

## [caso clínico]

# Lupus eritematoso sistémico que se presenta como isquemia aguda de miembro inferior

M. Schmid, F. Bertoni, E. Crabbe, S. Paira

Sección Reumatología. Hospital J. M. Cullen. Santa Fe.

## Resumen

Se reporta un caso de isquemia arterial aguda de miembro inferior derecho en un paciente de sexo masculino, joven, con antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial con diagnóstico presuntivo de tromboangiítis obliterante. El mismo presentó dolor y cianosis en miembro inferior derecho, claudicación en dicho miembro de un mes de evolución aproximadamente. Al examen físico y a nivel angiográfico, mostró oclusión a nivel de arterias de miembro inferior derecho. Durante su evolución presenta FAN positivo, linfopenia, proteinuria y anticoagulante lúpico realizándose diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) asociado con aPL.

## Introducción

El LES es el prototipo de enfermedad inflamatoria mediada por inmunocomplejos, y puede comprometer el sistema vascular. Las manifestaciones vasculares asociadas al LES abarcan un amplio rango: vasculitis, vasculopatía, vasoespasmo, tromboembolismo y últimamente la enfermedad vascular arteriosclerótica prematura<sup>1</sup>.

El riesgo de trombosis arterial en pacientes con LES es significativamente mayor que en la población general, siendo más frecuente durante el primer año posterior al diagnóstico<sup>2</sup>. Así mismo, el compromiso arterial periférico es una complicación rara de esta enfermedad presentando una incidencia del 1,3%<sup>3</sup>.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 25 años de edad, oriundo de la localidad de Las Toscas (Santa Fe), quien presenta el día 17/7/2011 en forma aguda dolor en reposo, junto a cianosis, frialdad en pierna y pie derecho. Ingresa el día 1/8/2011 a la unidad coronaria donde se lo asume como una isquemia arterial aguda, realizándole infusión de es-

## Summary

We report a case of acute arterial ischemia of the right leg in a young male patient, with a history of smoking and hypertension with a presumptive diagnosis of thromboangiitis obliterans. He had pain and cyanosis, and claudication in the right leg. Clinical examination and angiogram showed thrombosis of lower limb. During his evolution, he had positive Antinuclear factor, lymphopenia, proteinuria and lupus anticoagulant performing diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) associated with aPL.

treptoquinasa (1.500.000 UI) durante 72 horas.

2/8/11. Se realiza arteriografía de miembro inferior derecho, evidenciándose oclusión de la arteria tibial anterior, posterior y pedia derecha (Figuras 1 y 2). Imágenes

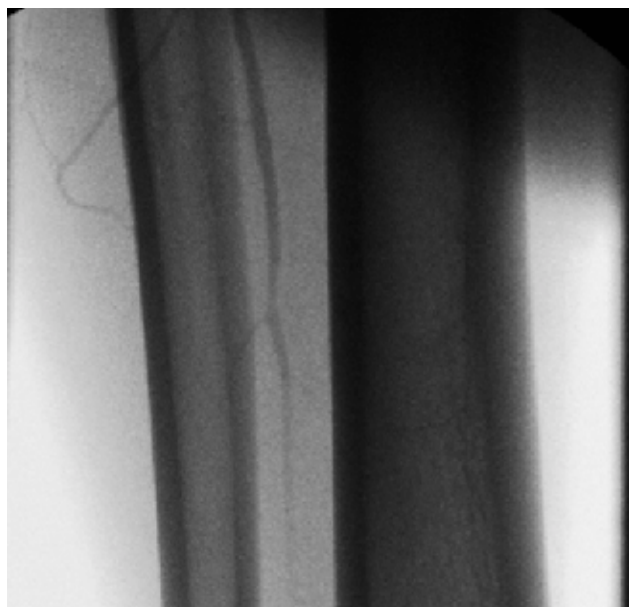


Figura 1. Oclusión, amputación de arteria tibial.

## Correspondencia

Dra. Marcela Schmid

E-mail: marcelaschmid@hotmail.com



**Figura 2.** Trombosis arterial a nivel arteria tibial anterior.

compatibles con trombosis arterial, no imágenes en sacacorchos.

**4/8/11.** Se solicita interconsulta a la sección de Reumatología.

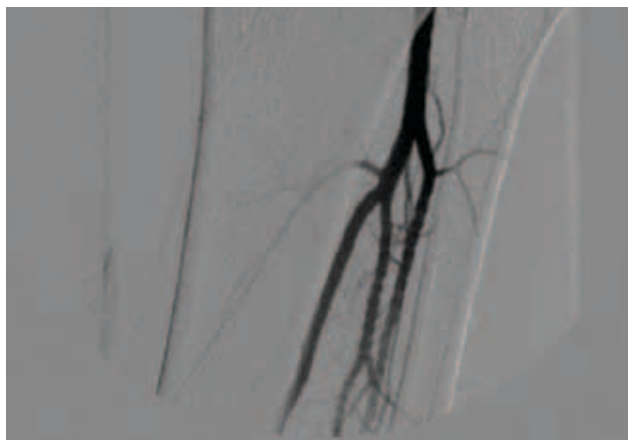
*Anamnesis:* el paciente refería dolor de intensidad 7/10 a nivel de pierna derecha, parestesias, negando otra sintomatología.

