

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICO CATASTROFICO COMUNICACION DE DOS FORMAS DE PRESENTACION

ALEJANDRO R. GRINBERG¹, PAULA G. HELLER², GABRIEL CORREA³, JUDITH F. SARANO⁴,
FELISA C. MOLINAS², MARIO A. NICASTRO⁵, CLARISA L. ALVAREZ⁶

¹ Servicio de Clínica Médica, ² Laboratorio Hematología Investigación, ³ Laboratorio Hematología Clínica, ⁴ Servicio de Inmunología, ⁵ Servicio de Hematología Clínica y ⁶ Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El síndrome antifosfolipídico (SAFL) se caracteriza por la presencia de abortos espontáneos, trombosis arteriales y venosas, trombocitopenia y el hallazgo de anticuerpos antifosfolipídicos en sangre. En una minoría de los casos tiene un curso rápidamente fatal. Presentamos dos pacientes jóvenes con lupus eritematoso sistémico (LES) y anticuerpos antifosfolipídicos, que desarrollaron un cuadro agudo que rápidamente les provocó la muerte. Si bien el cuadro clínico y de laboratorio fue distinto—en una paciente había predominantemente microtrombosis con anemia hemolítica microangiopática, similar a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), mientras que en la otra se evidenció trombosis de vasos pequeños y medianos, sin hemólisis—, en la autopsia de ambas pacientes se encontraron trombosis en múltiples órganos, configurando el cuadro de SAFL catastrófico. No hay casos descritos de este síndrome desencadenado por neumonía por *Pneumocystis carinii* como se observó en una de nuestras pacientes.

Summary *Catastrophic antiphospholipid syndrome. Two forms of presentation.* Antiphospholipid syndrome is characterized by recurrent fetal loss, arterial and venous thromboses, thrombocytopenia and circulating antiphospholipid antibodies. Few patients have a rapidly progressive, fatal outcome. We report two young patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies who died after a short course of disease. Although clinical and laboratory findings differed in both patients—small vessel thromboses and microangiopathic hemolytic anemia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura predominated in one of the patients while small and medium size vessel thromboses without hemolysis were present in the other case—autopsy revealed widespread visceral thromboses in both of them, features consistent with a diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome. This syndrome has not been reported to occur in association with *Pneumocystis carinii* pneumonia as we describe in one of our patients.

Key words: antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies, thromboses

El síndrome antiphospholipídico (SAFL) consiste en una combinación de eventos trombóticos, ya sea abortos espontáneos o episodios de trombosis arteriales y/o venosas, además de trombocitopenia y elevación de los títulos de anticuerpos antifosfolipídicos en sangre, sea anticuerpos anticardiolipina (ACL) o anticoagulante lúpico (AL)¹. Este síndrome puede ser primario o asociarse a enfermedades autoinmunes². En los últimos años se ha observado que una minoría de estos pacientes presentan clínicamente una forma aguda devastante³. Asherson denominó a esta forma de presentación "síndrome antifosfolipídico catastrófico", caracterizado por eviden-

cia clínica de compromiso de múltiples órganos y evidencia histopatológica de oclusiones vasculares múltiples⁴. Describimos dos pacientes lúpicos que desarrollaron un SAFL catastrófico.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 33 años de sexo femenino con diagnóstico de LES desde 1974 que desarrolló un curso crónico por lo cual fue tratada con prednisona y ciclofosfamida con buena respuesta clínica y de laboratorio. En 1991 se internó por fiebre y psicosis. Desarrolló rápidamente fenómeno de Raynaud, livideces, necrosis digitales, proctorragia, metrorragia, insuficiencia renal aguda, shock y coma. Al ingreso presentaba un hematocrito de 25%; 12.500 leucocitos/ μ l, recuento plaquetario normal, función renal normal, eritrosedimentación de 132 mm, factor anti-núcleo (FAN) positivo, anticuerpos anti-DNA negativo, test de Coombs negativo y niveles de complemento normales. Se detectaron ACL IgG e IgM en títulos elevados: *Binding index* ELISA: 227 (normal: 1.13 \pm 0.21) y 5.9 (normal: 1.02 \pm 0.34) respectiva-

Recibido: 2-VIII-1999

Aceptado: 15-X-1999

Dirección postal: Dr. Alejandro R. Grinberg, Servicio de Clínica Médica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11)4514-8707 E-mail: alejandrogrinberg@yahoo.com.

