



## CASOS CLÍNICOS

# *Síndrome antifosfolípido primario diagnosticado en hemodiálisis*

M. P. Martínez Rubio, R. Moreno López, M. Lama y F. Sánchez Bielsa

Servicio de Nefrología. Hospital San Juan de Dios de Zaragoza.

### RESUMEN

*Presentamos el caso de un paciente de 30 años diagnosticado de síndrome antifosfolípido primario a los 6 meses del inicio de tratamiento con hemodiálisis periódica. El paciente, que tenía una historia clínica de trombosis vasculares previas, presentaba problemas trombóticos frecuentes en la fístula arteriovenosa realizada con acceso vascular para hemodiálisis. El hallazgo de oclusión de la arteria mesentérica superior y del tronco celíaco nos condujo al diagnóstico clínico, que se confirmó con la presencia en plasma de un tipo patológico de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina. Se inició tratamiento con anticoagulación oral mediante dicumarínicos. Desde entonces no han existido más eventos trombóticos, si bien el período de observación es corto todavía.*

Palabras clave: **Síndrome antifosfolípido. Hemodiálisis.**

### PRIMARY ANTIPHOSPOLIPIC ANTIBODY SYNDROME DIAGNOSED IN HAEMODIALYSIS

### SUMMARY

*We present the next case: male, 30 years old, primary APLA syndrome diagnosed after 6 months of treatment with recurrent haemodialysis. The patient, who had a history of vascular thrombosis, presented with thrombotic problems in his arteriovenous fistula made as vascular access for hemodialysis. The discovery of celiac trunk and superior mesenteric artery occlusions led us to the clinical diagnosis, which was confirmed by presence of a pathological type of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in plasma. We started treatment with oral anticoagulation, warfarin therapy. Since then there have been no more thrombotic events, though the period under observation is still short.*

Key words: **Antiphospholipid antibody syndrome. Hemodialysis.**

Recibido: 27-IX-2000.

En versión definitiva: 18-VI-2001.

Aceptado: 20-VI-2001.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>a</sup> Pilar Martínez Rubio

Servicio de Nefrología

Hospital San Juan de Dios

Paseo de Colón, 14

50006 Zaragoza

## INTRODUCCIÓN

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (APL) asociada a fenómenos trombóticos fue descrita en 1983 por el grupo de Hughes en enfermos con lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>1-3</sup>. El síndrome antifosfolípido (SA) como entidad propia se definiría un poco después por Asherson<sup>4</sup>. Su diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos antifosfolípido (APL) asociado a uno de los siguientes criterios clínicos: trombosis arterial y/o venosa, abortos y/o muertes fetales de repetición y trombocitopenia. En la actualidad se conocen muchas otras entidades asociadas a la presencia de APL como queda reflejado en la tabla I: infecciones agudas (fundamentalmente víricas) y crónicas, neoplasias, determinados fármacos, etc.<sup>5</sup> Cuando no se identifica ninguna enfermedad subyacente, lo diagnosticamos de primario (SAP).

Tanto la forma de presentación como el curso clínico del SA son muy variadas, en dependencia de los vasos afectados. Destaca por su frecuencia la trombosis venosa de las EEII, y la trombosis arterial de arterias cerebrales, coronarias y arterias periféricas. Como ejemplo de microangiopatía trombótica destaca la renal<sup>6</sup> y la suprarrenal<sup>7</sup>.

Los APL son inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) dirigidos contra fosfolípidos de la membrana celular. El término engloba al anticoagulante lúpico y a los anticuerpos frente a otros fosfolípidos aniónicos, como la cardiolipina, ácido fosfatídico, fostatidilserina, fostatidilinositol y otros. En la práctica clínica, se determina el anticoagulante lúpico mediante estudios de coagulación y el anticuerpo anticardiolipina mediante ELISA. Existen varias teorías explicativas acerca del mecanismo de acción de los APL: inhibición de la producción de prostaciclina en las células endoteliales<sup>8</sup>, actuación a través del cofactor beta-2 glicoproteína (también llamada apoproteína H, que tiene propiedades anticoagulantes)<sup>9</sup>, inhibición de la agregación inducida por el PAF<sup>10</sup>, etc. No obstante, el papel exac-

to en la trombogénesis (sobre las plaquetas, las células endoteliales o sobre la cascada de la coagulación) dista mucho de ser totalmente entendido.