*Antecedentes personales tóxicos:* tabaquista 5 paquetes años, y patológicos: hipertensión arterial no tratada, no DBT ni enfermedad cardíaca isquémica.

*Antecedentes familiares:* de segundo grado lupus eritematoso sistémico.

*Examen físico:* el paciente no presenta artritis, rash malar, fotosensibilidad, alopecia, úlceras mucosas, genitales, lesiones cutáneas, fenómeno de Raynaud, convulsiones, psicosis o alteraciones gastrointestinales, testiculares y neurológicas. No hubo alteraciones en el examen físico general a nivel cardiovascular, abdominal, respiratorio, musculoesquelético y sistema nervioso. A nivel periférico: cianosis distal, ausencia de pulso pedio y tibial posterior derecho, el resto de los pulsos estaban normales, no presentaba soplos. El test de Allen fue negativo.

**4/8/11.** Se realiza una arteriografía de tronco celíaco, renal y mesentérico: no mostraron la presencia de aneurismas. A nivel de miembro inferior izquierdo se evidencia



**Figura 3.** Imagen arrosariada a nivel de arterias poplíteas.

imágenes de tipo arrosariadas a nivel de arterias poplíteas, no signos de oclusión (Figura 3).

**5/8/2011.** Evoluciona con mayor área de cianosis, disminución de temperatura, ausencia de pulsos pedios y tibial posterior, se indica iloprost, y ante la ausencia de la misma se indica sildenafil 50 mg/2 veces día. 48 horas después presenta mala evolución, por lo que se realiza amputación infrapatelar derecha (la pieza quirúrgica no ingresa a anatomía patológica), iniciándose posteriormente anticoagulación parenteral.

*Estudios complementarios:* ecocardiograma Doppler, tomografía de tórax, abdomen y pelvis normales.

**18/8/2011.** *Datos de Laboratorio:* Antitrombina III, Factor V Leyden, Proteína C y S, Déficit Protrombina G20210A normales.

Anticoagulante lúpico título moderado, linfopenia persistente, proteinuria persistente mayor a 500 mg/24 hs, FAN (hep2) 1/1250. Se inicia tratamiento con metilprednisolona 3 gramos, seguidos de prednisona VO 1 mg/kg/día dosis dividida. Posteriormente se realiza punción biopsia renal: Glomerulonefritis mesangial (OMS Modificada 1982) con depósitos de IgM. Anticuerpos anti Ro, La, Sm, RNP y B2GPI: negativos, complemento normal.

**20/9/2011.** Se otorga el alta hospitalaria con acenocumarol, meprednisolona 1 mg/kg/día dosis dividida e hidroxicloroquina 400 mg/día.

**7/11/11.** Acude nuevamente a control presentando anticoagulante lúpico títulos moderados, anticuerpos anticardiolipinas negativas, FAN (Hep 2) 1/650 patrón homogéneo, complemento normal (Tabla 1).

*Diagnósticos diferenciales:* tromboangiítis obliterante, panarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípídico y trombofilias.

| Laboratorio   | 2/8/11  | 5/8/11  | 11/8/11 | 23/8/11 | 7/9/11   | 7/11/11  |
|---|---------|---------|---------|---------|----------|----------|
| Hb  | 14,1    | 13      | 11,4    | 12,3    | 12,9     | 15       |
| VSG   | 120     |         | 120     | 70      |          | 4        |
| PCR   | 87      |         | 83      | 1,33    |          | 1        |
| Plaquetas   | 263.000 | 174.000 | 134.000 | 136.000 | 128.000  | 269.000  |
| GB  | 13.000  | 10.600  | 11.500  | 18.000  | 11.500   | 9.300    |
| Linfocitos  | 1.000   | 1.000   | 900     | 900     | 1.600    | 1.900    |
| Urea  | 0,37    | 0,28    | 0,31    | 0,35    | 0,41     | 0,45     |
| Creatinina  | 1,13    | 0,85    | 0,83    | 0,85    | 0,83     | 0,90     |
| Prot. 24 hs   |         | 707     | 626     | 507     | 547      |          |
| Cl de creat   |         |         |         |         | 195      |          |
| GOT   |         |         | 69      | 151     | 11       | 12       |
| GPT   |         |         | 120     | 36      | 44       | 25       |
| FAL   |         |         | 243     | 253     | 137      | 264      |
| CPK   |         |         | 358     |         |          | 116      |
| C3  |         |         |         |         | 156      | 136      |
| C4  |         |         |         |         | 23       | 23       |
| FAN (Hep2)  |         |         |         |         | 1/1250   | 1/650    |
| antiDNA   |         |         |         |         | Neg      | Neg      |
| HVBs Ag   |         |         |         |         | Neg      |          |
| HVCs Ag   |         |         |         |         | Neg      |          |
| HIV   |         |         |         |         | Neg      |          |
| Chagas  |         |         |         |         | Neg      |          |
| Toxoplasmosis   |         |         |         |         | Neg      |          |
| VDRL  |         |         |         |         | Neg      |          |
| TTPA  |         |         |         |         | Neg      |          |
| Anticardiolipina<br>IgG IgM   |         |         |         |         | Neg      | NET      |
| Ac lúpico   |         |         |         |         | Moderado | Moderado |
| B 2 GP  |         |         |         |         | Neg      | Neg      |
| Anti Ro, La, SM.<br>RNP (Elisa)   |         |         |         |         | Neg      |          |
| Antitrombina III<br>Factor V Leyden.<br>Prot C, S.<br>Déficit<br>Protrombina<br>G20210A |         |         |         |         | Neg      |          |