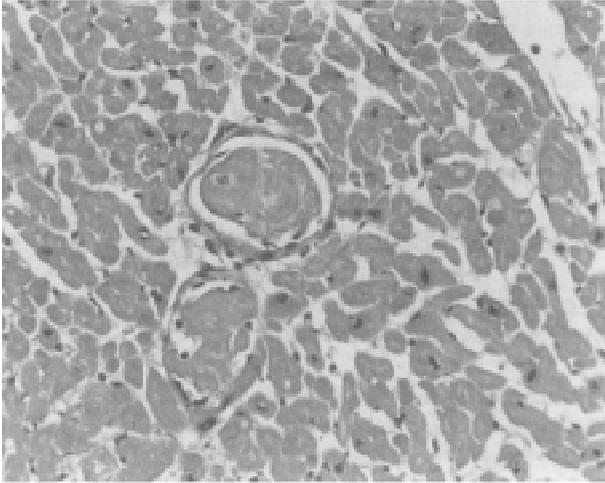


Fig. 1.— Trombosis en capilares miocárdicos.

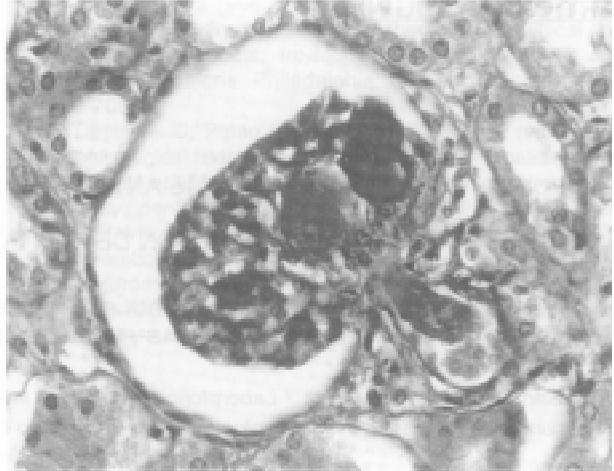


Fig. 2A.— Trombosis en capilares glomerulares.

mente y tenía pruebas para AL y VDRL positivas. El electrocardiograma mostraba ondas Q prominentes en DII, DIII y avF. La radiografía de tórax era normal. Posteriormente la paciente desarrolló plaquetopenia de 4 000/ μ l, insuficiencia renal aguda, LDH de 1 200 UI/l y el examen de sangre periférica demostró numerosos esquistocitos. Los dosajes de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y de Dímeros D fueron negativos. Se realizó una tomografía computada de cerebro que demostró múltiples imágenes hipodensas en ambos hemisferios. La punción lumbar reveló un líquido cefalorraquídeo normal. Una biopsia rectal demostró trombosis de pequeños vasos. Se administró prednisona y ciclofosfamida en pulsos y aspirina. La paciente falleció y en la autopsia se encontró trombosis en la microcirculación, en capilares y arteriolas del cerebro, bazo, miocardio (Figura 1); severa colitis y pancreatitis isquémicas y endocarditis trombótica no bacteriana. Tenía además un carcinoma escamoso de cuello uterino con metástasis pleurales, óseas y hepáticas.

Caso 2

Paciente de 28 años de sexo femenino con antecedentes de lupus eritematoso sistémico desde 1995. En abril de 1998 se internó por actividad lúpica, se trató con prednisona y evolucionó favorablemente. En junio de 1998 se internó por fiebre e insuficiencia respiratoria, constatándose un *distress* respiratorio agudo del adulto, por lo cual inició asistencia respiratoria mecánica. Presentaba acrocianosis, livideces en miembros inferiores y lesiones purpúricas en manos y pies. Tenía hematocrito de 34%; función renal normal; pO_2 , 26 mm Hg; pCO_2 , 22 mm Hg; pH, 7.48; bicarbonato, 21 meq/l; a/A 0.19; PA/ FIO_2 ; 123; LDH; 1097 UI/l; eritrosedimentación, 98 mm; pruebas de coagulación normales y plaquetas en el límite inferior normal, FAN, anti-DNA y anticuerpos anti-Ro positivos, complemento normal y anticuerpos anti-HIV negativos. El dosaje de ACL de isotipo IgG fue positivo débil (Densidad Óptica $> \alpha +3$ DS y $< \alpha +5$ DS normales). El dosaje de anticuerpos anti-B2 glicoproteínas fue negativo. En el frotis periférico no había esquistocitos pero mostraba desviación a la izquierda con aumento de formas en cayado, así como de la granulocitosis y vacuolas citoplasmáticas en polimorfonucleares. La radiografía de tórax mostró infiltrados difusos intersticio-alveolares bilaterales. El electrocardiograma demostró supradesnivel del ST en cara inferior e infradesnivel del ST en la cara anterolateral.