Presentamos un caso de SAP diagnosticado a los 6 meses del inicio de tratamiento con hemodiálisis tras la confirmación de una sospecha clínica inicial en relación con fenómenos trombóticos de la fístula. Su importancia radica en que el conocimiento de este síndrome puede llevarnos a considerar su diagnóstico y tratamiento en pacientes en diálisis con problemas trombóticos en accesos vasculares.

## CASO CLÍNICO

Varón de 30 años, en hemodiálisis desde hace 10 meses, conocido por nosotros desde hace 9 meses. Entre sus antecedentes destacaban: insuficiencia renal terminal secundaria hialinosis segmentaria y focal (biopsia renal tres años antes, con características ya de cronicidad); infarto agudo de miocardio a los 29 años (estenosis de arteria interventricular anterior con colocación de stent), tromboflebitis en extremidad inferior izquierda hace 12 meses.

En el momento en que nosotros conocimos al enfermo presentaba un buen estado general, con HTA bien controlada en triple terapia. No refería ningún episodio trombótico reciente. Desde el inicio de la terapia sustitutiva renal el paciente presentó múltiples problemas en el acceso vascular para hemodiálisis, con fenómenos trombóticos parciales en la fístula arteriovenosa y coágulos frecuentes en el dializador, con la consiguiente inadecuada dosis de diálisis (KtV entre 0,8 y 0,9). En la analítica, existía normalidad de parámetros lipídicos y hepáticos. En el hemograma: Hto 26,6%; Hb 9,9 g/dL; leucocitos: 5.700/microL, recuento y fórmula normales; plaquetas: 158.000/microL.

Dados los antecedentes vasculares, y a pesar de nos presentar otro factor de riesgo que la hipertensión (no era dislipémico ni fumador), se solicitó una arteriografía abdominal previa e inclusión en lista de espera de trasplante renal. El resultado de ésta informó de oclusión del origen del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior (permeables desde mesentérica inferior a través de marcada arcada de Riolo y gastroduodenal). A pesar del gran calibre de los vasos citados, el paciente no refería síntomas en este sentido. Con la sospecha de existencia de un SA se solicitaron anticuerpos antifosfolípido. El resultado de éstos fue positivo, tanto el anticoagulante lúpico (tiempo veneno víbora Russel 3,7 minutos, rango 0,20-1,20) como el anticuerpo anticardiolipina IgG (70,45 UF/mL, rango 2,00-20,00). En el estudio de coagulación el TTPA era de 43 sg. El paciente no presentaba lesiones cutáneas ni mucosas, patología

**Tabla I.** Patologías asociadas a la presencia de APL

- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis reumatoide.
- Otras enfermedades autoinmunes: Sjögren, dermatomiositis, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmune.
- Fármacos: isonizida, fenitoína, procainamida, hidralacina, penicilina, quinidina, metildopa.
- Infecciones: virus diversos, TBC, lepra, lúes, SIDA.
- Neoplasias: mieloma múltiple, paraproteinemias, Hodgkin, carcinomas.
- Tratamiento con hemodiálisis.
- Individuos aparentemente sanos (SAP).

articular, serositis, afectación valvular cardíaca, clínica neurológica ni otros síntomas sugestivos de afectación lúpica o de otra enfermedad sistémica. No relataba ingesta de fármacos relacionados con el SA. Los anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-DNA fueron negativos. Con todo ello, el enfermo fue diagnosticado de síndrome antifosfolípido primario. Se inició anticoagulación oral con dicumarínicos manteniendo un INR superior a 2,8.