**Tabla 1.** Laboratorio durante la internación y evolución.

## Discusión

Las principales causas de isquemia arterial en los adultos jóvenes son: panarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, aterosclerosis prematura, tromboangiítis obliterante, síndrome antifosfolípidos y síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea<sup>4</sup>.

Durante la evaluación inicial, el paciente parece tener características clínicas sugerentes de enfermedad de Buerger. Fumador, joven, VSG alta y con un angiograma que muestra alteraciones de vasos poplíteos.

**Tromboangiítis obliterante (TAO):** en un paciente de sexo masculino, joven, tabaquista con un episodio de trombosis arterial demostrado por arteriografía a nivel infrapoplíteo debe plantearse como diagnóstico<sup>5</sup>. Sabemos que esta enfermedad afecta a varones jóvenes y sus síntomas comienzan antes de los 45 años.

La enfermedad de Buerger comienza generalmente con isquemia de las arterias y venas distales. A medida que la enfermedad progresa, pueden desarrollarse claudicación de la pantorrilla y eventualmente dolor isquémico en reposo y ulceraciones isquémicas de los dedos de los pies, pies o dedos de las manos. La TAO es una vasculitis en la que también se pierden los pulsos por la obliteración de las arterias acompañada de severos cambios isquémicos, tendiendo a desarrollar en las extremidades distales cuadros de gangrena, generalmente en más de un dedo de los dedos de manos o de los pies.

No hay pruebas de laboratorio específicas que ayuden en el diagnóstico de TAO. Los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) son usualmente normales. Pruebas serológicas para marcadores inmunológicos (complemento, crioglobulinas) y anticuerpos (ANA, FR, anticuerpos antifosfolípidos) y pruebas de coagulación son normales o negativos.

Las características angiográficas de la enfermedad de Buerger son la afectación de vasos pequeños y medianos. La enfermedad está confinada a la circulación distal, y es casi siempre infrapoplíteo en las piernas y distal a la arteria braquial en los brazos. Los hallazgos arteriográficos pueden ser sugestivos, pero no patognomónicos; en la enfermedad de Buerger pueden ser idénticos a los de la esclerodermia, CREST, LES, vasculitis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos<sup>6</sup>.

En 119 pacientes con TAO se realizaron estudios ar-

teriográficos, obteniéndose 144 imágenes de miembros inferiores. La circulación colateral con imágenes en sacacorchos fue vista en 39 (27%), pero se vio en 3,2% de 63 miembros afectados por aterosclerosis obliterante. Los vasos en sacacorchos son altamente característicos de TAO, y se visualizan dilatados los *vasa vasorum* de las arterias principales ocluidas<sup>7</sup>.

En este caso, no pudimos administrar iloprost dado la inexistencia de la droga en el hospital. Se ha comunicado un 63% del alivio total del dolor en el grupo de iloprost contra el 28% del grupo de ácido acetilsalicílico. El 35% mostraron completa curación de las lesiones tróficas vs. 13% del grupo acetilacetílico. En el control a los 5 meses de tratamiento (n 95), el 88% de los pacientes del grupo iloprost reportaron una mejoría comparado con el 21% del grupo ácido acetilsalicílico. Solo el 6% del grupo iloprost requirió amputación vs. el 18% del grupo ácido acetilsalicílico<sup>8</sup>.

Hay poca información acerca del uso de la terapia trombólisis intraarterial en el tratamiento de la TAO. Hussein y Dorri usaron estreptoquinasa intraarterial en 11 pacientes con TAO de larga evolución que tenían gangrena. El porcentaje de éxito fue de 58%<sup>9,10</sup>.

Similar a TAO, el síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por eventos tromboticos arteriales y venosos en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos persistentes (anticuerpos anticardiolipinas aCL) y/o anticoagulante lúpico. Maslowski y col. vieron que de 47 pacientes con TAO existió una prevalencia de 36% de aCL. La presencia de estos anticuerpos predispone a una edad más temprana de comienzo de los síntomas, y en aquellos con altos títulos aumenta significativamente el rango de amputación<sup>11</sup>.

En el 2006, se describe un caso que comienza con diagnóstico clínico y angiográfico de Buerger; sin embargo, no responde al tratamiento habitual, presenta anticuerpos ACL positivo y posteriormente agrega compromiso renal con diagnóstico final de LES con SAF secundario<sup>12</sup>.

