra paciente tópica presentaba vasculitis linfocítica con proliferación de la íntima, necrosis fibrinoide y trombosis y la otra cursaba con vasculitis necrosante, proliferación de la íntima y trombosis. La coexistencia de vasculitis con SAF se ha informado en otras vasculitis primarias y en enfermedades del tejido conectivo (23-26). A pesar de estos informes se acepta que la lesión vascular fundamental en el síndrome antifosfolípido es la trombosis (27, 28). El SAF catastrófico habitualmente evoluciona rápidamente puede confundirse con la enfermedad de Degos, caracterizada por vasculopatía multisistémica similar, que compromete la piel, el SNC y el aparato gastrointestinal. Se han detectado anticuerpos antifosfolípidos en algunos de estos pacientes (29). La evolución de nuestra paciente tópica fue subaguda, predominaron las manifestaciones vasculares arteriales oclusivas severas asociadas con lupus sin mayor actividad y se demostró la coexistencia de vasculopatía, vasculitis y trombosis. El caso de la paciente con VR fue más agresivo y acelerado. El tratamiento del SAF se ha decantado en los últimos años y depende del tipo de paciente,



**Figura 2: a)** Biopsia de piel: (hematoxilina-eosina, 10x). Vaso de mediano calibre en hipodermis con vasculitis aguda severa y trombo recanalizado.



**Figura 2: b)** Biopsia de piel: (hematoxilina-eosina, 40x). Vasculitis en arteriola de mediano calibre de hipodermis con trombosis.

de si es primario o secundario a enfermedad autoinmune (30-31) y de la manifestación clínica predominante. Se utilizan antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, (especialmente la warfarina), glucocorticoides, inmunosupresores, gammaglobulina y la plasmaféresis. Últimamente se reconoce que la aspirina, independiente de su acción antiplaquetaria, actúa en estos casos al estimular la producción y la liberación de la interleukina-3 (31). Recientemente se ha recomendado la anticoagulación indefinida en pacientes con el SAF por considerarse un desorden trombofílico, sugiriéndose utilizar warfarina y mantener un INR de 3 (32). Trabajos recientes de anticoagulación después de un segundo episodio de tromboembolismo venoso recomiendan anticoagular indefinidamente (33) aceptando que los pacientes con SAF son de tan alto riesgo que requieren este manejo. Debemos recordar que el síndrome tiende a recurrir si se suspende la anticoagulación hasta en 70% de los casos (34). Dada la ambigüedad y las sombras aún existentes en su patogénesis consideramos el tratamiento como empírico. Probablemente el mejor tratamiento para esta entidad lo dé la propia experiencia obtenida de los pacientes y el advenimiento de nuevas modalidades de anticoagulación y moléculas más efectivas, menos tóxicas y más específicas (35). El papel de la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular de elección en tromboembolismo venoso o embolia pulmonar, (36), es menos claro en el SAF, se reserva probablemente para

los pacientes con el síndrome que se encuentren embarazadas. El uso de agentes antitrombóticos como los inhibidores competitivos de la trombina como la hirudina y la bivaliridina probablemente actúen mejor en el tratamiento de la vasculopatía trombótica arterial con trombos ricos en plaquetas, se esperan estudios que documenten su utilidad en el SAF (37). Recientemente se ha postulado que la anexina V, proteína que se une a los fosfolípidos y que posee importante actividad anticoagulante es reducida en la pared vascular por los anticuerpos antifosfolípidos y predispone a la patogénesis trombótica de la enfermedad ocasionando manifestaciones clínicas del síndrome como la pérdida fetal recurrente (38); en estos casos el tratamiento es anticoagulación con heparina ya que la combinación de ácido acetilsalicílico y prednisolona no funciona, a diferencia de los pacientes como los nuestros, en los cuales existe de base una enfermedad inflamatoria autoinmune con componente vascular que contribuye a eventos trombóticos. Es fundamental recalcar en estos casos la identificación del proceso vasculítico precozmente, su distinción específica y el inicio de la terapéutica para evitar funestas complicaciones (39). La utilidad de la biopsia vascular es definitiva ya que informa si el síndrome es primario o secundario, aclara la etiopatogenia del evento vascular y determina la conducta terapéutica (40).

Queremos concluir comentando que nuestros pacientes son claros ejemplos de la coexistencia de vasculopatía, probablemente

mediada por el SAF, y la vasculitis secundaria al LES y la AR; el compromiso vasculítico obedeció en estos casos a la enfermedad del tejido conectivo de base y no al SAF asociado. La importancia de esta asociación reside en que generalmente estos pacientes tienen un curso acelerado de sus manifestaciones trombóticas vasculares y que al menor indicio de sospecha se deban tomar medidas terapéuticas agresivas (combinación de anticoagulantes e inmunosupresores) para evitar las complicaciones fatales.

#### Summary

The association of vasculitis with disease of the connective tissue is well known and frequently produce occlusive vascular occurrences: we reported two cases the first with systemic lupus erythematosus. (SLE) and the second with rheumatoid arthritis, (RA) with secondary antiphospholipid S. (SAPS) which developed arterial occlusion in lower members requiring amputation. We inform the presence of vasculitis, vasculopathy and thrombosis.

The dramatic loss of tissue is uncommon by isolated vasculitis alone or primary antiphospholipid syndrome.

We describe the case of two patients with SLE and RA with vasculitis and SAPS who developed progressive occlusive arterial occurrences and inform about the association of vasculitis with vasculopathy and thrombosis. We suggest that patients with this disease that show vascular illness rapidly progressive should be studied for this association and begin an aggressive treatment with

steroids, cytotoxic drugs or the like.

