

Síndrome antifosfolípido primario devastador e insuficiencia renal aguda

M.^ª D. Arenas, F. Rivera, M.^ª D. Albero, J. Torralba, A. Franco, P. Marco* y J. Olivares

Servicios de Nefrología y Hematología *, Departamento Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante.

RESUMEN

Comunicamos un caso de síndrome antifosfolípido primario «catastrófico» o «devastador» en un paciente de 55 años, manifestado por oclusiones arteriales múltiples, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda oligúrica. Se objetivó la presencia en plasma de anticoagulante lúpico y título patológico de anticuerpos antifosfolípidos de isotipo IgG. Tuvo una evolución fulminante que culminó en exitus a los treinta días de su ingreso.

Palabras clave: **Anticuerpos antifosfolípido. Insuficiencia renal aguda. Hipertensión.**

THE DEVASTATING PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

SUMMARY

We report a 55 years old-man with the «catastrophic» or «devastating» primary antiphospholipid syndrome, clinically manifested by multiple arterial occlusions, hypertension, oliguric acute renal failure associated with lupus anticoagulant and high plasma levels of antiphospholipid antibodies of isotype IgG. Despite anticoagulation, the patient died 30 days later.

Key words: **Antiphospholipid antibodies. Acute renal failure. Hypertension.**

Introducción

La asociación entre anticuerpos antifosfolípido (aPL) y trombosis fue descrita inicialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)¹. Unos años más tarde se definió un nuevo síndrome, denominado «antifosfolípido primario» (SAP)²⁻⁴, caracterizado por trombosis venosas o arteriales, abortos re-

currentes y trombocitopenia, sin otra enfermedad sistémica subyacente.

La evolución clínica del SAP es muy variada y depende de la afectación vascular⁵. Recientemente se ha descrito una forma grave y a menudo mortal, llamada SAP «devastador» o «catastrófico», caracterizado por oclusiones arteriales múltiples (aorta, coronarias, renales) y títulos muy elevado de aPL⁶⁻⁸.

Describimos un caso de SAP «devastador», con intención de contribuir al conocimiento de su cuadro clínico y considerar su diagnóstico en los casos de fracaso renal agudo de origen vascular.

Caso clínico

Varón de 55 años que ingresó por disnea progresiva de dos semanas de evolución, hasta hacerse de reposo, acom-

Recibido: 28-II-94.
Aceptado: 13-III-95.

Correspondencia:
Francisco Rivera.
Departamento de Medicina.
Apdo. Correos 374.
03080 San Juan. Alicante

pañada de febrícula y hemoptisis. Entre sus antecedentes destacaba tabaquismo e hipertensión arterial. A los 40 años tuvo un accidente cerebrovascular isquémico y unos años más tarde padeció un infarto agudo de miocardio. Un año antes de su ingreso presentó un cuadro de arteriopatía periférica con obliteración iliofemoral izquierda y femoropoplíteas derecha que fue tratado con implantación de injerto femorofemoral y simpatectomía lumbar; posteriormente se le amputó la extremidad inferior derecha a nivel tibial por oclusión vascular completa. Unos meses después presentó un cuadro de isquemia mesentérica, con obstrucción de la arteria mesentérica superior y de la esplénica. A lo largo de su evolución no había tenido artralgias, artritis, exantema, fenómeno de Raynaud o ulceraciones mucosas.

En la exploración física: tensión arterial, 190/110 mmHg; temperatura axilar, 37,5° C; frecuencia cardíaca, 140 lpm, y respiratoria, 32 rpm. Obeso. Disneico sin cianosis respirando aire ambiente. Auscultación cardiopulmonar con tonos rítmicos sin soplos con ritmo de galope y crepitantes bilaterales en ambas bases. Abdomen normal. Amputación de miembro inferior derecho a nivel tibial; pulso pedio izquierdo no palpable. Lesiones tróficas hiperpigmentadas en miembro inferior izquierdo, con discreto edema maleolar sin *livedo reticularis*.