Nuestro paciente tenía algunas características atípicas de enfermedad de Buerger como son: eritrosedimentación elevada, proteinuria, linfopenia y AL positivo; las mismas nos obligan a descartar otros diagnósticos, como LES, síndrome antifosfolípido primario o secundario y vasculitis. Entre ellas la:

### **Panarteritis nodosa (PAN):**

Este paciente nunca presentó síntomas constitucionales (fiebre, malestar general, pérdida de peso, mialgias y artralgias) que pueden preceder al diagnóstico de la mis-

ma. La PAN puede afectar cualquier órgano del cuerpo, aunque los más frecuentes son piel 20%-40%, sistema nervioso periférico 75% (mononeuritis múltiple), aparato gastrointestinal 50% (dolor abdominal posprandial) y riñón 40%-60% (proteinuria y hematuria). En el laboratorio, la VSG está elevada en el 100% de los pacientes.

PAN fue otro de los diagnósticos diferenciales tenidos en cuenta por ser un paciente varón, VSG elevada, antecedentes de hipertensión arterial y proteinuria. Por lo cual se realiza una arteriografía de tronco celíaco, renal y mesentérico donde no se observaron la presencia de aneurismas. Este método demostró una especificidad del 90% para diagnóstico de PAN<sup>13</sup>.

Anormalidades de piel ocurre en 40% de los pacientes, erupciones maculopapular inespecífica, púrpura, livedo reticularis, urticaria y ulceraciones; menos frecuentemente se pueden ver vasculitis digital y ungueal, equimosis secundaria a ruptura de aneurismas, gangrena y fenómeno de Raynaud<sup>14</sup>.

La PAN es una vasculitis sistémica que compromete arterias de pequeño y mediano tamaño, la cual causa estenosis de vasos, trombosis y microaneurismas. A pesar de la distribución sistémica de las lesiones arteriales, la comunicación de pacientes con isquemia de miembros ha sido excepcional en esta vasculitis.

Estudios de autopsia mostraron cambios específicos en las arterias viscerales (renal, hepática, gastrointestinal) en casi el 80% de los casos y en las arterias periféricas en un 20% a 27% de los mismos. Heron y col. describieron una paciente que, en pleno estado de salud y con el único antecedente de hipertensión arterial, desarrolla una isquemia de miembro inferior derecho. La misma se debió a una oclusión de las arterias infrapoplíteas realizándose el diagnóstico de PAN. La angiografía mostró lesiones trombóticas y múltiples microaneurismas, en riñón y en las 4 extremidades. Lo interesante del caso fue la presentación inusual y la ausencia de síntomas constitucionales<sup>13</sup>. Existen 2 casos en la literatura de PAN con isquemia aguda de un miembro: uno se debió a ruptura bilateral de microaneurismas de arteria tibial y el otro a una isquemia de mano con una arteriografía de miembros superiores que mostró numerosos microaneurismas y oclusiones de las arterias de manos<sup>15,16</sup>.

Golovine y col. comunican un varón de 38 años, diagnosticado inicialmente como portador de una enfermedad vascular periférica prematura (estenosis de arteria femoral bilateral) que presenta síntomas similares a una arteritis de células gigantes (ACG) y posteriormente (al año) desarrolla una isquemia intestinal que lo lleva a la muerte.

Basados en el estudio de la misma se llega al diagnóstico de PAN<sup>17</sup>.

Fred y col. comunican un caso de un hombre de 47 años con historia de un mes de evolución con síntomas constitucionales y dolor abdominal, que en 48 hs desarrolló necrosis total de los dedos de manos y pies, requiriendo amputación de los mismos y al cual posteriormente se le realizó el diagnóstico de PAN<sup>18</sup>.

Ninomiya y col. presentan un varón de 62 años con historia de años de fenómeno de Raynaud que posteriormente desarrolla necrosis de dedos de manos y pies a pesar de tener buenos pulsos periféricos. Un angiograma renal mostró la presencia de aneurismas, realizando el diagnóstico de PAN<sup>19</sup>.

Estos casos demuestran las dificultades para realizar el diagnóstico de PAN y la importancia en considerar la presencia de una vasculitis en pacientes jóvenes con presentaciones atípicas, tales como enfermedad vascular periférica o ACG.

#### **Enfermedad de Behcet:**

Paciente joven, que comienza con una isquemia de miembro inferior aguda, sin la presencia de aftas orales ni genitales.

Vasculitis de etiología desconocida, que afecta a adultos jóvenes entre 20 y 30 años, y su aparición es excepcional por encima de los 60 años. En la población del área mediterránea, la enfermedad es más frecuente en varones, que a la vez desarrollan una enfermedad más severa.

