Manifestaciones no trombóticas del Síndrome Antifosfolipídico

Valoración y manejo clínico

Xavier Fulladosa
Servei de Nefrologia
Unitat Funcional de Malalties Autoimmunes i Sistèmiques
Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet - Barcelona

Bellvitge Hospital Universitari

malalties autoinmunes i sistèmiques
ufmas
unitat funcional

Síndrome Antifosfolipídico – Criterios diagnósticos

Criterios de Saporo modificados (Sydney, 2006)

Criterios clínicos *	**Criterios de laboratorio ***
1. Trombosis vascular (venosa, arterial o vaso pequeño)	1. Anticoagulante lúpico
2. Morbilidad en el embarazo	2. Ac anticardiolipina IgG y/o IgM
• Muerte fetal no explicada ≥ 10 semanas	2. Ac anti-β2 glicoproteina-I IgG y/o IgM
• Prematuridad < 34 semanas por eclampsia o preeclamsia severa, o insuficiencia placentaria	• Valores **medios-altos**… • … en al menos **2 determinaciones**… • … con al menos **3 meses** de diferencia
• ≥ 3 abortos espontáneos consecutivos sin causa aparente < 10 semanas	

* Al menos un Criterio Clínico y un Criterio de Laboratorio

Miyakis S et al. *J Thromb Haemost.* 2006, 4:295

Manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios

- ✓ Trombocitopenia
- ✓ *Livedo reticularis*
- ✓ Enfermedad valvular cardíaca
- ✓ Manifestaciones neurológicas
- ✓ Nefropatía

Table 2. Major Clinical Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome That Are Not Included in the Revised Sapporo Classification Criteria.

Hematologic
Thrombocytopenia
More common: mild (platelet count, 50,000–150,000 per mm^3), asymptomatic
Less common: severe (platelet count, <20,000 per mm^3), with or without thrombotic microangiopathy
Hemolytic anemia
Without schistocytes, suggesting immune-mediated hemolytic anemia
With schistocytes, suggesting thrombotic microangiopathy
Renal
Acute thrombotic microangiopathy
Chronic vaso-occlusive lesions (cortical ischemia or infarction with arteriosclerosis, arteriolosclerosis, arterial fibrous intimal hyperplasia, glomerular ischemia, interstitial fibrosis, tubular thyroidization, tubular atrophy, organized thrombi with or without recanalization, or a combination of such lesions)
Cardiac
Valve vegetations or thickening (valve thickness >3 mm, thickening of the proximal or middle portion of the leaflet, or irregular nodules on the atrial face of the edge of the mitral valve, the vascular face of the aortic valve, or both)
Dermatologic
Livedo reticularis or racemosa
Livedoid vasculopathy (recurrent, painful skin ulcerations)
Neurologic
Cognitive dysfunction (in the absence of stroke)
Subcortical white-matter changes

Miyakis S et al. *J Thromb Haemost.* 2006, 4:295

Ac antifosfolipídicos y síndrome antifosfolipídico

Ac antifosfolipídicos (Ac-aFL)

+ LES

Sdr. Antifosfolipídico primario (SAFp)

- Eventos trombóticos
- Eventos obstétricos

Manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios

- Livedo reticularis
- Trombocitopenia
- Otras manifestaciones Neurológicas
- Valvulopatía
- Nefropatía relacionada
- …

Tratamiento específico

- Anticoagulación
- …

Tratamiento incierto

Ac antifosfolipídicos y síndrome antifosfolipídico

Ac antifosfolipídicos (Ac-aFL)

- ✓ Efecto sobre los endotelios
  - ➢ Lesiones vasculares no inflamatorias, oclusivas – lesiones isquémicas en el órgano afectado
  - ➢ Valvulopatía
- ✓ Efecto sobre determinados grupos celulares
  - ➢ Alteraciones en células neuronales

Trombocitopenia

- ✓ No es un rasgo raro (22-42 %)
- ✓ Habitualmente leve-moderada, bajo riesgo de sangrado
- ✓ Componente autoimmune
  - ➢ Siempre descartar microangiopatía trombótica.