Fig. 2B.— Endocarditis atípica no bacteriana de válvula mitral.

Posteriormente desarrolló neumotórax bilateral espontáneo por lo que se colocaron tubos de drenaje pleural. Se realizó un lavado broncoalveolar y se diagnosticó neumonía por *Pneumocystis carinii*, por lo que recibió trimetoprima-sulfametoxazol. Evolucionó desfavorablemente, se constató plaquetopenia de 16 000/ μ l, el dosaje de PDF fue positivo en títulos bajos (1/20), pero no se detectaron dímeros D, desarrolló shock y falleció. La autopsia reveló múltiples trombosis venosas y arteriales en bazo, pulmón, riñón (Figura 2A), estómago y corazón con endocarditis trombótica no bacteriana en la válvula mitral (Figura 2B). Se hallaron signos anatómicos de LES y una neumonía bilateral por *Pneumocystis carinii*.

Discusión

En los últimos años se observó que los pacientes con SAFL pueden presentarse en una forma devastadora, llamada catastrófica, caracterizada desde el punto de vista clínico por compromiso de múltiples órganos y desde el punto de vista histopatológico por oclusiones vasculares múltiples, que provocan como resultado la muerte de los pacientes³. En 1991 Greisman publicó dos casos de pacientes con vasculopatía oclusiva de pequeños vasos, diseminada, no inflamatoria que tenían diagnóstico de síndrome antifosfolipídico asociado a LES⁵. Asherson fue el primero que en 1992 revisó y analizó esta forma de presentación en 10 pacientes y propuso el término síndrome antifosfolipídico catastrófico⁴. El diagnóstico diferencial de esta entidad con la vasculitis, el síndrome PTT o la coagulación intravascular diseminada (CID) es dificultoso, dado que el cuadro clínico y de laboratorio de estas entidades se superponen⁶. La primera paciente tenía los cinco criterios de PTT: anemia hemolítica microangiopática, púrpura trombocitopénica, manifestaciones neurológicas, fiebre, enfermedad renal y microtrombosis diseminada. Tenía además esquistocitos en el frotis de sangre periférica. De esta manera, fue difícil descartar un síndrome PTT asociado a LES⁷ o a cáncer⁸, enfermedades que la paciente padecía. La ausencia de actividad clínica, de laboratorio e histológica de LES alejó la posibilidad de asociación con esta entidad. Tampoco se encontraron signos histológicos de vasculitis. Con respecto a las neoplasias, la mayoría de los casos reportados de PTT ocurren en pacientes con adenocarcinomas⁸ y excepcionalmente se ha reportado la PTT asociada a carcinoma epidermoide⁹. La CID fue descartada dada la ausencia de PDF y de dímeros D. En esta paciente, los elevados títulos de anticuerpos antifosfolipídicos, sumados a la trombosis en la microcirculación en varios órganos, de rápida evolución, avalan el diagnóstico de SAFL catastrófico⁶. En ausencia de anticuerpos antifosfolipídicos el cuadro hubiera sido indistinguible del PTT clásico. La segunda paciente no tenía criterios de PTT y la CID también fue descartada dado que tenía títulos bajos de PDF y de dímero D y porque tenía compromiso de vasos de mayor calibre. Tampoco se encontraron signos clínicos ni histológicos de actividad lúpica ni de vasculitis. En esta paciente llamaron la atención los títulos bajos de ACL, pero está descrito el consumo de estos anticuerpos durante el curso de los eventos trombóticos¹⁰ e inclusive se ha publicado el síndrome antifosfolipídico en ausencia de anticuerpos anticardiolipina IgG¹¹. Alrededor del 80% de los pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico tienen compromiso renal, que por frecuencia es el órgano más comprometido y usualmente se acompaña de hipertensión arterial. Desde el punto de vista histopatológico pre-