El compromiso vascular puede verse al comienzo de la enfermedad. Hay varios estudios que comunican la frecuencia y tipo de compromiso vascular en enfermedad de Behcet. La prevalencia del mismo es de 4% a 30%, algunos de los cuales incluye solamente el sistema venoso. Este compromiso incluye trombosis venas superficiales y profundas, aneurismas arteriales, síndrome de Budd Chiari y oclusiones arteriales. Un estudio de 137 pacientes turcos con enfermedad de Behcet observó que 38 (27%) tenían compromiso vascular con un claro predominio venoso (88%) comparado con el compromiso arterial (12%). Ellos observaron 3 formas de compromiso vascular: oclusiones venosas (88%), aneurisma arterial y/u oclusiones arteriales (12%). El tipo más frecuente de compromiso vascular fue la tromboflebitis subcutánea (47,3%). El compromiso vascular fue más frecuente en el hombre que en la mujer (35,6% vs. 14%). Este grupo revisó la literatura y encontró 728 casos con enfermedad de Behcet y compromiso vascular donde las lesiones más frecuentes fueron



las tromboflebitis subcutáneas y las oclusiones venosas de las extremidades superiores o inferiores; le siguieron en frecuencia oclusiones de vena cava superior e inferior y luego oclusiones y/o aneurismas de las arterias de extremidades superiores o inferiores. El compromiso arterial o venoso de los órganos intraabdominales fue menos frecuente. El tiempo medio de la enfermedad al compromiso vascular fue de 3,2 años. La frecuencia de compromiso vascular tiene una tendencia a disminuir luego de 5 años del momento del diagnóstico. Todos los pacientes tenían historias de úlceras orales al momento del diagnóstico. Solo un caso no tenía esta historia, pero una comunicación del grupo internacional de estudio para enfermedad de Behcet observó que solo el 3% de los casos pueden no tener úlceras orales y el diagnóstico puede ser hecho por otros síntomas que tenga el paciente. Los pacientes con compromiso vascular tuvieron una mayor prevalencia y una significancia estadística de patergia positiva y eritema nodoso, hecho que fue comunicado por otros autores. Koc y col. comunican que, aunque las lesiones vasculares no integren la lista de los criterios mayores diagnósticos, sus resultados indican que un 25% de los casos pueden desarrollar esta complicación. La ocurrencia de lesiones vasculares podrían ser muy útiles en hacer el diagnóstico en pacientes con presentaciones inusuales<sup>20,21</sup>.

El compromiso arterial aparecería solo en el 15% de los casos, en forma de trombosis y aneurismas. Algunos pacientes desarrollan claudicación intermitente o miembros sin pulso debido a oclusión arterial completa o parcial. Por lo tanto, la formación de aneurismas tanto sistémicos como en el árbol pulmonar no son infrecuentes y son una importante causa de morbimortalidad<sup>22,23</sup>.

Nuestro paciente nunca desarrolló aftas bucales (recurrente, precede en años al diagnóstico, 97%-100%) ni genitales (70%-90%, dejan cicatriz), ni afección ocular (mas en varones, aparece tempranamente en la enfermedad, 30%-70%), ni lesiones cutáneas (eritema nodoso, lesiones papulopustulosas, 80%). No hay ningún dato específico de la enfermedad y el diagnóstico se basa en criterios clínicos consensuados por el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behcet.

### **Trombofilias hereditarias:**

Un número de factores de riesgo adquirido y congénito se asocian con trombosis venosas: déficit familiar o adquirido de proteína C, S, y antitrombina III, al igual que de factor V Leyden, homosteína, polimorfismo genético protrombina G20210A. Otros factores de riesgo adicio-

nales son cirugía de extremidad inferior y malignidad. En estudios reportados en 9 pacientes se evidenció que los pacientes entre 25 y 51 años con isquemia arterial aguda tienen una alta incidencia de presentar estados de hipercoagulabilidad, siendo las más frecuentes déficit de proteína C (3 pacientes), proteína S (1 paciente), déficit plasminógeno (1 paciente) e incremento reactividad plaquetaria<sup>24,25,26</sup>.

Posteriormente llega un (FAN Hep2) de 1/1250. Se realiza una biopsia renal que informa una glomerulonefritis mesangial. Se reconfirma luego de 6 semanas otro anticoagulante positivo. Un diagnóstico de LES con APS secundario.

### **LES/APS primario, LES asociado a APS:**

Eventos trombóticos asociados aPL pueden ocurrir en cualquier lugar del árbol vascular. Los sitios más comunes son las venas superficiales y profundas de miembros inferiores. El stroke es la forma más común de trombosis arterial vista en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos. Estos pacientes con antecedentes de trombosis arteriales o venosas y altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos presentan alto riesgo de trombosis recurrente<sup>27</sup>.

Al igual que Dubois y col., Wallace y col., nosotros encontramos que las manifestaciones más frecuentes de presentación en 159 pacientes de nuestro servicio fueron: Fan Hep 2 positivo, disminución complemento, linfopenia y leucopenia<sup>28</sup>.

Este paciente presenta como manifestación de inicio una trombosis arterial aguda confirmada por ecodoppler y arteriografía de MMII. Posteriormente desarrolla FAN Hep 2 positivo (1/1250), linfopenia, anticoagulante lúpico positivo en 3 oportunidades (separado por 6 semanas), proteinuria mayor a 500 mg/24 hs y una biopsia renal con glomerulonefritis mesangial.

Enfermedad trombovascular incluye oclusión arterial y venosa, y edad avanzada como único factor de riesgo. Por debajo de los 40 años, la presentación más común de oclusión vascular es la trombosis venosa profunda, mientras que en poblaciones más viejas predominan las trombosis arteriales. La arterosclerosis es la primera causa de eventos trombóticos arteriales tales como infarto de miocardio, stroke o enfermedad vascular periférica. La oclusión arterial es precipitada por ruptura de una placa aterosclerótica inestable<sup>29,30</sup>.