- ✓ Manejo similar a la PTI - Si severa (< 50.000 plaquetas) – glucocorticoides
  - ➢ Si resistencia a glucocorticoides: HCQ, IgIV, inmunosupresores-rituximab, esplenectomía

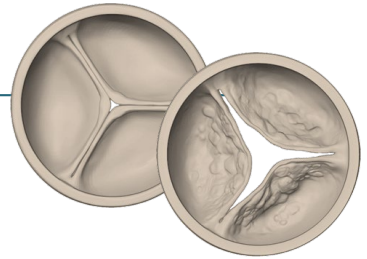
Alteraciones cutáneas

- *Livedo reticularis*
  - ✓ Vasculopatía cutánea – endotelitis y endarteritis obliterante vasos pequeños medianos de la dermis (sin vasculitis)
  - ✓ Prevalencia ≈ 20% (> frecuencia en SAF asociado a LES (36 vs 16% en primaria)

- *Vasculopatía liveloide – úlceras cutáneas*
  - ✓ Fenómeno trombo-oclusivo con afectación de los vasos intradérmicos – formación de úlceras cutáneas, predominio en extremidades inferiores.

➢ Requiere de control estricto de FRCV – Pentoxifilina? – Manejo individualizado con Antiagregación o Anticoagulación en función de la severidad y riesgo trombótico individual

Valvulopatía cardíaca

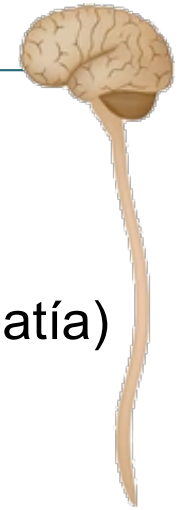


- ✓ Prevalencia de hasta aun 65% en estudios ecocardiográficos
- ✓ Probable participación directa de los Ac-aFL

- ✓ Engrosamiento valvular, con nódulos irregulares – riesgo de disfunción valvular
- ✓ Riesgo de fenómenos embólicos
- ✓ A menudo asociadas a manifestaciones neurológicas

- ✓ Antiagregación - requerimiento de anticoagulación (no para evitar la progresión, sino para riego de embolia) en los de mayor riesgo de embolismo (vegetaciones..)

Manifestaciones neurológicas

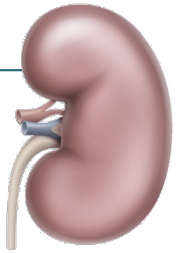


- ✓ Disfunción cognitiva
- ✓ Lesiones multifocales de la substancia blanca (RMN) (sugestivas de vasculopatía)
- ✓ Corea
- ✓ Epilepsia
- ✓ Mielitis

- Patogenia inmunomediada - lesión directa del tejido neuronal por los Ac-aFL (se unen a las neuronas y las células gliales)

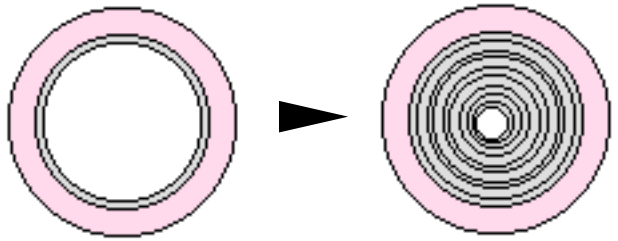
- Tratamiento: ? - no claro beneficio de anticoagulación – posible beneficio de tratamiento inmunosupresor

Nefropatía asociada a Ac-aFL



- ✓ Prevalencia: 2.5-9% - infraestimado
  - A menudo presentación clínica larvada
  - Baja indicación de BR (por riesgo de sangrado [anticoagulación y/o trombocitopenia])

- ✓ Nefropatía vaso-oclusiva de pequeño vaso
  - Participación de los Ac-AFL
  - Participación del complemento
  - Activación de la vía del mTORC a nivel vascular renal



Nefropatía asociada a Ac-aFL

- Aguda – microangiopatía trombótica
  - Trombos de fibrina +/- organizados +/- recanalizados

- Crónica – obliteración fibrosa de arterias y arteriolas
  - Hiperplasia fibrosa de la íntima
  - Arterioesclerosis
  - Atrofia cortical focal

