



Síndrome antifosfolipídico catastrófico en el puerperio inmediato

P. Ortiz*, A. Castro**, M. Vallés***, E. Coll***, M. Casas**** y J. M. Mauri***

*Servicio de Medicina Intensiva. **Servicio de Medicina Interna. ***Servicio de Nefrología. ****Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Doctor Josep Trueta.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente con síndrome antifosfolipídico primario conocido que se diagnosticó de preeclampsia grave en el segundo trimestre de embarazo. Se practicó cesárea urgente de parto gemelar por hipertensión arterial y oliguria. En el puerperio inmediato se observaron trombocitopenia e hipertensión. En la evolución posterior se diagnosticó un fracaso renal agudo con aparición de focalidad neurológica y afectación severa de la válvula aórtica. También se diagnosticó una anemia de tipo hemolítico. La histología renal mostró la existencia de microangiopatía trombótica. La paciente había iniciado tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular por clínica neurológica a las 21 semanas de embarazo. El tratamiento con aspirina y heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes y corticoides sistémicos se hizo desde el puerperio inmediato y posteriormente se añadió plasma fresco congelado. La respuesta al tratamiento fue buena, presentando hipertensión arterial, valvulopatía aórtica con normalización de la función renal al año de evolución.

Palabras clave: **Síndrome antifosfolipídico catastrófico. Preeclampsia. Puerperio. Fracaso renal agudo. Microangiopatía trombótica.**

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN THE IMMEDIATE PUERPERIUM

SUMMARY

We describe a female previously diagnosed of primary antiphospholipid antibody syndrome who presented a preclampsia in the second pregnancy. An urgent caesaria was made because of a worsening high blood pressure and oliguria. In the immediated puerperium she showed low platelets and persistent high blood pressure. Afterwards acute renal failure and neurological signs with a severe aortic valvulopathy were diagnosed. An haemolytic anemia was also detected. Definitive diagnosis was made by kidney biopsy with the result of a thrombotic microangiopathy. Treatment with low weight heparin and aspirin and systemic corticosteroids was started in the immediated puerperium and fresh frozen plasma was then added with a good response to treatment. Actually she is still with high blood pressure, aortic valvulopathy. Renal function is normal one year later.

Key words: **Catastrophic antiphospholipid syndrome. Preclampsia. Puerperium. Acute renal failure. Thrombotic microangiopathy.**

Recibido: 20-I-03.

En versión definitiva: 15-VII-03

Aceptado: 15-VII-2003.

Correspondencia: Dr. J. M. Mauri
Servicio de Nefrología
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta
Avda. de Francia, s/n.
17007 Girona
E-mail: ballujera@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolipídico catastrófico (SAF catastrófico) es una entidad ya descrita por Ansherson en 1992 como una complicación poco frecuente del Síndrome Antifosfolipídico Primario (SAP)¹. El diagnóstico de SAP se basa en unos criterios clínicos que son la presencia de trombosis vasculares (arteriales o venosas) y complicaciones del embarazo (pérdidas fetales frecuentes o partos prematuros). Los criterios analíticos consisten en la determinación anticuerpos anticardiolipina (aCL), detectados por inmunoensayo, o anticuerpos anticoagulante lúpico (LA), detectados por test de coagulación². Se debe cumplir uno de los dos criterios clínicos y uno de los dos criterios de laboratorio para hacer el diagnóstico definitivo³. El SAF catastrófico es típicamente una enfermedad de pequeño vaso no tan claramente definida, en donde existe una microangiopatía trombótica de múltiples órganos de forma simultánea¹. La clínica depende de la localización de las trombosis, siendo lo más frecuente la afección renal. En la mayoría de los casos con clínica renal existe una asociación con hipertensión arterial, generalmente maligna⁴. Otras manifestaciones comunes son el distress respiratorio del adulto, la afección del sistema nervioso central y la cardiovascular^{4,5}. Este síndrome se asocia a una mortalidad de hasta un 50% generalmente debida a causa cardíaca^{4,5}. Se han postulado como desencadenantes más frecuentes de esta patología las infecciones, los traumatismos o los tumores⁵⁻⁷. El embarazo y el puerperio son también factores predisponentes del síndrome antifosfolipídico catastrófico, debido a que en ambos se producen importantes cambios en el perfil hormonal habitual. Durante el puerperio este síndrome se puede ver facilitado por la liberación de factores procoagulantes para la recuperación del lecho placentario⁴. Presentamos el caso de una paciente que en el periparto debuta con un síndrome antifosfolipídico catastrófico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años con antecedentes familiares de 4 abortos en su madre. Antecedentes personales de asma en la infancia, taquicardia paroxística supraventricular y migrañas. Historia obstétrica de aborto a los 5 meses de embarazo nueve años antes, encontrándose infartos placentarios. Se detectaron anticuerpos anticardiolipina y alargamiento del tiempo de cefalina (TTPA: 49,8 seg) en las pruebas analíticas de entonces, sin hacerse otros estudios, controles o tratamiento posteriormente.