El compromiso arterial periférico como complicación del LES es marcadamente raro. Una incidencia de 1,3% ha sido comunicada por Dubois y Arterberry en una re-

visión de 520 pacientes<sup>31,32</sup>. Esta incidencia concuerda con la de Asherson (1,13%)<sup>3</sup>. En el grupo eurofosfolípido, la frecuencia de trombosis arterial en miembros inferiores y de miembros superiores fue de 4,3%, y de 2,7% respectivamente<sup>33</sup>.

La primera descripción de oclusiones arteriales periférica en LES fue hecha por Alarcón-Segovia y Osmundson en 1965. Posteriormente, Asherson comunica oclusiones de grandes arterias y gangrena en LES y enfermedad símil lupus en 6 pacientes, cuatro de ellos tenían anticuerpos antifosfolípidos en algún momento durante el curso de su enfermedad. Posteriormente, el mismo autor describió asociaciones con oclusiones mesentéricas, coronarias y axilares, aunque el sitio más afectado comúnmente sean las arterias cerebrales<sup>34,35,3</sup>.

En 1983, Jindal y col. comunican un caso de isquemia periférica progresiva y posterior gangrena luego de una cirugía menor que durante su evolución desarrolla un anticoagulante lúpico<sup>36</sup>. Uno de los pacientes comunicado por Hall y col. desarrolló oclusiones vasculares de la retina y oclusiones de vasos digitales que requirieron amputación<sup>37</sup>.

Chang y col. describen un patrón de incidencia de la primera ocurrencia de trombosis en un grupo de 426 pacientes con LES, en los cuales un 25% de los pacientes tuvieron al menos un evento trombótico. La mayoría de los pacientes fueron caucásicos y mujeres. Ellos concluyen que: a) el rango de incidencia (IR) de trombosis venosa o arterial es más alto durante el primer año del diagnóstico de LES (IR 4,0, IC de 95% 2,2-6,6), con un aumento considerable dentro del primer mes del diagnóstico de LES (IR 24,8, IC de 95% 10,7-48,9) y b) el rango de incidencia de trombosis arterial, no venosa, aumenta durante el curso de la enfermedad<sup>38</sup>. Estos datos coinciden con otro grupo de estudio canadiense que demostró que los pacientes con LES tienen una incidencia relativamente más alta de trombosis durante el primer año de diagnóstico<sup>39</sup>. Otras series los describen durante los primeros 5 años<sup>38,40,41</sup>.

Esto puede estar evidenciando una relación entre inflamación sistémica y trombosis, generando en Bobba y col. una interesante pregunta: ¿Los pacientes con LES activo comparados con los pacientes inactivos, tienen un mayor riesgo de trombosis aguda? Una relación positiva entre trombosis e inflamación ha sido descrita en varios escenarios clínicos. En el síndrome antifosfolípido (APS), datos experimentales recientes relacionan a la inflamación con la formación de trombos. Sailer y col. comunican que

el AL (anticoagulante lúpico) por sí solo no garantiza la incidencia de trombosis y especulan que factores de riesgo adicionales, tales como inflamación sistémica, pueden contribuir a la formación de trombos en estos pacientes. Aunque los marcadores de inflamación no discriminan entre los grupos AL con o sin trombosis, la positividad del AL se asocia con niveles anormales de marcadores de inflamación cuando se los compara con los controles. Las enfermedades tales como AR y LES están asociadas a un riesgo cardiovascular aumentado y ambas son factores de riesgo independiente de aterosclerosis. Esta asociación es independiente de la presencia de aPL que también posee un riesgo de trombosis arterial. Por lo tanto, la inflamación crónica es un potente mediador de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

Las trombosis arteriales con AL son debidas más probablemente a trombogénesis en vez de aterogénesis, aunque el proceso aterosclerótico puede ser acentuado por los aPL. Cuando Sailer y col. compararon los pacientes AL positivos con trombosis arterial, con AL positivos y trombosis venosa solamente y aquellos sin trombosis, no vieron asociación entre inflamación y trombosis arterial<sup>24,42,43</sup>.

La gangrena que conduce a amputación de los dedos o miembros es una complicación importante que ocurre en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Los pacientes con esta complicación pueden tener otras características de síndrome antifosfolípido clásico primario o asociado con LES/o enfermedad símil lupus. Es raro que se deba a un síndrome antifosfolípido catastrófico. Otras posibles etiologías son vasculitis o enfermedad aterosclerótica. Estas dos últimas condiciones no son infrecuentes en pacientes con LES. Puede ser difícil distinguir cuál sería la patología causante de la oclusión vascular (particularmente en presencia de aPL) y en ausencia de estudio histológico, donde el médico deberá guiarse puramente por la presentación clínica.

