

Síndrome Antifosfolípido Catastrófico (SAFC): presentación de un caso clínico

Dr. Rodrigo Muñoz I.¹

Dr. José Miguel Domínguez R.¹

Dr. Eduardo Wainstein G.²

¹ Becado de Medicina Interna. Hospital Salvador Universidad de Chile.

² Reumatólogo Hospital Salvador. Profesor Asistente de Medicina Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Reumatólogo y Médico Jefe Laboratorio de Inmunología, Clínica Las Condes.

Resumen

Resumen

El síndrome antifosfolípidos (SAFL) es una trombofilia adquirida autoinmune, caracterizada por la ocurrencia de trombosis arteriales y/o venosas y abortos recurrentes. En raras ocasiones este cuadro puede tener una presentación catastrófica, con compromiso de microangiopatía y un curso grave de muy alta mortalidad. La frecuencia de este cuadro es menor al 1% de los SAFL, y cuando ocurre el compromiso de tres órganos se denomina síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC). Presentamos el caso de un paciente que debuta con una insuficiencia renal de rápida progresión, asociado a trombocitopenia y accidentes vasculares, en el cual se demuestra la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Se maneja con plasmaféresis, anticoagulación e inmunosupresión con excelente respuesta. Este caso es de interés por presentar un diagnóstico infrecuente de insuficiencia renal, cuyo manejo oportuno y agresivo puede cambiar el pronóstico sombrío publicado en la literatura.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAFL) es un cuadro autoinmune caracterizado por trombosis vascular arterial y/o venosa y

abortos espontáneos recurrentes asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, tales como anticuerpos anticardiolipinas (aCL), anticoagulante lúpico y/o anticuerpo anti-B2glicoproteína (B2GPI) (1). Menos del 1% de los SAFL evolucionan a una condición con riesgo vital debido a trombosis múltiple e insuficiencia de órganos, el cual es definido como síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) (2).

La patogenia de este cuadro no está bien comprendida, pero involucra la presencia de anticuerpos contra distintas proteínas del plasma (tales como β 2 glicoproteína I, prototrombina, anexina y kininógenos de alto y bajo peso molecular) o micropartículas fosfolípídicas en circulación. La unión de estos anticuerpos a su antígeno presente en plaquetas, monocitos, células tumorales o endotelio puede resultar en activación de ellas e inducir un estado procoagulante, al inducir la expresión de diferentes moléculas de adhesión y promoviendo las trombosis. Además estos anticuerpos pueden interferir con diferentes factores de coagulación (tales como factor V y VIII), causando un aumento de la producción de trombina.

El SAFL clásico se caracteriza por producir trombosis de vasos grandes y medianos

ya sea arteriales o venosos, por el contrario el SAFC afecta la microangiopatía, manifestándose como falla orgánica múltiple. Es desconocido por qué algunos pacientes desarrollan el síndrome clásico y otros el cuadro catastrófico, aunque se han reconocido factores gatillantes (cirugía, infecciones) que desencadenarían el SAFC.

Debido a que el SAFC presenta una mortalidad que bordea el 50% a pesar de tratamiento (3), es importante reconocer el cuadro en forma precoz y realizar una terapia agresiva e intensiva. Por ello consideramos importante presentar este caso que permite reconocer una forma de presentación del SAFC y considerarlo en el diagnóstico diferencial de insuficiencia renal rápidamente progresiva.

CASO CLÍNICO

Hombre de 43 años, cuyo motivo de consulta fue dolor torácico. Tiene antecedentes de alcoholismo crónico detenido hace 7 años, tabaquismo crónico e hipertensión arterial sin control ni tratamiento. Consulta por un cuadro de 10 días de evolución, caracterizado por polimialgias, poliartalgias, hematuria macroscópica con coágulos, hemoptisis y dolor torácico de aumento progresivo.

En el examen físico general se encuentra en buenas condiciones generales, orientado. PA 132/73mmHg, FC 100x regular,

FR 18 x', T° 36,7°C, sin adenopatías, piel sin lesiones.

En el examen físico segmentario destaca **corazón:** RR2T, soplo pansistólico 2/6 en foco mitral, irradiado a axila; **pulmonar:** MP(+) con crepitaciones finas bibasales; **abdominal:** blando, depresible, sensible a la palpación en hipocondrio derecho, no se palpan masas ni visceromegalia; extremidades sin alteraciones; examen neurológico normal.