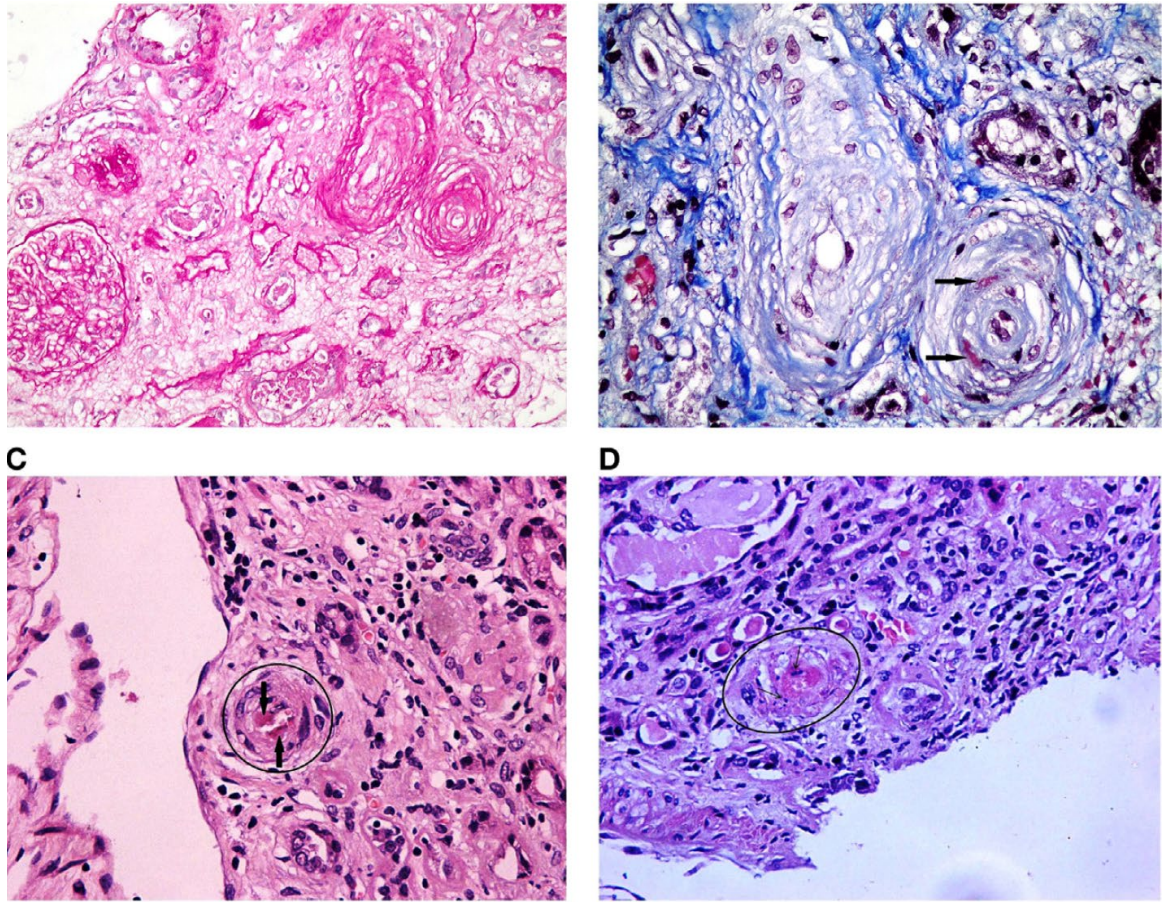
  - Proceso crónico y dinámico con trombos organizados-oclusiones recanalizadas

Nefropatía asociada a Ac-aFL

- ✓ Clínica:
  - ***Aguda*** –
    - Fracaso renal agudo
    - HTA severa – maligna
    - Patrón de microangiopatía trombótica – anemia hemolítica microangiopática
  - ***Crónica*** – Presentación indolente larvada
    - Desarrollo de HTA
    - Insuficiencia renal crónica progresiva
    - Leve-moderada proteinuria (< 1.2 g/d)
    - +/- microhematuria

Nefropatía asociada a Ac-aFL

- ✓ Diagnóstico:
  - **Biopsia renal**
    - Hiperplasia intimal fibrosa
    - Oclusión arterial fibrocelular
    - Atrofia cortical focal y tiroidización tubular
    - Lesiones agudas: microangiopatía trombótica



Tektonidou MG (2018). Front. Immunol. 9:1181

Nefropatía asociada a Ac-aFL

Table 5 Definition of aPL-associated nephropathy (APLN)

aPL-associated nephropathy [66,68] is the coexistence of aPL (Laboratory Criteria for APS) along with the histopathologic detection of:

Thrombotic microangiopathy involving both arterioles and glomerular capillaries *and/or*

One or more of:

- Fibrous intimal hyperplasia involving organized thrombi with or without recanalization
- Fibrous and/or fibrocellular occlusions of arteries and arterioles
- Focal cortical atrophy
- Tubular thyroidization (large zones of atrophic tubules containing eosinophilic casts)

Vasculitis, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, malignant hypertension, and other reasons for chronic renal ischemia are exclusions.