Analítica: gasometría arterial (FO₂ 0,21): pH, 7,48; pO₂, 41 mmHg; pCO₂, 32 mmHg; CO₃H⁻, 24 mEq/l. Hemoglobina, 14 g/dl; hematocrito, 43 %; leucocitos, 17,9 X 10³/UI, con 80 % de neutrófilos; plaquetas, 380 X 10³/UI; VSG, 83 a la 1.^a h; glucosa 130 mg/dl; urea, 41 mg/dl; creatinina, 2,2 mg/dl; sodio, 138 mEq/l; potasio, 3,7 mEq/l; colesterol total, 220 mg/dl (colesterol-HDL, 29, y colesterol-LDL, 157); triglicéridos, 166 mg/dl; CPK, 78 mU/l; LDH, 414 mU/l. Estudio de coagulación (el paciente no estaba anticoagulado): Tiempo de Quick, 96 %; tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), 43 seg, y ratio de 1,35 (valor de referencia, 32 seg, con ratio anormal > 1,25); tiempo de trombina, 18 seg. PDF y dímero D negativos. Factor reumatoide, α feto-proteína y CEA, negativos; prealbúmina normal. Proteínas totales, 6,9 (con electroforesis normal); IgG, 1140 mg/dl; IgA, 282 mg/dl; IgM, 193 mg/dl; IgE, 85 UI/ml; ANA positivo (1/160), anti-DNA positivo a título bajo con patrón homogéneo. Ferritina, 376 ng/ml; transferrina, 172 mg %; hierro, 21 μ g %; TIBC 215 μ g %, porcentaje de saturación, 9,8 %. En orina: proteinuria, 1,5 g/l (diuresis, 200 cc/día), y sedimento con 5-10 hematíes por campo. En la radiografía de tórax tenía cardiomegalia e infiltrado alvéolo-intersticial bibasal. En el ECG presentaba taquicardia sinusal a 140 lpm, hemibloqueo anterior, bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His y crecimiento de ventrículo izquierdo. El ecocardiograma (modo M y 2D) y Doppler demostró dilatación ventricular izquierda con depresión ligera de la fracción de eyección y grosores de las paredes aumentados; además tenía hipocinesia de los segmentos laterales y posteriores, sin regurgitaciones valvulares.

El cuadro inicial se interpretó como un edema agudo de pulmón con infección respiratoria añadida, por lo que fue tratado con oxigenoterapia, furosemida y eritromicina, con buena respuesta inicial. Al quinto día de su ingreso presentó varios episodios de dolor abdominal cólico sin rectorragias. Ante la sospecha de isquemia mesentérica se inició

tratamiento con heparina intravenosa y nutrición parenteral. Cuatro días más tarde tuvo vómitos en poso de café, dolor en flanco izquierdo con puñopercusión renal positiva y oliguria con deterioro brusco de la función renal, llegando a alcanzar una creatinina sérica de 11 mg/dl. La concentración de LDH en sangre ascendió a 949 mU/l. Fue tratado con hemodiálisis a través de catéter central en vena subclavia izquierda. Ante la sospecha de insuficiencia renal agudizada por lesiones vasculares e isquemia se hizo aortografía abdominal, que demostró obstrucción de la aorta abdominal distal a la altura de la bifurcación de las ilíacas, con obliteración ostial de la mesentérica superior y de la arteria renal derecha por ateromatosis vegetante (fig. 1A). También presentaba oclusión parcial de la arteria renal izquierda a nivel del hilio y estenosis ateromatosa moderada del tronco celíaco y del ostium de la mesentérica inferior (fig. 1B).