La evolución desde entonces ha sido en general buena. La fístula arteriovenosa, que al inicio de tratamiento con dicumarínicos presentaba un grado importante de trombosis parcial, se trombosó por completo, por lo que fue precisa la realización de una nueva, que actualmente funciona correctamente, con una recirculación de 3%. Para la anticoagulación en hemodiálisis utilizamos heparina de bajo peso molecular a dosis de 6.000 UU iv prediálisis de enoxaparina sódica (el peso seco del paciente es de 82 kg). Desde que se inició tratamiento anticoagulante no se han producido nuevos fenómenos de trombosis del capilar o de las líneas el circuito de hemodiálisis. Los parámetros de hemodiálisis han mejorado sustancialmente. De un Kt/V de 0,9 previo a la anticoagulación se pasó a un KtV de 1,2-1,4, parámetros en los que se mueve en la actualidad.

## DISCUSIÓN

En los últimos años varios estudios comparativos han demostrado una mayor presencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes urémicos con respecto a la población normal<sup>11,12</sup>, y sobre todo, en pacientes en hemodiálisis<sup>10,11,13,14</sup>. En un reciente revisión<sup>13</sup> la prevalencia de APL en pacientes en hemodiálisis es del 31%. No es conocido a qué se debe este incremento en este grupo de enfermos y tampoco su relevancia clínica exacta, pero sí se han visto implicados los APL en los fenómenos trombóticos de estos pacientes, fundamentalmente en lo que se refiere a la trombosis del acceso vascular<sup>13,15</sup>. Un punto importante de reflexión es el trasplante renal, situación que espera actualmente nuestro paciente. La presencia de APL en pacientes trasplantados (estimada en un 28,1% en una reciente publicación<sup>16</sup>), condiciona un mayor número de episodios trombóticos, tanto arteriales como venosos, en el postrasplante y en un elevado porcentaje de casos cursa con trombosis de la arteria del injerto<sup>17-19</sup>.

El enfermo que presentamos cumplía criterios de SA por trombosis arteriales (interventricular anterior, mesentérica superior y tronco celíaco) y venosas (tromboflebitis en extremidad inferior izquierda), con positividad de pruebas analíticas tanto anticoagulante lúpico

como anticardiolipina. Sus antecedentes trombóticos desde hace más de 1 año, nos hicieron sospechar la existencia de un SA previo a la entrada del paciente en hemodiálisis, y no asociado a ella. La trombosis de las arterias mesentéricas, a pesar de su rareza, ha sido citada también por otros autores<sup>20</sup>. Lo sorprendente del caso es el curso asintomático de dos arterias de tan grueso calibre (suplidas, según mostró el estudio angiográfico desde mesentérica inferior por una marcada arcada de Riolo y por gastroduodenal). Fue como consecuencia de las trombosis repetidas del acceso vascular y el hallazgo de la oclusión de las arterias abdominales citadas cuando se sospechó el síndrome. El paciente no cumplía criterios de lupus ni del resto de patologías citadas asociadas a los APL (en las que, por otra parte, no está tan demostrada la asociación a fenómenos trombóticos)<sup>21</sup>, por lo que consideramos que estábamos ante un SA primario.

La afectación renal del SAP no tiene un patrón definido, pudiendo ser de vasos de gran tamaño o bien cursar con microangiopatía<sup>22,23</sup>. En el caso que nos ocupa el estudio anatomopatológico del enfermo presentaba una hialinosis segmentaria y focal, pero la biopsia presentaba signos de cronicidad, por lo que desconocemos hasta qué punto la histología pudo ser el resultado de una afectación vascular en relación con el SAP o bien tratarse de una entidad clínica aparte.