### Referencias

- Bowie WEJ, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Clin Invest* 1963; **12**: 450-456.
- Alarcón-Segovia D, Osmundson PS. Peripheral vascular syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1965; **62**: 907-919.
- Johanson EA, Niemi KM, Mustakallio KK. A peripheral vascular syndrome overlapping with systemic lupus erythematosus: recurrent thrombosis and hemorrhagic capillary proliferation with circulating anticoagulants and false-positive seroreactions for syphilis. *Dermatologia* 1977; **155**: 257-263.
- Hughes GRV, Harris NE, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; **13**: 486-488.
- Alarcón-Segovia D, Cardiel MH, Reyes E. Antiphospholipid arterial vasculopathy. *J Rheumatol* 1989; **16**: 762-67.
- Reyes E, Alarcón-Segovia D. Legs ulcer in the primary antiphospholipid syndrome. Report of a case with a peculiar proliferative small vessel vasculopathy. *Clin Exp Rheumatol* 1991; **9**: 63-66.
- Iglesias A, Guzmán RA. Coexistencia de vasculitis y vasculopatía en un paciente con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido secundario. (abstr). *Rev Colomb Reumatol* 1995; **2**: 66.
- Guzmán RA, Iglesias A, Roa G, et al. Vasculitis, vasculopatía y anticuerpos antifosfolípidos. Espectro común de oclusión arterial aguda. *Acta Med Colomb* 1996; **21**; (supl 4); **157**: 244.
- McGee GS, Pearce WH, Sharma L, et al. Antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis. Case report and review of the literature. *Arch Surg* 1992; **127**: 342-346.
- Asherson RA. The catastrophic coagulation syndrome. *J Rheumatol* 1992; **19**: 508.
- Harris EN. An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy associated with antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 231-233.
- Mazzuchelli R, Babadillo C, Youseff H, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAS): a rare manifestation of the antiphospholipid antibodies syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; **11**: 653-657.
- Svensson PJ, Dalhback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 517-522.
- Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; **334**: 759-762.
- Mackworth-yeung CG, Andreotti F, Harmer Y, et al. Endothelium-derived haemostatic factor and the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995; **34**: 201-206.
- Lie JT. Vasculopathy in the antiphospholipid syndrome. Thrombosis or vasculitis or both? *J Rheumatol* 1989; **16**: 713-714.
- Hugson MD, McCarthy GA, Brumback RA. Spectrum of vascular pathology affecting patients with the antiphospholipid syndrome. *Hum Pathol* 1995; **26**: 716-724.
- Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules. Part II. Blood vessels and blood cell. *N Engl J Med* 1996; **335**: 43-45.
- Lie JT. Histopathologic specificity of systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; **21**: 883-909.
- Goldberger E, Elder RC, Schwartz RA, et al. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome. A cause of ischemia responding to corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1993; **35**: 569-572.
- Rocca PV, Siegel LB, Cupps TH. The concomitant expression of vasculitis and coagulopathy: synergy for marked tissue ischemia. *J Rheumatol* 1994; **21**: 556-560.
- Norden NK, Ostrov BE, Shafritz AB, et al. Vasculitis associated with antiphospholipid syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1995; **24**: 273-281.
- Pradeiro L, Diangelo A, Taccagni G, et al. Association of lupus anticoagulant with polyarteritis nodosa: report of a case. *Haematologica* 1990; **75**: 387-390.
- Cooper HM, Naughton MN, Williams BD. Chronic arterial occlusion associated with Behçet disease. *Br J Rheumatol* 1994; **33**: 170-172.
- Kerlean JM, Levesque IT, Delpeche A, et al. Prevalence and evolution of anticardiolipin antibodies in giant cell arteritis during corticosteroid therapy. A prospective study of 20 consecutive cases. *Br J Rheumatol* 1994; **33**: 648-50.
- Lie JT, Kobayashi S, Tokano Y, et al. Systemic and cerebral vasculitis coexisting with disseminated coagulopathy in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1995; **22**: 2173-2176.
- Lie JT. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome: culprit or consort? *J Rheumatol* 1994; **21**: 397-398.
- Cervera R, Asherson RA, Lie JT. Clinicopathological correlations of the antiphospholipid syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 1995; **24**: 262-272.
- Engler HJ, Hawkes CH, Boey ML, et al. Degos' disease: association with anticardiolipin antibody and the lupus anticoagulant. *Br J Med* 1984; **576**: 1984-1987.
- Lockshin MD. Which patients with anticardiolipin antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; **19**: 235-246.
- Fishman P, Ferlach-Vankim E, Sredni B, et al. Aspirin modulate interleukin-3 productions: additional explanation for the preventive effects of aspirin in anticardiolipin antibodies syndrome. *J Rheumatol* 1995; **22**: 1086-1090.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Fedza Mujic MD, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; **332**: 993-997.
- Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; **336**: 393-398.
- Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid antibody syndrome? *N Engl J Med* 1995; **332**: 1025-1026.
- The Columbus Investigators. Low molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; **337**: 657-662.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; **337**: 688-699.
- Ewenstein BM. Antithrombotic agents and thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1383-1384.
- Rand JH, Wu XX, Andree HAM, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; **337**: 154-160.
- Jennette JCH, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1512-1523.
- Lie JT. Antiphospholipid syndrome. In: Lie JT. *Biopsy Diagnosis in Rheumatic Diseases*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Igaku-Shoin 1997: 115-119.