Ante los antecedentes de trombosis arteriales recurrentes y un alargamiento del APTT en las pruebas elementales de coagulación se solicitó estudio de trombofilia, que puso de manifiesto la presencia de aPL según técnica de ELISA (anti-cardiolipina, anti-fosfatidilserina y antiácido fosfatídico) de isotipo IgG a título elevado: 16,5 UGPL (valores normales < 5), mientras que los de isotipo IgM eran normales: 4,9 UMPL (normal < 5). Estos valores se confirmaron en 3 determinaciones sucesivas. A los treinta días del ingreso presentó neumonía basal derecha con hipotensión, shock, intolerancia a la hemodiálisis y falleció. No se hizo necropsia.

Discusión

Los aPL son autoanticuerpos dirigidos contra estructuras fosfolipídicas de las membranas celulares y su aparición se relaciona con trombosis arteriales y venosas, abortos recurrentes y trombocitopenia⁶. Estos aPL están formados por el denominado «anticoagulante lúpico», detectado mediante estudio de coagulación (alargamiento de APTT) y por los anticuerpos frente a cardiolipina, fosfatidilserina, antiácido fosfatídico u otros fosfolípidos, cuantificados mediante técnicas de ELISA. La existencia de una de estas manifestaciones principales —como pudimos apreciar en nuestro paciente—, junto a la presencia de aPL sin otra enfermedad sistémica, es suficiente para diagnosticar el SAP⁴. Aunque el caso descrito por nosotros tenía ANA positivo a título de 1/160 y anticuerpos anti-DNA con patrón homogéneo no reunía criterios para el diagnóstico de LES⁹, ya que se ha documentado la existencia de ANA a títulos bajos en hasta un 30 % de los casos con SAP, sin otros anticuerpos más específicos de LES¹⁰. Otras patologías, como púrpura trombótica trombocitopénica o coagulación intravascular diseminada —a veces similares en sus fases iniciales al SAP—, fueron razonablemente descartadas ante los datos clínicos y analíticos. También descartamos que las oclusiones vasculares

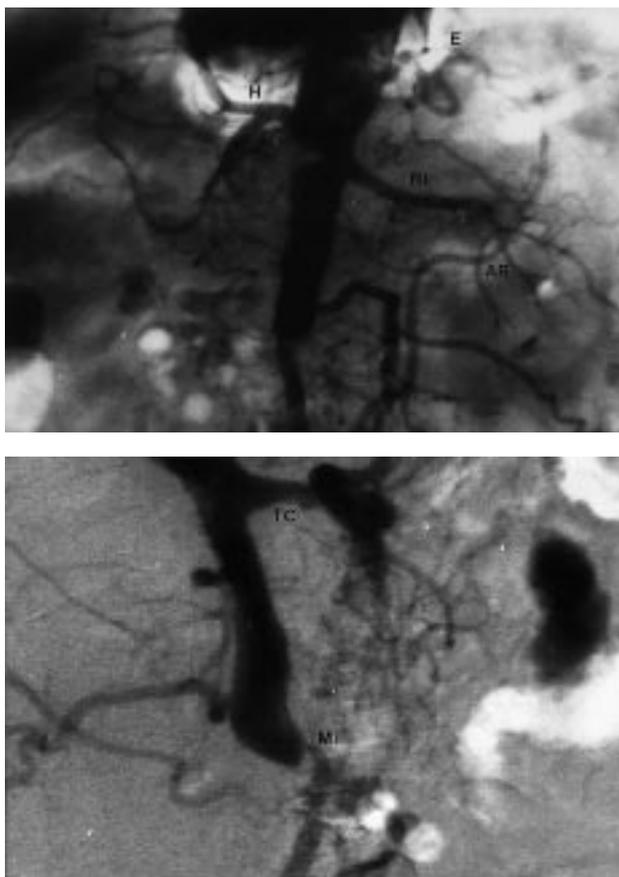


Fig. 1.-A) Aortografía abdominal en proyección anteroposterior. Obstrucción de la aorta abdominal distal a la altura de la bifurcación de las ilíacas y de la arteria renal derecha con placa de ateroma aórtico. Visualización de la arcada de Rioloano a través de la esplénica. B) Proyección lateral. Obstrucción de la arteria mesentérica superior a nivel del ostium. Estenosis ateromatosa moderada del tronco celíaco y de la mesentérica inferior. Abreviaturas = tronco celíaco: TC; arteria mesentérica inferior: MI; arteria hepática: H; arteria esplénica: E; arteria renal izquierda: RI; arco de Rioloano: AR.

