

Reunión Clínica Inter-hospitales: Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico, un Cuadro de Microangiopatía

Sandra Pino P.,¹ Francisca Sabugo S.,² Julio Cruz C.,² Pamela Wurmman K.,² Lilian Soto S.²

¹ Médico, Programa de Formación de Subespecialistas, Sección de Reumatología, Depto. de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Chile,

² Sección de Reumatología, Depto. de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

Se presenta el caso de una mujer joven, sin antecedentes de importancia, que muestra trombosis de grandes y pequeños vasos. A pesar del tratamiento con anticoagulación y corticoides en dosis altas, desarrolla necrosis cutánea y una importante respuesta inflamatoria sistémica con disfunción orgánica múltiple, por lo que se le indicó plasmaféresis y, posteriormente, rituximab, con buena respuesta.

Se discute el síndrome antifosfolípidos, con énfasis en los anticuerpos antiprotrombina y la patogenia de la microangiopatía en el síndrome antifosfolípidos catastrófico.

Palabras clave: Antifosfolípidos, microangiopatía, anticuerpos antiprotrombina.

Catastrophic antiphospholipid syndrome, a case of microangiopathy

Summary

We present the case of a young, otherwise healthy woman, who developed thrombosis of large and small vessels and capillaries. Despite anticoagulation treatment and high doses of glucocorticoids, she developed cutaneous necrosis and systemic inflammatory response with multiple organ dysfunction. Plasmapheresis and rituximab were administered with good response.

We discuss the antiphospholipid syndrome, with emphasis on antiprothrombin antibodies and the pathogenesis of microangiopathy in antiphospholipid syndrome.

Key words: Antiphospholipid, microangiopathy, antiprothrombin antibodies.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 20 años, usuaria de anticonceptivos orales, tabáquica, sin otros antecedentes de importancia. Ingresa por cuadro de siete días de evolución, caracterizado por fiebre, compromiso de estado general e intenso dolor y aumento de volumen en glúteo izquierdo. En el laboratorio destacan: Leucocitosis 18.400, hemoglobina (Hb) 11,4, plaquetas 137.000, VHS 10, PCR 52,3, tiempo de protrombina (TP) 1,5%. En la ecotomografía Doppler de partes blandas de la zona se evidencia un aumento del grosor y ecogenicidad de tejido celular subcutáneo en glúteo, muslo y cara interna de la rodilla, sin signos de trombosis venosa. Dirigidamente no refiere síntomas de enfermedad autoinmune, salvo baja de peso de 15 kg en un año. Se le realiza estudio bacteriológico y se inicia tratamiento con cefazolina e hidrocortisona con las hipótesis diagnósticas de Paniculitis / Celulitis de extremidad inferior izquierda. A las 24 hrs evoluciona febril, 38,5°, con aumento de signos inflamatorios locales, sin mayor repercusión sistémica. Se complementa el estudio con TAC de abdomen y pelvis que muestra trombosis de vena iliaca común e iliaca interna izquierda. Se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y se mantienen corticoides (0,5 mg/kg/día). Se solicita estudio inmunológico y de trombofilia. Del estudio bacteriológico sólo resulta positivo un urocultivo a *Escherichia coli* BLEE sensible a ciprofloxacino. Al 5° día de hospitalización continúa febril, 38,6 °C, pálida, taquicárdica, con disminución de la inflamación en glúteo y muslo, pero aparecen hematomas en glúteo izquierdo, mama y párpado derechos, empastamiento de extremidad derecha y signología de condensación en base derecha (Figura 1). El laboratorio muestra: Leucocitosis 13.120, Hb 8,2, Plaquetas 361.000, PCR 41, INR 1,02, TTPK 26,5 y la ecografía Doppler de extremidades inferiores evidencia trombosis venosa profunda desde la vena poplítea hacia distal a derecha, de la vena tibial posterior a izquierda y

trombosis de ambas safenas internas. La angio-TAC de tórax confirma tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral. Ecocardiograma: ventrículo izquierdo de diámetro y función sistólica normales. Disfunción diastólica. Presión sistólica de arteria pulmonar de 42 mmHg. Septum paradójal. Pericardio hiperrefringente con mínimo derrame. Derrame pleural izquierdo.

El 9º día de hospitalización es evaluada por Reumatología: se constata paciente con antecedentes descritos que, a pesar del tratamiento con HBPM, cursa con extensión de trombosis previas y aparición de nuevas trombosis. Del estudio inmunológico resultaron positivos: ANA (+) 1/320 moteado, C4 < 10 mg/dl (V.N 16,3-44,7), IgG Anticardiolipina 10,9 UGPL (+) débil (no se solicitó anticoagulante lúpico). Se decide anticoagulación con heparina no fraccionada, mantener prednisona 0,5 mg/kg/día y se inicia hidroxilcloroquina 200 mg/día.