La paciente queda embarazada de gemelos encontrándose a las diez semanas de gestación títulos altos de anticuerpos anticardiolipina, con valores de IgG-aCL > 120 GPL e IgM-aCL: 24,6 MPL y anticoagulante lúpico positivo por lo que se inició tratamiento con aspirina. A las veinte semanas de gestación aparecieron edemas en extremidades inferiores. Se detectaron anticuerpos antinucleares a títulos de 1/320 y 1/640 con anticuerpos anti DNA antiRo y antiLa negativos y niveles de C3 y C4 normales. A las veintiuna semanas se añadió tratamiento con tinzaparina a dosis de 4.500 U/día por clínica de desorientación. La paciente ingresa a las treinta y dos semanas con un cuadro compatible con preeclampsia. Se practicó cesárea de urgencias con presión arterial 140/92 mmHg y alteración de la función renal (creatinina: 1,3 mg/dL y proteinuria de 75 mg/dl), hiponatremia de 126 mmol/L e hiperpotasemia de 6,4 mmol/L y plaquetas de 144.000 mm³. A las 24 horas de la cesárea los niveles de cortisol plasmáticos fueron de 1,72 mcg/dL. Por cifras de presión arterial en el postoperatorio de 160/90 mmHg se inició tratamiento con nifedipino retardado, 30 mg/día. En el segundo día de puerperio se detecta alteración de la función renal con diuresis conservada llegándose a valores de creatinina de 3,5 mg/dL con proteinuria de 150 mg/dL y sedimento de orina normal. En la orina de 24 horas se registró una proteinuria de 0,6 g/24 h. El cuarto día postoperatorio entró en fibrilación auricular a 160 lpm que remitió con amiodarona en perfusión y se auscultó un soplo cardíaco no presente previamente. El décimo día de puerperio presentó alteración de la memoria y paresia de la extremidad superior derecha de menos de 24 horas de duración. Dos días después se registraba una plaquetopenia de 64.000/mm³ y una anemia hemolítica con un 1,2% de esquistocitos en sangre periférica, Hb: 8,3 mg/dL, hematocrito: 24%, LDH: 1.128 U/L y haptoglobina: 38,3 mg/dL. Ante la clínica neurológica se solicitó una resonancia magnética cerebral que mostró múltiples infartos subagudos cerebrales, cerebelosos y de tronco distribuidos en territorios vasculares frontera. Se practicó una biopsia renal obteniéndose un cilindro que comprendía 18 glomérulos que mostraban congestión de los capilares glomerulares con prominencia de las células endoteliales y colapso de las luces de los capilares glomerulares. En algunos glomérulos se evidenciaron trombos de fibrina que ocupaban la luz de los capilares glomerulares junto con hematíes fragmentados. Se evidenciaron lesiones de mesangiolisis focal. Con las técnicas de plata se observaron capilares glomerulares con membrana basal de doble contorno (fig. 1). En los túbulos había signos de necrosis tubular aguda. Las arterias de pequeño

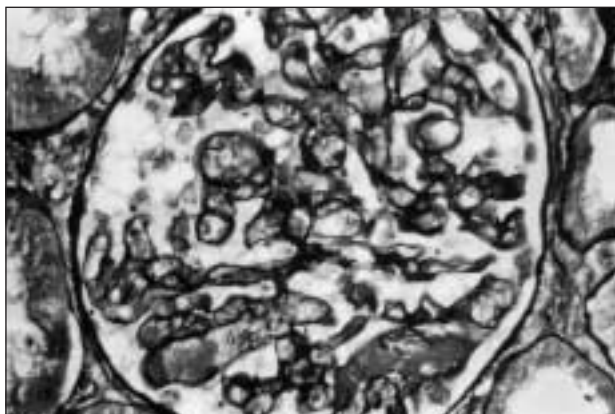


Fig. 1.—Glomérulo con presencia de material hialino en las luces de los capilares y engrosamiento de la pared de los capilares que muestran áreas de duplicación de la membrana basal (tricrómico-plata metenamina).