Asherson presenta 21 casos de gangrena de dedos o miembros con aPL elevados que requirieron amputaciones, destacando la importancia de esta complicación en pacientes con APS. Nueve pacientes tenían LES, 8 APS primario, 5 con APS catastrófico. Las oclusiones vasculares ocurrieron durante el curso temprano y tardío de la enfermedad. Siete pacientes tuvieron vasculitis y 5 tuvieron aPL. En ausencia de estudio anatomopatológico, puede ser difícil distinguir cuál es la principal causa de isquemia vascular, ateroscleróticas, vasculitis o trombosis

de los vasos periféricos asociados a aPL. Cuatro de nueve pacientes con LES tuvieron oclusiones vasculares tempranamente en el curso de la enfermedad y en 3 de estos pacientes la vasculitis fue evidente. En uno se realizaron amputaciones múltiples. En el otro, la oclusión fue debida a vasculopatía asociada aPL. Los restantes 4 pacientes requirieron amputaciones tardías.

Livedo reticularis precedió a las oclusiones arteriales en 9/21 (43%). En el grupo eurofosfolípidos, la frecuencia de livedo reticularis fue de 20%. Esta puede ser una condición pre-APS y precursora de oclusiones cerebrales o periféricas<sup>44,45</sup>. Cuatro artículos documentan pacientes con LES y aPL con oclusiones arteriales en diferentes poblaciones<sup>46,47,48,49</sup>. Analizando 617 casos con LES, 31 tuvieron trombosis arteriales. Según Abu-Shakra y col., 27% de los pacientes con aPL positivos tenían trombosis arteriales; al contrario, solamente el 5% de los pacientes con aPL negativos tenían trombosis arterial. Los pacientes con aPL positivos tienen 5,2 veces mayor riesgo de trombosis arterial. La frecuencia total de trombosis arterial fue significativamente más alta en pacientes con aPL (2,0) que en aquellos sin aPL (<0,05). Hasselaar y col. comunican una serie de 74 pacientes con LUPUS, donde 36 pacientes con historia de complicaciones tromboembólicas presentaron anticoagulante lúpico positivo (67%) y solo 7 de 38 pacientes (18%) con anticoagulante lúpico negativo presentaron eventos trombóticos<sup>50</sup>.

Claudicación de miembros inferiores pueden ocurrir por oclusión de aorta abdominal o de la bifurcación aorta ilíaca<sup>51-52</sup>. También fenómeno de Raynaud o insuficiencia arterial proximal son consecuencia de oclusiones de arco aórtico/subclavia pudiendo progresar a necrosis/amputación de dedos<sup>53,54</sup>.

En conclusión: pensamos que nuestro paciente varón, joven, que se presenta con una isquemia aguda de miembro inferior y luego durante su evolución presenta FAN positivo, linfopenia, proteinuria y anticoagulante lúpico tiene un lupus eritematoso sistémico asociado con aPL; lamentablemente no tuvimos la anatomía patológica de este caso.

Como hemos visto, esta entidad puede presentarse con una isquemia arterial aguda (trombosis) en 4,3% de los pacientes, la incidencia de trombosis venosa o arterial es más alta durante el primer año del diagnóstico y los pacientes con anticuerpos aPL positivos tienen 5,2 veces mayor riesgo de trombosis arterial.

## Bibliografía

1. Kao A, Sabatine J, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:519-527.
2. Doruk Erkan. Lupus and Thrombosis. *The Journal of Rheumatology* 2006;33:1715-1717.
3. Asherson R, Derksen R, Harris N, et al. Large Vessel Occlusion and Gangrene in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Like Disease. A Report of Six Cases. *J Rheumatol* 1986;13:730-747.
4. Zund G, Enzler M, Schimmer R, et al. Differential diagnosis of ischemia of the lower extremities in young adults. *Zentralbl Chir* .1993;118(10):622-627.
5. Heper G, Kose S, Akkoc O, Amasyali B, et al. Two female nonsmoker Buerger's Disease cases with anticardiolipin autoantibodies and a poor prognosis. *Int Heart J* 2005;46:563-569.
6. Marquez M. Enfermedad de Buerger (Tromboangiitis obliterante). En: Lastra V, Cherem J. Vasculitis. *Alfil*, 2006:211-223.
7. Suzuki S, Yamada I, Himero Y. Angiographic finding in Buerger disease. *Int J Cardiol* 1996;54:S189-S195.
8. Fiessinger JN, Schafer M. Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans: the TAO Study. *Lancet* 1990;335:555-248.
9. Hussein EA, Dorri AE. Intra-arterial streptokinase as adjuvant therapy for complicated Buerger's disease: early trials. *Int Surg* 1993;78:54-58.
10. Casella M, Perez A, Cabero L, et al. Buerger's disease and antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1993;52:2474-2478.
11. Maslowski L, McBane R, Alexewicz P, et al. Antiphospholipid antibodies in thromboangiitis obliterans. *Vascular Medicine* 2002;7:259-264.
12. Vasugi Z, Danda D. Systemic Lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies syndrome: a mimic of Buerger disease. *J Postgrad Med* 2006;52:132-133.
13. Heron E, Fiessinger J and Guillevin L. Polyarteritis Nodosa presenting as acute leg ischemia. *J Rheumatol* 2003;30:1344-6.
14. Ball G, Gay R. Vasculitis. En Koopman W. Arthritis and allied conditions 14th ed. Williams & Wilkins. 2001;82:1655-1695.