Las lesiones cutáneas evolucionan hacia la necrosis (Figura 2 a-d) y se agrega hematoma vulvar. Se realiza biopsia de codo izquierdo que resulta compatible con microangiopatía trombótica (Figura 3). En las horas que siguen la paciente presenta compromiso de conciencia, shock e insuficiencia respiratoria catastrófica, requiriendo ventilación mecánica invasiva (VMI). Laboratorio: Leucocitosis 18.200, Hb 4,1 (sin esquistocitos), plaquetas 17.000, TP 42 / INR 2, TTPK incoagulable, fibrinógeno normal, creatinina 1,2, nitrógeno ureico plasmático 14, deshidrogenasa láctica 642, bilirrubina total 0,4. No se documenta infección. Considerando la coexistencia de trombosis de vasos grandes y pequeños y los signos de respuesta inflamatoria sistémica, se postula un síndrome antifosfolípidos catastrófico. Por la gravedad y la rápida progresión del cuadro, se indica iniciar terapia simultáneamente con inmunoglobulina 0,5 g/k/día por tres días y metilprednisolona 800 mg/día.

Durante los siguientes días en la Unidad de Cuidados Intensivos evoluciona febril, con shock, conectada a VMI, con franca necrosis de las lesiones de glúteo y muslo e isquemia crítica de extremidad inferior izquierda (Figura 4), que posteriormente requiere amputación transmetatarsiana (una vez estabilizada la fase de necrosis). Una nueva TAC de tórax demuestra hemorragia alveolar. En este contexto, se decide iniciar plasmaféresis. Con la 2ª sesión se logra estabilización de las lesiones proximales y se objetiva una tendencia a la mejoría de los parámetros inflamatorios, de coagulación, de la anemia y de la trombocitopenia, pero dadas la gravedad del cuadro y la persistencia de alteraciones hematológicas, se decide iniciar tratamiento con rituximab 1 g cada 15 días por dos veces.

Cursa con mejoría progresiva del intercambio gaseoso, logrando destete, habiendo cumplido seis días de VMI.

Evoluciona hacia la mejoría desde todo punto de vista, se traslada a la sección de Fisiatría para consolidar su rehabilitación, desde donde se da de alta al 140º día de hospitalización.

Actualmente se encuentra estable en control en el Hospital San Borja. Hasta un año después de este evento no se logró pesquisar nuevamente ACL ni anti B2GPI.

DISCUSIÓN

El Síndrome Antifosfolípidos (SAF) se caracteriza por trombosis arteriales y/o venosas, patología obstétrica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL).⁽¹⁾ Estos últimos constituyen un grupo heterogéneo de anticuerpos (Ac) dirigidos contra fosfolípidos aniónicos presentes en membranas celulares o contra proteínas que tienen la capacidad de unirse a fosfolípidos aniónicos. Diversos estudios indican que los aFL tienen un rol patogénico directo, especialmente los que reaccionan contra complejos de proteínas plasmáticas unidas a fosfolípidos, como es el caso de la β 2 glicoproteína I (2GPI).

Los aFL se unen con baja afinidad a proteínas (como 2GPI o protrombina) cuando éstas se encuentran en fase soluble, pudiendo aumentar su afinidad hasta 100 veces cuando estas proteínas están unidas a fosfolípidos (FL) de membrana, que a su vez, por diversos estímulos, como pueden ser las infecciones, han sufrido cambios conformacionales, determinando la expresión de antígenos crípticos o neoantígenos.

Existen tres exámenes disponibles para el diagnóstico de SAF: Ac anticardiolipinas (aCL), Ac anti B2 glicoproteína I (B2GPI) y anticoagulante lúpico (LAC). Si bien existen además otros Ac dirigidos contra complejos de fosfolípidos con proteínas, como son la protrombina, la anexina V, el factor activador del plasminógeno y la plasmina, entre otras, su importancia clínica está menos definida, por lo que no se miden en la práctica habitual. Dentro

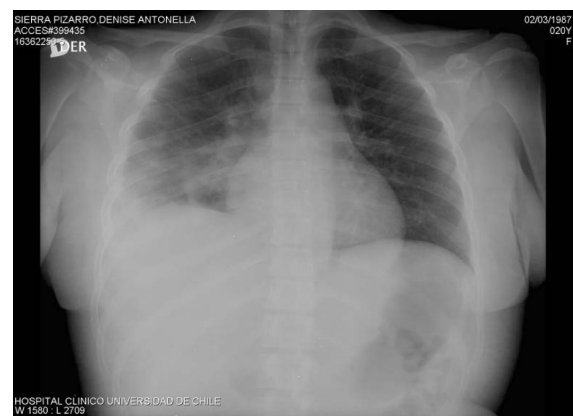


Figura 1. Rx de tórax: Día 5º de evolución de cuadro clínico.