La progresión de la enfermedad en nuestro enfermo, que podemos calificar de «moderada» es una de las múltiples formas de curso de la misma. Hay casos de evolución fulminante, que cursan con oclusiones vasculares multisistémicas (riñón, corazón, cerebro y piel) y coincidentes en el tiempo, con un pronóstico irreversible en muy poco tiempo<sup>24-26</sup>. Es lo que se ha denominado SAP «catastrófico».

El tratamiento óptimo de estos pacientes no está bien definido y evidentemente estará supeditado a la clínica. Las opciones van desde anticoagulación y plasmaféresis en el caso de SAP «catastrófico»<sup>25</sup>, pasando por la antiagregación e incluso la abstención terapéutica si simplemente se trata de hallazgo de laboratorio de APL sin criterios de SA. No obstante, está en entredicho el que la abstención terapéutica sea una opción adecuada<sup>27</sup>. En los casos de presencia de APL con clínica de trombosis arteriales o venosas sería indicación de anticoagulación (heparina de bajo peso molecular más antiagregante o bien dicumarínicos)<sup>13,27</sup>.

Desde que decidimos el inicio de anticoagulación oral en nuestro paciente, con buena tolerancia por su parte, no ha existido ningún nuevo episodio trombótico. En este punto hemos de destacar el posible efecto enmascarador que la presencia de AL puede suponer para determinar el *International Normalized Ratio* (INR), que ha de ser más elevado que en otras entidades. A pesar del breve período de observación,

sí que es reseñable la ausencia de eventos trombóticos durante estos meses, al margen de la no apreciable mejoría de los parámetros de hemodiálisis. Consideramos actualmente que es preciso mantener la anticoagulación de forma prolongada.