y mediano calibre y arteriolas presentaron células endoteliales prominentes y focalmente necrosis fibrinoide de la pared. No se realizaron técnicas de inmunofluorescencia por alto riesgo de sangrado al extraer más muestras. Se inició tratamiento anticoagulante con dalteparina 5.000 UI/12 h subcutánea, aspirina 125 mg/24 h desde el segundo día postoperatorio e hidrocortisona 150 mg/24 h durante dos días que después se continuó una semana por vía oral a dosis de 30 mg/24 h por sospecha de insuficiencia suprarrenal que no se confirmó con el test de ACTH. Cuando apareció clínica neurológica se sustituyó la hidrocortisona por prednisona 1 mg/kg. Recibió dos unidades de plasma fresco congelado al demostrarse hemólisis en sangre periférica. La clínica mejoró progresivamente, presentando al alta alguna alteración de la memoria y cifras de creatinina de 2,8 mg/dL, plaquetas de 362.000/mm³, Hb de 8,1 g/dL con Hto de 24%. El tratamiento al alta fue de tinzaparina 10.000 U/día y AAS: 300 mg día durante una semana y posterior anticoagulación prolongada con dicumarínicos. La pauta de corticoides fue de prednisona 50 mg día con disminución progresiva hasta retirarse a los tres meses. Estando en control ambulatorio se practicó una ecocardiografía en la que se diagnosticó una insuficiencia aórtica severa. Se descartó intervención quirúrgica valvular debido a la buena tolerancia clínica de la paciente decidiéndose controles ecocardiográficos posteriores con evolución a insuficiencia aórtica moderada. A los dos meses las cifras de creatinina eran de 1,7 mg/dL con proteinuria de 0,46 g/día y sedimento con 20 eritrocitos por campo. Por mantener hipertensión arterial con cifras de 146/100 mmHg se mantuvo tratamiento con nifedipino retardado 30 mg/24 h que

mantiene en la actualidad. A los nueve meses del alta hospitalaria tenían anticuerpos antinucleares positivos con títulos de 1/160 y IgG-aCL > 120 GPL e IgM-aCL: 19,29 MPL. Al año los valores de creatinina eran de 1,2 mg/dL.

DISCUSIÓN

Las mujeres gestantes con diagnóstico de SAP se deben considerar como pacientes de alto riesgo en las que hay que hacer una vigilancia estricta desde el inicio del embarazo⁸. En este síndrome se produce una insuficiencia útero placentaria de modo que la mujer gestante tiene mayor propensión a presentar complicaciones del embarazo como preeclampsia, hemorragias anteparto o partos prematuros³. El tratamiento del SAP durante el embarazo es empírico, aunque se ha demostrado una menor incidencia de estos problemas gestacionales con un tratamiento combinado con bajas dosis de aspirina desde el inicio del embarazo y heparina de bajo peso molecular desde el registro del primer latido fetal^{3,8,9}.

El diagnóstico previo de SAP en esta paciente junto con la elevación de títulos de anticuerpos anticardiolipina y antinucleares durante el embarazo, la afección multivisceral con anemia hemolítica y trombocitopenia en el puerperio, además de la buena respuesta al tratamiento anticoagulante establecen el diagnóstico de síndrome antifosfolípido catastrófico. La confirmación se realiza mediante biopsia renal por el resultado de microangiopatía trombótica.

En la revisión actualizada de Asherson se considera que una cesárea puede actuar como desencadenante de un síndrome antifosfolípido catastrófico⁵. De los 80 pacientes revisados se encontró afección cardiológica hasta en un 55%, siendo el fallo cardíaco, el infarto de miocardio o la afectación valvular lo más frecuente. Un 61% de los casos tuvo complicaciones cerebrovasculares como trombosis cerebrales o convulsiones, siendo las manifestaciones pulmonares también muy frecuentes⁵.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con entidades como la preeclampsia, el síndrome de HELLP, la púrpura trombótica trombocitopénica y el lupus eritematoso, ya que aunque pueden ser muy semejantes clínicamente el manejo es distinto.

La preeclampsia se asocia a un aumento de la morbilidad materna y fetal. Puede existir una progresión del cuadro hipertensivo a un proceso multisistémico con fracaso renal, trombocitopenia, hemólisis y afección hepática que es lo que se conoce como el síndrome de HELLP (acrónimo de los tér-

minos Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets). Se han descrito casos de síndrome de HELLP en pacientes con anticuerpos antifosfolípido^{10,11}. Un dato característico de este síndrome es la remisión de la clínica tras el parto¹¹. No se observaron alteración de las enzimas hepáticas en la paciente, dato necesario para el diagnóstico.