Patients who fulfill Clinical Criteria for APS are excluded from the definition above

If SLE is also present, the above lesions should be distinguished from those associated with lupus nephropathy.

Miyakis S et al. *J Thromb Haemost.* 2006, 4:295

Nefropatía asociada a Ac-aFL

- ✓ Tratamiento:
  - Control de la tensión arterial – **inhibidores del eje RAA**
  - Control de los factores de riesgo cardiovascular – **estatinas**
  - **Antiagregación** – **anticoagulación** si elevado riesgo trombótico
  - …

Tratamiento con anti-CD20

A Pilot Open-Label Phase II Trial of Rituximab for Non-Criteria Manifestations of Antiphospholipid Syndrome

Doruk Erkan,[1] JoAnn Vega,[2] Glendalee Ramón,[2] Elizabeth Kozora,[3] and Michael D. Lockshin[1]

Estudio piloto fase II
N=19, pacientes con Ac-AFL con manifestaciones no-criterio de SAF:

- Trombocitopenia
- Enfermedad valvular cardíaca
- Úlceras cutáneas
- Nefropatía asociada a Ac-AFL
- Disfunción cognitiva

Rituximab 1 g x 2 quincenal

Erkan D et al. *Arthritis Rheum.* 2013, 65:464

Tratamiento con anti-CD20

A Pilot Open-Label Phase II Trial of Rituximab for Non-Criteria Manifestations of Antiphospholipid Syndrome

Doruk Erkan,[1] JoAnn Vega,[2] Glendalee Ramón,[2] Elizabeth Kozora,[3] and Michael D. Lockshin[1]

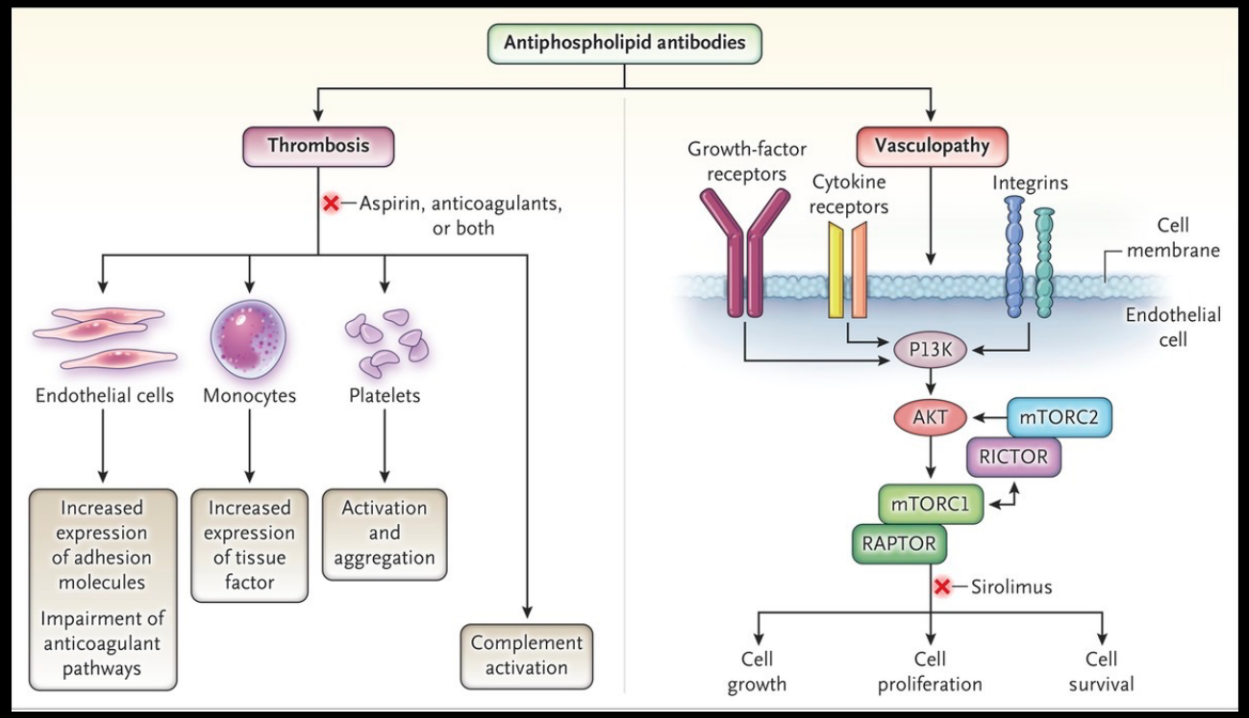
6 meses	N	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	Recurrencia
Trombocitopenia	4	1	1	2	0
Enfermedad valvular cardíaca	3	0	0	3	ND
Úlceras cutáneas	5	3	1	0	1
Nefropatía asociada a Ac-AFL	1	0	1	0	0
Disfunción cognitiva	5	3	1	1	ND