estuvieran ocasionadas por émbolos de origen cardíaco ante la falta de lesiones valvulares en el ecocardiograma, ya que recientemente se han descrito lesiones valvulares mitrales como parte del SAP¹¹. Aunque este síndrome puede tener un curso relativamente benigno que no compromete la vida del paciente, existen formas de evolución fulminante por enfermedad vascular catastrófica donde aparecen múltiples manifestaciones trombóticas en varios órganos al mismo tiempo⁶⁻⁸. Así, estos enfermos presentaban oclusiones vasculares múltiples en riñón, corazón, pulmón, cerebro y piel. La mayoría de ellos padecían un LES¹², pero en otras ocasiones se trataba de un SAP primario, a veces precedido por infecciones respiratorias altas⁶, como podría ser nuestro ca-

so. Sin duda, nuestro paciente tenía una ateromatosis antigua que le había favorecido fenómenos trombóticos en diferentes épocas de su vida; no obstante, el cuadro final, con múltiples oclusiones arteriales y niveles elevados de aPL nos hizo emitir el diagnóstico de un síndrome aPL, «devastador». En esta situación, los isotipos de aPL son predominantemente de IgG⁶, como también aconteció en nuestro paciente.

Aunque la afectación renal no es tan frecuente en el SAP como en el LES, se ha observado que no es un hallazgo raro y se manifiesta de forma muy variada¹³, como microangiopatía trombótica con grados variables de severidad, extensión y tiempo de evolución^{14, 15} o infartos renales secundarios a oclusión de arterias renales de gran calibre^{16, 17}. El paciente descrito presentó un cuadro de insuficiencia renal aguda oligúrica junto a hipertensión, evidenciándose por aortografía lesiones estenóticas de ambas arterias renales que podrían justificar el deterioro de la función renal. Al no disponer de biopsia renal, que no estaba indicada ante la situación crítica del paciente, no pudimos comprobar la existencia de lesiones microangiopáticas.

La afectación vascular (venosa o arterial) descrita en el SAP se produce por proliferación oclusiva o trombosis, dando lugar a *livedo reticularis*, estenosis arteriales y tromboflebitis¹⁸. Aunque el papel directo de los aPL en la trombogénesis no ha sido todavía definitivamente probado, se ha propuesto que éstos pueden actuar sobre las células endoteliales inhibiendo la producción de prostaciclina¹⁹ o bien mediante su interacción con un cofactor sérico, la β_2 -glicoproteína, con función inhibitoria sobre la coagulación y la agregación plaquetaria²⁰. Recientemente se han publicado casos en los que existían niveles bajos de proteína S junto a anticuerpos anticardiolipina y fenómenos trombóticos²¹. En cualquier caso los aPL juegan un papel causal en las manifestaciones clínicas y no forman parte de una reacción secundaria al daño endotelial¹⁴.

El tratamiento de elección en el SAP es controvertido y depende, entre otras cosas, de la gravedad de sus manifestaciones clínicas. Aunque faltan estudios prospectivos, se recomienda anticoagulación y plasmaféresis en los casos con trombosis múltiples y graves⁶. La anticoagulación en nuestro paciente no obtuvo buenos resultados y no se realizó plasmaféresis ante el retraso en el diagnóstico y la evolución desfavorable en poco tiempo.