De los **exámenes de laboratorio** inicial destacan hematocrito 27%, recuento de glóbulos blancos 6000/ml, plaquetas 44800/ml, esquistocitos aislados. BUN/Creat: 49/4,1mg/dl, TP 64%, TTPK 99 seg, LDH 868 u/l. Examen de orina completa: proteínas 300mg/dl, cilindros +++, hematíes 20 por campo, leucocitos 6-10 por campo. Ingresa para estudio de bicitopenia y falla renal.

Ecotomografía abdominal: elementos de nefropatía médica bilateral, discreta hepatomegalia; **ecocardiografía transtorácica:** hipertrofia VI concéntrica, dilatación moderada de cavidades derechas, insuficiencia mitral leve de aspecto reumático, **ecocardiografía transesofágica** muestra ausencia de vegetaciones endocárdicas. Se decide realizar un mielograma el cual muestra hiperplasia eritroblástica.

Evoluciona con cifras tensionales elevadas, hasta 200/120 mmHg, manejándose

con betabloqueadores e hidralazina endovenosa, con buena respuesta presora; sin embargo, al cuarto día de hospitalización presenta agitación psicomotora y compromiso cuali-cuantitativo de conciencia, hasta el sopor superficial, destacando en el examen físico la aparición de desorientación, agitación, hiperreflexia, clonus en las cuatro extremidades y reflejo plantar extensor bilateral. **Fondo de ojo:** hemorragias retinianas múltiples, exudados céreos y hemorrágicos, vasoconstricción retiniana severa y ausencia de edema de papila. Se realiza una **tomografía axial computada de cerebro** la cual revela la presencia de un accidente vascular isquémico frontal izquierdo. Se realiza una punción lumbar cuyo resultado fue: leucocitos 52/ul (86% linfocitos), proteínas 72 mg/dl, glucosa 58 mg/dl, ADA 1 u/l, tinción de Gram y cultivo (-), PCR para Herpes tipo 1 y 2 (-). **El electroencefalograma** fue informado como ondas lentas y poco amplias y ausencia de actividad epiléptica.

EVOLUCIÓN

Se maneja su hipertensión con betabloqueo e inhibidores de la enzima convertidora (IECA) por vía oral con respuesta satisfactoria. Se constata una insuficiencia renal progresiva que requiere hemodiálisis al décimo día de evolución; y falla respiratoria en contexto de congestión

Tabla 1: Evolución de los exámenes de laboratorio desde el ingreso hasta el alta.

	20 Octubre	25 Octubre	30 Octubre	31 Octubre	05 Noviembre	12 Noviembre	05 Noviembre
Hcto%	30	23.8	21	26.40	30.40	24.80	23.60
Plaquetas	37.000	38.000	46.400	39.200	12.500	32.000	104.500
TP %	64	47	45		82	82	
TTPK seg	99	34.5	33.7		49	49.5	
BUN (mg/dl)	57	48	107	89	48	23	37.2
Creat (mg/dl)	3.6	5.2	6.6	5.5	3.2	3	2.99
			Inicio Hemodialisis	Inicio Plasmaferesis	Inicio Heparina		ALTA

pulmonar que requiere intubación orotraqueal, a lo que se asocia una neumonía intrahospitalaria con buena respuesta a tratamiento antibiótico. El compromiso de conciencia no varía. En busca de los diversos diagnósticos diferenciales de una falla renal rápidamente progresiva, se solicitan exámenes inmunológicos, cuyos resultados se detallan:

ANA (IFI) (+) 1/80, ANCA (IFI) (-), anticuerpos anti DNA (IFI en Critidia) (-), anticardiolipinas IgG (+) título moderado (ELISA), IgG anti $\beta 2$ glicoproteína (ELISA) 111.60u/l (rango normal 0-20 u/l), anticoagulante lúpico (+), C3 normal, C4 disminuido. Con estos resultados se diagnostica un síndrome antifosfolípidos catastrófico, y se inicia plasmaféresis diaria por 5 veces con plasma fresco congelado y albúmina 20%. Evoluciona favorablemente, con regresión progresiva del compromiso de conciencia. Tras cuatro sesiones el paciente se encuentra vigil, tranquilo, desorientado, obedece órdenes y se logra extubación sin complicaciones. La falla renal se estabiliza con NU/Creat: 31/3.4mg/dl y se logra suspensión de diálisis el día 21 después de su ingreso. Tras cinco días, se distancian las plasmaféresis cada dos días hasta completar ocho en total. Al décimosexto día de evolución, sexto post inicio de plasmaféresis, se inicia anticoagulación con heparina endovenosa y luego oral con acenocumarol, sin complicaciones. El día 22 de evolución se indica pulso de ciclofosfamida 600mg/m².

En el día 32 después de su ingreso, se encuentra en buenas condiciones generales, orientado, sin requerimientos de hemodiálisis y con tratamiento anticoagulante oral. Exámenes de laboratorio al alta: hematocrito 24%, plaquetas 105.000/ul, creatinina plasmática 2.9mg/dl

COMENTARIO

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) es una entidad rara que representa un 0.8% de los casos de síndrome antifosfolípidos (1). Asherson

en 1992, lo define como “un proceso trombo-oclusivo de grandes y pequeños vasos, que involucra al menos tres órganos, en asociación con elevados niveles de anticardiolipinas (aCL) y/o anticoagulante lúpico (AL)” (2). La edad media de presentación es de 37 años, con una razón de mujeres a varones de 3:1 (2). En un 40% de los casos debutan como un síndrome primario y generalmente se reconoce un factor gatillante, tal como infecciones o trauma. Sin embargo, en un tercio de los pacientes no se logra encontrar algún factor desencadenante, como es el caso de nuestro paciente (2). Este cuadro tiene una alta mortalidad que bordea el 50% (3), de manera que cobra importancia radical el diagnóstico precoz y oportuno acompañado de un tratamiento agresivo. A pesar de que no hay un tratamiento óptimo demostrado, ya que no hay estudios controlados, éste se basa en anticoagulación, plasmaféresis y/o inmunoglobulinas intravenosas, asociadas a tratamiento inmunosupresor, cuyo éxito en algunas series, alcanza alrededor de un 70% de recuperación(4).

El riñón es el principal órgano comprometido 72% (2), debido a microangiopatía de capilares glomerulares y de vasos renales, manifestándose como insuficiencia renal oligúrica progresiva, la que puede conducir a la necesidad urgente de diálisis. La mayoría de los pacientes evolucionan con hipertensión sistémica y a menudo desarrollan hipertensión maligna (3, 5). El examen de orina puede revelar hematuria, proteinuria, cilindros hialinos y granulados, tal como se presenta en nuestro caso.

Además de la insuficiencia renal progresiva que requiere diálisis, nuestro paciente evoluciona con compromiso de conciencia y paresia braquiocrural derecha, los cuales se interpretan como secundarios a infartos cerebrales subcorticales múltiples, observados en el TAC cerebral. Simultáneamente se compromete el sistema pulmonar, no pudiendo dilucidar si se debió a un edema pulmo-

nar agudo o a un síndrome de distress respiratorio del adulto.

La presentación serológica del SAFC se basó en la demostración de aCL, principalmente de IgG, $\beta 2$ GPI y de AL. Además se demostraron títulos bajos de anticuerpos antinucleares, como se describe en la literatura (63%). La sola presencia de ANA no es suficiente para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES). El síndrome antifosfolípido puede ocurrir sin otra enfermedad subyacente, en cuyo caso se denomina síndrome antifosfolípido primario; o en el contexto de otra enfermedad, en cuyo caso se denomina síndrome antifosfolípido secundario. Ya que muchas enfermedades autoinmunes son evolutivas y los criterios diagnósticos son aditivos en el tiempo, no es infrecuente que con el tiempo se constituya una enfermedad de base bien establecida, como por ejemplo un LES. El paciente presentado no tiene criterios suficientes para LES ni otra enfermedad, por lo que lo denominamos síndrome antifosfolípido primario. Otro hecho clínico relevante fue la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, cuya frecuencia reportada en la literatura alcanza un 60 % y un 39%, respectivamente (3).