sentan, al igual que estas dos pacientes, una microangiopatía trombótica³. El pulmón es el segundo órgano más frecuentemente comprometido (66%), se han descrito pacientes con múltiples émbolos pulmonares³ y pacientes con trastorno respiratorio agudo del adulto¹², asociados al síndrome antifosfolipídico catastrófico. La segunda paciente tuvo trombosis en la vasculatura pulmonar, sin embargo el trastorno respiratorio agudo del adulto podría justificarse por la neumonía por *Pneumocystis carinii* que padeció. En la revisión de 50 pacientes con AFL catastrófico, el 22% tenía una causa desencadenante como infección, drogas, cirugía, postparto y/o suspensión del tratamiento anticoagulante o antiagregante³. No hay casos descritos de neumonía por *Pneumocystis carinii* como causa desencadenante como podría ser el cuadro de la segunda paciente. El 56% de los pacientes tenían compromiso del sistema nervioso central; en la mayoría de los casos se evidenciaron microtrombos en el cerebro³, como se observó en la primer paciente. El 38% tenía compromiso del tracto gastrointestinal; la primer paciente tenía trombosis mesentérica y pancreática y solamente hay referencia de 6 pacientes descritos con trombosis pancreática³. El compromiso cardíaco se describió en un 50% de los pacientes; la mayoría tenía múltiples microtrombos miocárdicos en la autopsia³ al igual que nuestras dos pacientes. Además en la autopsia de ambas se evidenciaron lesiones valvulares cardíacas, descritas en el 32% de los pacientes con SAFL, porcentaje significativamente mayor que en pacientes con LES sin SAFL³. La rapidez y la gravedad de la evolución de estas dos pacientes no permitieron realizar el diagnóstico de su enfermedad en vida. Nosotros concluimos que estas dos pacientes lúpicas desarrollaron una complicación poco habitual, el SAFL catastrófico. Esta entidad debe ser tenida en cuenta en enfermos con anticuerpos antifosfolipídicos, que sin evidencias de actividad lúpica o CID presenten trombosis en la microcirculación de rápida evolución, asociada a signos de disfunción multiorgánica, o en aquellos pacientes que desarrollen un síndrome similar a la PTT.

Bibliografía

1. Hughes GVR. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 285-6.
2. Asherson RA, Piette JC, Cervera R. Primary, secondary, catastrophic and other variants of the antiphospholipid syndrome. In: RA Asherson et al (eds). The antiphospholipid syndrome. Boca Raton Fla.; CRC Press, 1996; p 249-57.
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Medicine* 1998; 77: 195-207.
4. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.
5. Greisman SG, Thayparan RS, Godwin TA, et al. Occlusive

- vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association anticardiolipin antibodies. *Arch Intern Med* 1991; 151: 389-92.
6. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: A common link? *Lupus* 1992; 1: 199-203.
 7. Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, et al. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 1-19.
 8. Gordon LI, Kwaan HC. Cancer and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997; 34: 140-7.
 9. Tapp E, Ralston A: Thrombotic microangiopathy associated with squamous carcinoma. *Br Med J* 1969; 4: 209-10.
 10. Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Fall in antiphospholipid antibody at time of thromboocclusive episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 614-617.
 11. Kennedy M, Jackson J, Khan I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence of IgG anticardiolipin antibodies. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 389-92.
 12. Ghosh S, Walters HD, Joist JH, et al. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1406-8.

Es vulgarísima verdad que, en grado variable, el afán de aprobación y aplauso mueve a todos los hombres, y preferentemente a los dotados de gran corazón y peregrino entendimiento. Empero cada cual busca la gloria por distinto camino: uno marcha por el de las armas, tan celebrado por Cervantes en su Quijote, y aspira a acrecentar la grandeza política de su país; otros van por el del arte, ansiando el fácil aplauso de las muchedumbres, que comprenden mucho mejor la belleza que la verdad; y unos pocos solamente en cada país, y singularmente en los más civilizados, siguen el de la investigación científica, el sólo derrotero que puede conducirnos a una explicación racional y positiva del hombre y de la naturaleza que le rodea. Tengo para mí que esta aspiración es una de las más dignas y loables que el hombre puede perseguir, porque acaso más que ninguna otra se halla impregnada con el perfume del amor y de la caridad universales.

Santiago Ramón y Caja (1852-1934)

Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad. 7ª edición, Madrid, 1935, p 74