- Aceptable tolerancia - 2 retirada precoz por reacción al fármaco,
- No cambios en el perfil de los Ac-aFL

Erkan D et al. *Arthritis Rheum.* 2013, 65:464

Tratamiento con mTORCi

Pathogenesis of Thrombosis and Vasculopathy in the Antiphospholipid Syndrome.



Eikelboom JW, Weitz JI. N Engl J Med 2014;371:369-371.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Tratamiento con mTORCi

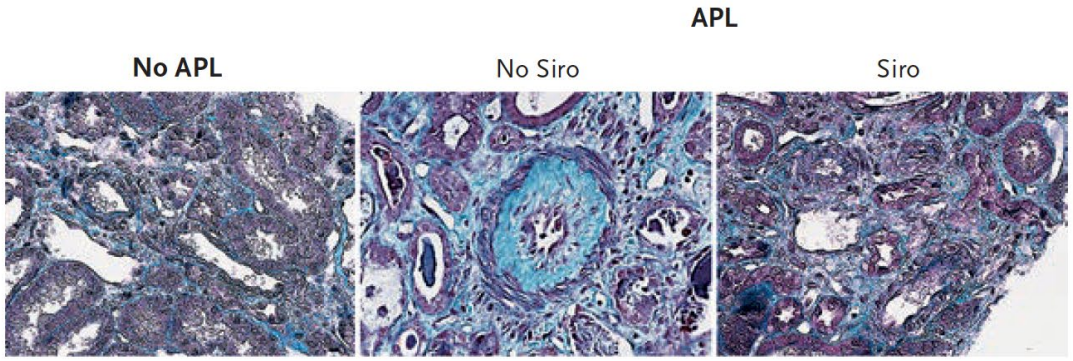
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 24, 2014 VOL. 371 NO. 4

Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome

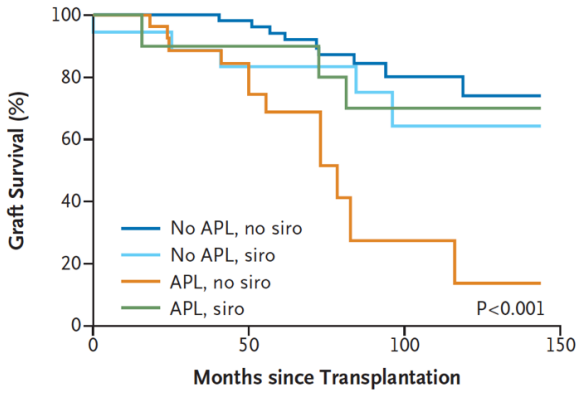
Guillaume Canaud, M.D., Ph.D., Frank Bienaimé, M.D., Ph.D., Fanny Tabarin, M.S., Guillaume Bataillon, M.D., Danielle Seilhean, M.D., Laure-Hélène Noël, M.D., Marie-Agnès Dragon-Durey, M.D., Ph.D., Renaud Snanoudj, M.D., Ph.D., Gérard Friedlander, M.D., Ph.D., Lise Halbwachs-Mecarelli, Ph.D., Christophe Legendre, M.D., and Fabiola Terzi, M.D., Ph.D.