En la literatura existen otros casos publicados con afectación de vasos de grueso calibre de pacientes en hemodiálisis en el contexto de SA<sup>28,29</sup> o bien como forma de debut de SAP «catastrófico»<sup>26</sup>. Sin embargo, es el primer caso de SA publicado con afectación de arterias de ese calibre cuyo diagnóstico se realiza una vez iniciada diálisis. La lenta evolución clínica del mismo y la sorprendentemente asintomática oclusión de las arterias abdominales no hicieron sospechar el cuadro anteriormente. Con ello pretendemos hacer una llamada de atención para tener presente tanto la asociación de APL a la hemodiálisis, como la más remota posibilidad de hallarnos ante un SAP. Si bien hay autores que recomiendan la investigación de su presencia en pacientes jóvenes con afectación vascular oclusiva (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, hipertensión vasculorrenal, etc.), los nefrólogos tenemos que plantearnos la búsqueda de estos anticuerpos además en los pacientes con episodios trombóticos del acceso vascular. Sería necesaria la realización de estudios multicéntricos para conocer la incidencia y establecer las normas terapéuticas a seguir en estos casos, tanto en hemodiálisis como en el trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes GVR: Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 287: 1088-1089, 1983.
2. Boey HL, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GRV: Thrombosis in systemic lupus erythematosus; striking association with the presence of circulating «lupus anticoagulant». *Br Med J* 287: 1021-1023, 1983.
3. Hughes GVR, Harris EN, Ghavari AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 13: 486-489, 1986.
4. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHWM, Machin SJ, Baquintero J y cols.: The primary antiphospholipid syndrome: mayor clinical and serological features. *Medicine* (Baltimore) 68: 366-374, 1989.
5. Love PE, Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 112: 682-698, 1990.
6. Hughson MD, Nadasdy T, McCarty GA, Sholer C, Min KW, Silva F: Renal thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Kidney Dis* 20: 150-158, 1992.
7. Levy EN, Ramsey-Goldman R, Kahl LE: Adrenal insufficiency in two women with anticardiolipin antibodies. Cause and effect? *Arthritis Rheum* 33: 1842-1846, 1990.
8. Watson KV, Schorer AE: Lupus anticoagulant inhibition of *in vitro* prostacyclin release is associated with a thrombosis-prone subset of patients. *Am J Med* 90: 47-53, 1991.
9. Exner T: Some recent developments with lupus anticoagulants. *Blood Coag Fibrinol* 5: 281-289, 1994.
10. Antonopoulou S, Demopoulos CA, Iatrou C: Blood cardiolipin in haemodialysis patients. Its implication in the biological action of plaquelet-activating factor. *Int J Biochem Cell Biol* 28: 43-51, 1996.
11. García Martín F, De Arriba G, Carrascosa T, Moldenhauer F, Martín-Escobar E, Val J, Saiz F: Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 6: 543-547, 1991.
12. Grönhagen-riska C, Teppo AM, Helanterä A, Honkanen E, Julkunen H: Raised concentrations of antibodies to cardiolipin in patients receiving dialysis. *Br Med J* 300: 1696-1697, 1990.
13. Brunet P, Aillaud MF, San Marco M, Philip-Joet C, Dussol B, Bernard D, Juhan-Vague I, Berland Y: Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 48: 794-800, 1995.
14. Quereda C, Pardo A, Lamas S, Orofino L, García-Avelló A, Marcén R, Teruel JL, Ortuño J: Lupus-like *in vitro* anticoagulant activity in end-stage renal disease. *Nephron* 49: 39-44, 1988.
15. Prieto LN, Suki WN: Frequent hemodialysis graft thrombosis: association with antiphospholipid antibodies. *Am J Kidney Dis* 23: 587-590, 1994.
16. Ducloux D, Pellet E, Fournier V, Rebibou JM, Bresson-Vautrin C, Racadot E, Fellmann D, Chalopin JM: Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation* 67: 90-93, 1999.
17. Vaidya S, Wang CC, Gugliuzza C, Fish JC: Relative risk of posttransplant renal thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Clin Transplant* 12: 439-44, 1998.
18. Knight RJ, Shanzer H, Rand JH, Burrows L: Renal allograft thrombosis associated with the antiphospholipid syndrome. *Transplantation* 60: 614-5, 1995.
19. Mondragón-Ramírez G, Bochicchio T, García-Torres R, Amigo MC, Martínez-Lavin M, Reyes P, Herrera-Acosta J: Recurrent renal thrombotic angiopathy after kidney transplantation in two patients with primary antiphospholipid syndrome. *Clin Transplant* 8: 93-6, 1994.
20. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Harris EN, Ghavari AE, Hughes GR: Multiple venous arterial thrombosis associated with lupus anticoagulant and antibodies to cardiolipin in the absence of SLE. *Rheumatol Int* 5: 91-93, 1985.
21. Martínez Brotons: Síndrome del anticuerpo antifosfolípido y trombosis. *Rev Clin Esp* 194 (M2) 417-425, 1994.
22. Amigo MC, García-Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19: 1181-1185, 1992.
23. Mandreoli M, Zucchelli P: Renal vascular disease in patients with primary antiphospholipid antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1277-1280, 1993.
24. Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid syndrome with multiorgan arterial and venous thromboses. *J Rheumatol* 19: 508-512, 1992.
25. Pérez RE, McCledon JR, Lie JT: Primary antiphospholipid syndrome with multiorgan arterial and venous thrombosis. *J Rheumatol* 19: 1289-1292, 1992.
26. Arenas MD, Rivera F, Albero MD, Torralba J, Franco A, Marco P, Olivares J: Síndrome antifosfolípido primario devastador e insuficiencia renal aguda. *Nefrología* 15: 375-378, 1995.
27. Hughes RV: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 342: 341-344, 1993.
28. Ishida H, Konno K, Komatsuda T, Hamashima Y, Masamune O: Portal vein thrombosis associated with antiphospholipid syndrome: a case report. *AADE ED J* 8: 39-42, 1998.
29. Kaplan B, Cooper J, Lager D, Abecassis M: Hepatic infarction in a hemodialysis patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 26: 785-787, 1995.