La trombocitopenia, anemia hemolítica con esquistocitosis en sangre periférica e insuficiencia renal aguda con clínica neurológica obligan a realizar un diagnóstico diferencial con la púrpura trombótica trombocitopénica. Hay muchos datos clínicos y analíticos solapables, tratándose también de una microangiopatía trombótica¹².

En esta entidad hay una mala respuesta al tratamiento anticoagulante. La presencia de ACL y la buena evolución tras el tratamiento con heparina en nuestro caso favorecen el diagnóstico de SAF catastrófico. Los anticuerpos antinucleares positivos, la proteinuria, los infartos cerebrales y la presencia de anemia hemolítica, aunque Coombs negativa en este caso, son datos favorables para el diagnóstico de lupus. También existe una asociación frecuente entre este síndrome y la preeclampsia, sobre todo en casos de nefritis lúpica¹³. Sin embargo, la paciente no presentó ninguno de los criterios clínicos descritos por la American College of Rheumatology (ACR)¹⁴. No se encontraron en la biopsia renal datos compatibles con la nefropatía lúpica. Además los anticuerpos anti-DNA fueron negativos.

En definitiva, el diagnóstico diferencial se establece entre entidades que tienen un denominador común que es una microangiopatía trombótica en la que se afectan pequeños vasos de todo el organismo. La activación del endotelio vascular por diferentes causas permite la expresión de moléculas proinflamatorias de superficie que interactúan con células inflamatorias circulantes, factores de coagulación dependientes de fosfolípidos y plaquetas que dan lugar a microtrombosis de forma generalizada^{4,5,7}.

El tratamiento del síndrome antifosfolípido catastrófico no está estandarizado. Se han presentado series cada vez más amplias en las que el tratamiento combinado con corticoides asociados a anticoagulación con heparina de bajo peso molecular además de plasmaféresis y/o inmunoglobulinas constituyen el mejor tratamiento, consiguiendo reducción de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos y mayores índices de supervivencia^{4,15}.

Según la última revisión de Asherson, únicamente el tratamiento anticoagulante ha conseguido una reducción de la mortalidad. En este trabajo se siguen considerando los corticoides como tratamiento de

primera línea. Se considera además muy importante la prevención y el tratamiento de los factores desencadenantes⁵.

En resumen presentamos el caso de una puérpera con SAP conocido que en el puerperio inmediato presentó una clínica y analítica compatibles con síndrome antifosfolípido catastrófico. El diagnóstico de confirmación se hizo por biopsia renal. El tratamiento precoz con aspirina, heparina de bajo peso molecular, corticoides y plasma fresco consiguió una rápida mejoría del cuadro con una recuperación casi completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 19: 508-12, 1992.
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346: 752-62, 2002.
3. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S: Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 43: 440-3, 2000.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette JC y cols.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 77: 195-207, 1998.
5. Asherson RA, Cervera R, Piette JC y cols.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine* 80: 355-77, 2001.
6. Rojas-Rodríguez J, García-Carrasco M, Ramos-Casals M y cols.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical description and triggering factors in 8 patients. *J Rheumatol* 27: 238-40, 2000.
7. Asherson RA, Shoenfeld Y: The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome and molecular mimicry. *J Rheumatol* 27: 12-14, 2000.
8. Backos M, Rai R, Baxter N y cols.: Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 102-107, 1999.
9. Derksen RHW, De Groot Ph, Niewenhuis HK: How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy? *Ann Rheum Dis* 60: 1-3, 2001.
10. Ornstein MH, Rand JH: An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy; a report of two cases. *J Rheumatol* 21: 1360-4, 1994.
11. Sinha J, Chowdhry I, Sedan S, Barland P: Bone marrow necrosis and refractory HELLP syndrome in a patient with catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 29: 195-7, 2002.
12. Cervency KC, Sawitzke AD: Relapsing catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a mimic of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Lupus* 8: 477-81, 1999.
13. Ruiz-Irastorza G, Khamastha MA: Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y embarazo. *Sem Fundación Española de Reumatología* 1: 332-341, 2000.
14. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ y cols.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271-7, 1982.
15. Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA y cols.: Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 40: 1534-9, 1997.