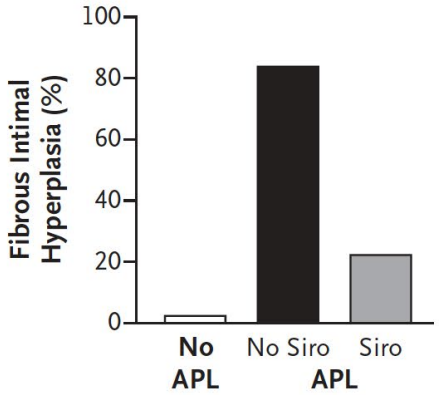
Lesion Development

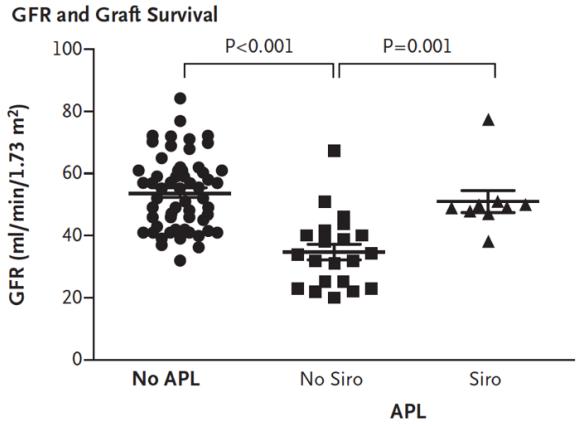


- TR
  N=37 con Ac-aFL
  - 10 con sirolimus
  - 27 sin sirolimus

  N=74 sin Ac-aFL
  - 18 con sirolimus
  - 56 sin sirolimus
- BR de protocolo a 3 y 12 m







Canaud G et al. *New Engl J Med.* 2014, 371:303

Tratamiento con bloqueadores del complemento

- ✓ Ac monoclonal anti C5 – Eculizumab:
  - Casos severos de microangiopatía trombótica

American Journal of Transplantation 2013; 13: 2179–2185
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2013 The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/ajt.12319

Brief Communication

Eculizumab Improves Posttransplant Thrombotic Microangiopathy Due to Antiphospholipid Syndrome Recurrence but Fails to Prevent Chronic Vascular Changes

G. Canaud[1,2,3,*], N. Kamar[4,5,6],

Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

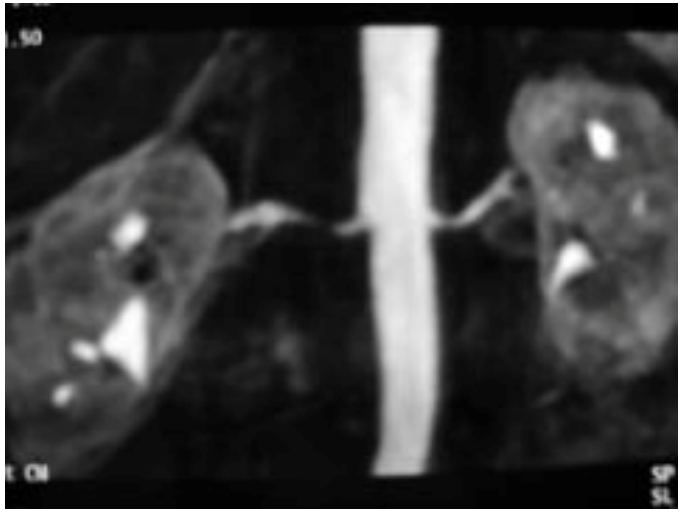
journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature

Nina Kello[1,*], Lara El Khoury[1], Galina Marder, Richard Furie, Ekaterini Zapantis, Diane Lewis Horowitz

Estenosis de arteria renal, en el diagnóstico diferencial

- ✓ HTA agudizada o de nueva aparición
- ✓ Etiología incierta



- ✓ Estudio angioradiológico - Predominio de lesiones en parte proximal-media de arteria renal
- ✓ Angioplastia + stent
- ✓ Anticoagulación – casos esporádicos de buena respuesta.
- ✓ IECA si no bilateral

Take home messages

- Las manifestaciones no trombóticas relacionadas con los Ac-aFL són múltiples y heterogéneas, no incluidas en los criterios de SAF
- Son manifestaciones en la gran mayoría de las cuales predomina la lesión endotelial y vascular crónica, donde los propios Ac-aFL parecen tener una responsabilidad patogénica directa
- Las pautas de tratamiento son poco precisas, de un bajo grado de evidencia, basadas en extrapolaciones de otros escenarios y en recomendaciones de expertos
- Los tratamientos inmunosupresores parecen aportar limitada eficacia (a excepción de la trombocitopenia, lesiones cutáneas y algunas manifestaciones neurológicas)
- El mejor conocimiento patogénico de la lesión debería permitir introducir nuevos tratamientos con dianas terapéuticas más dirigidas

II Simposio Multidisciplinar

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

#multiEAS

Madrid

20-21 enero 2023

NH COLLECTION EUROBUILDING

Gracias