Recientes reportes se han enfocado en la proteína sérica $\beta 2$ GPI, que in vitro actúa como anticoagulante natural, inhibiendo la vía intrínseca y la agregación plaquetaria inducida por ADP (6). Esta proteína es necesaria para que se produzca la unión de las anticardiolipinas y desencadenar los fenómenos trombóticos (7). La evidencia señala que la presencia de IgG anti $\beta 2$ GPI posee un mayor poder trombótico *per se* que aCL y AL, tanto en SAF primario como en el secundario a LES (8, 9). En nuestro caso se pesquisaros altos niveles de anti $\beta 2$ GPI.

El manejo del SAFC se basa en el tratamiento de sostén de la falla multiorgánica y la terapia de fondo del cuadro autoinmune. Se han intentado diversos tratamientos que incluyen plasmaféresis, gamaglobulina intravenosa, anticoa-

gulantes, inmunosupresores, agentes fibrinolíticos, prostaciclina, danazol, ciclosporina y defibrotide, habitualmente en alguna combinación de las múltiples opciones (10). No hay estudios controlados entre plasmaféresis y gamaglobulina intravenosa, siendo ambas opciones terapéuticas a considerar. La anticoagulación es el pilar del tratamiento y su sola implementación redujo la mortalidad de 75% a 38% en una serie (10). En esta misma serie, el uso de plasmaféresis o gamaglobulina intravenosa no cambió la mortalidad. El tratamiento exitoso con plasmaféresis en el manejo de este cuadro ha hecho incrementar el interés por su utilización. Los fundamentos para su uso son se basan en la reducción de los niveles de anti β 2GPI, remoción de citocinas y mediadores que promueven los efectos trombóticos en el SAFC (11). Además, está descrito que la plasmaféresis está indicada como tratamiento de primera línea en la anemia microangiopática asociado con aCL (12). En nuestro paciente no demostramos una disminución de los niveles de anti β 2GPI post plasmaféresis tal como lo ha reportado Flamholz (13), de manera que faltan más estudios en cuanto a conocer el rol y la cinética de la anti β 2GPI post-tratamiento.

La ciclofosfamida se usó para evitar el rebote de producción de anticuerpos posterior a la plasmaféresis, y el inicio de anticoagulación con heparina fue diferido hasta descartado un infarto hemorrágico cerebral.

La espectacular mejoría de nuestro paciente, objetivado en la recuperación del nivel de conciencia y de la parcial reversibilidad de la fuerza muscular de las extremidades comprometidas, además de la sostenida recuperación de la función renal sin necesidad de terapia de sustitución renal a *posteriori*, nos hace considerar a la

plasmaféresis como un tratamiento a considerar en este cuadro clínico.

CONCLUSIÓN

EL SAFC es una manifestación grave del síndrome antifosfolípidos, con un alta mortalidad, y presentaciones variadas, que requieren una alta sospecha clínica para hacer el diagnóstico, el cual debe ser precoz; y el tratamiento, agresivo, en base a anticoagulación plasmaféresis o gamaglobulina intravenosa e inmunosupresión.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1.000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019.
- 2> Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19 (4):508-12.
- 3> Asherson RA, Cervera R, Piette J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the patogénesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(6):335-77.
- 4> Asherson RA, Cervera R, Piette J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
- 5> Nochy D, Daugas E, Droz D, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:507-18.
- 6> Roubey Ras. Immunology of the phospholipid antibody syndrome. *Arthritis*

Rheum 1996; 39:1444-54.

7> Hanly JG, Manssur M, Jones JV. Requirement of beta 2 glycoprotein 1 as cofactor in the binding for IgM and IgA anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1995; 22:1991-6.

8> Love Ph, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112:682-8.

9> Abinader A, Hanly AJ, Lozada CJ. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with anti-beta2-glycoprotein I IgA. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(1):84-5.

10> Westney GE, Harris NE. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002 Oct; 18(4):805-17

11> Neuwelt CM, Dalkh DI, Linfoot JA. Catastrophic antiphospholipid syndrome : response to repeated plasmapheresis alter three years. *Arthritis Rheum* 1997; 40(8):1534-9.

12> Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, De la Red G et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. In press.

13> Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH, et al. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta(2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apheresis* 1999; 14:171-6.