El paciente comentado es un ejemplo de SAP «devastador» que cursa con cuadro de oclusiones vasculares múltiples, inicialmente atribuido a aterosclerosis generalizada y cuyo cuadro podría haber encajado en el diagnóstico de «nefropatía isquémica». Aunque existían otros factores de riesgo cardiovasculares, como hipertensión arterial y tabaquismo,

el diagnóstico de SAP podría haberse hecho más precozmente al presentar una arteriosclerosis precoz. De hecho, algunos autores¹⁷ recomiendan investigar la presencia de aPL en pacientes con cardiopatía isquémica precoz u otra complicación oclusiva vascular como arteriosclerosis, *ictus*, claudicación intermitente o hipertensión vasculorrenal. Recientemente se ha descrito la presencia de aPL en varias formas de afectación renal cuyo denominador común es la hipertensión²².

Bibliografía

1. Boey HL, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S y Hughes GRV: Thrombosis in systemic lupus erythematosus; striking association with the presence of circulating «lupus anti-coagulant». *Br Med J* 287:1021-1023, 1983.
2. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHWM, Machin SJ, Barquinero J y cols.: The «Primary» Antiphospholipid Syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 68:366-374, 1989.
3. Asherson A y Cervera R: The antiphospholipid syndrome: a syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 51:147-150, 1992.
4. Petri M: The clinical syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 19:505-507, 1992.
5. Love PE y Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non SLE-disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 112:682-689, 1990.
6. Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19:508-512, 1992.
7. Pérez RE, McCledon JR y Lie JT: Primary antiphospholipid syndrome with multiorgan arterial and venous thromboses. *J Rheumatol* 19:1289-1292, 1992.
8. Mazzucchelli R, Barbadiello C, Youssef H, Bernaldo de Quirós L, Mulero J y Andreu-Sánchez J: Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAS): a rare manifestation of the antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Exp Rheum* 11:653-657, 1993.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF y cols.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1272, 1982.
10. Vivancos J, López-Soto A, Font J, Balash J, Cervera R, Reverter JC y cols.: Síndrome antifosfolípido primario: estudio clínico y biológico de 36 casos. *Med Clin (Barc)* 102:561-565, 1994.
11. Hughes GR: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 342:341-344, 1993.
12. Greisman SG, Thayaparan RS, Godwin TA y Lockshin MD: Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus-association with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med* 151:389-392, 1991.
13. Mandreoli M y Zucchelli: A renal vascular disease in patients with primary antiphospholipid antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 8:1277-1280, 1993.
14. Amigo MC, García-Torres R, Robles M, Bochicchio T y Reyes PA: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19:1181-1185, 1992.
15. Lacueva J, Enríquez R, Cabezuolo J, Teruel A, Arenas MD y González C: Nefropatía microvascular y síndrome antifosfolípido primario. *Nefrología* XIII:252-255, 1993.
16. Sonpal GM, Sharma A y Miller A: Primary Antiphospholipid antibody syndrome, renal infarction and hypertension. *J Rheumatol* 20:1221-1223, 1993.
17. Lévesque H, Cailleux N, Borg JY, Tron F y Courtois H: Arterial thrombotic manifestations in antiphospholipid syndrome. Study of 155 cases (abstract). *An Med Intern (Madrid)* XI (supl 1):126, 1994.
18. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C y Cabiedes J: Preliminary Classification criteria for the antiphospholipid syndrome within Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 21:275-286, 1992.
19. Carreras LO, Machin SJ, Deman R, Defreyn G, Vermeylen J, Spitz y cols.: Arterial thrombosis, intrauterine death and «lupus anticoagulant»: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1:244-246, 1981.
20. Jones JV, James H, Tan MH y Mansour M: Antiphospholipid antibodies require B₂-Glycoprotein I (Apolipoprotein H) as cofactor. *J Rheumatol* 19:1397-1402, 1992.
21. Parke AL, Weinstein RE, Bona RD, Maier DB y Walker FJ: The thrombotic diathesis associated with the presence of phospholipid antibodies may be due to low levels of free protein S. *Am J Med* 93:49-56, 1992.
22. Cervera R y Asherson RA: Anticuerpos antifosfolípidos e hipertensión arterial. *Hipertensión* 11:79-81, 1994.