15. Hasaniya N, Katzen J. Acute compartment syndrome of both lower legs caused by ruptured tibial artery aneurysm in a patient with polyarteritis nodosa: case report and review of the literature. *J Vasc Surg* 1993;18:295-8.
16. Brochot P, Ban R, Eschard JP, et al. Apport de arteriographie des mains dans le diagnostic d' une periarterite noueuse: a propos d une observation. *Rev Med Int* 1991;12:3 S186.
17. Golovine S, Sameer P, Lee L. A case of Polyarteritis Nodosa presenting initially as peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 2008;23(9):1528-1531.
18. Olin JW. Tromboangiitis obliterans (Buerger disease). *N Eng J Med* 2000;343:864-869.
19. Ninomiya T, et al. Symmetric peripheral gangrene as an emerging manifestation of polyarteritis nodosa. *J Rheum* 2007;34:440-441.
20. Koc I, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-410.
21. Muftuoglu A, Yurdakul S, Yazici H, et al. Vascular involvement in Behcet disease-as review of 129 cases. In: Lehner T, Barner CG, eds. Recent advances in Behcet's disease. London: Royal society of Medicine Services International Congress and Symposium series N° 103,1986:255-60.
22. Espinosa G, Franco J. Enfermedad de Behcet. En: Lastra V, Cherem J. Vasculitis. *Alfil*, 2006:201-210.
23. Yazici H, Cicek B, Basaran G, et al. Behcet syndrome with emphasis on clinical genetics and mortality. En: Ansell B, Bacon P, Lie J, eds. The Vasculitides. *Science and practice* 1996;14:199:206.
24. Bobba R, Landolt C, Fortin PR. Thrombosis and inflammation: a question in need of an answer. *J Rheumatol* 2005;32:397-399.
25. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol* 1997;34:171-87.
26. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
27. Roubey R. Antiphospholipid antibody syndrome. In a:Koopman W. Arthritis and allied conditions. 14th. Williams & Wilkins.2001;77:1550.
28. Schmid M, Roverano S, Paira S. Descripción de 159 pacientes con LES: Clínica, laboratorio y evolución. 45°. Congreso Argentino de Reumatología. Abstract N°:121.
29. Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. *Maturitas* 2004;47:259-63.
30. Shah PK. Pathophysiology of coronary thrombosis: Role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:357-68.
31. Dubios E, Arterberry J. Gangrene as a manifestation of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1962;181:366-374.
32. Dubois EL. Lupus Erythematosus. 2nd Ed. Los Angeles: University of Southern California Press.1974:296-305.
33. Cervera R, Piette J, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-1027.
34. Alarcon-Segovia D, Osmundson P. Peripheral vascular syndromes associated with lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1965;62:907-912.
35. Asherson RA, Derksen R, Harris, et al. Arterial occlusions associated with antibodies to cardiolipin. *Arthritis Rheum* 1985;28:S89.
36. Jindal B, Martin M, Gayner A. Gangrene developing alter minor surgery in a patient with undiagnosed systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1983;42:347-349.
37. Hall S, Buettner H, Luthra H. Occlusive vascular disease in Systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:846-850.
38. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, et al. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic Lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:1780-4.
39. Sarabi Z, Chang E, Bobba R, et al. Incidence rates of arterial and venous trombosis alter diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;53:609-612.
40. Cervera R, Khamashta J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10 year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine Baltimore* 2003;82:299-308.
41. Brouwer J, Bijl M, Veeger N, et al. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects,

- alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004;104:143-148.
42. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1343-8.
  43. Sailer T, Vormitag R, et al. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis. *J Rheumatol* 2005;32:462-468.
  44. Asherson R, Cervera R, Klumb E, et al. Amputation of digits or limbs in patients with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 38:124-131.
  45. Asherson R. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PreAPS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndrome. *Autoimm Rev* 2006; 6: 76-80.
  46. Campos L, Kiss M, D'Amico E. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:820-826.
  47. Nojima J, Suehisa E, Akita N, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Br J Haematol* 1997;96:447-450.
  48. Seaman D, Londino A, Kwok CK, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995;96:1040-1045.
  49. Abu-Shakra M, Gladman D, Urowitz MB. Anticardiolipin antibodies in systemic Lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Am J* 1995;99:624-628.
  50. Hasselaar P, Derksen R, Blokzijl. Risk factors for thrombosis in lupus patients. *Annals of the Rheumatic diseases* 1989;48:933-940.
  51. Drew P, Asherson R, Zuk R, et al. Aortic occlusion in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987;46:612-616.
  52. McGree G, Pearce W, Sharma L. Antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis. Case reports and a review of the literature. *Arch Surg* 1992;127:342-346.
  53. Lessof M, Glynn L. The pulseless syndrome. *Lancet* 1959:799-801.
  54. Asherson R, Harris EN, Gharavi AE, et al. Aortic arch syndrome associated with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant: comment on Ferrante paper. *Arthritis Rheum* 594-595.