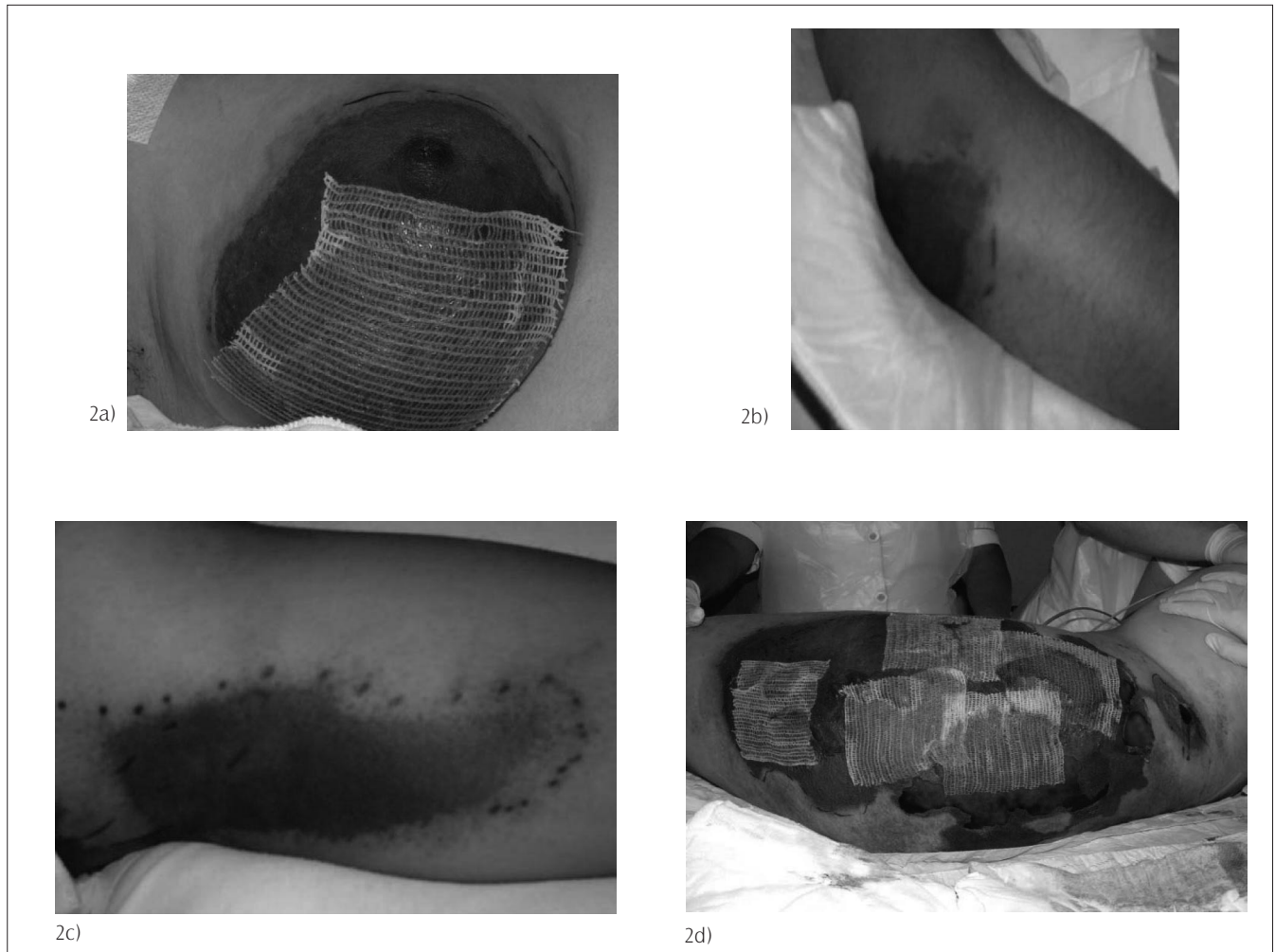


Figura 2. Evolución hacia la necrosis de lesiones de mama (a), codo (b), EEII (c) y glúteo (d).

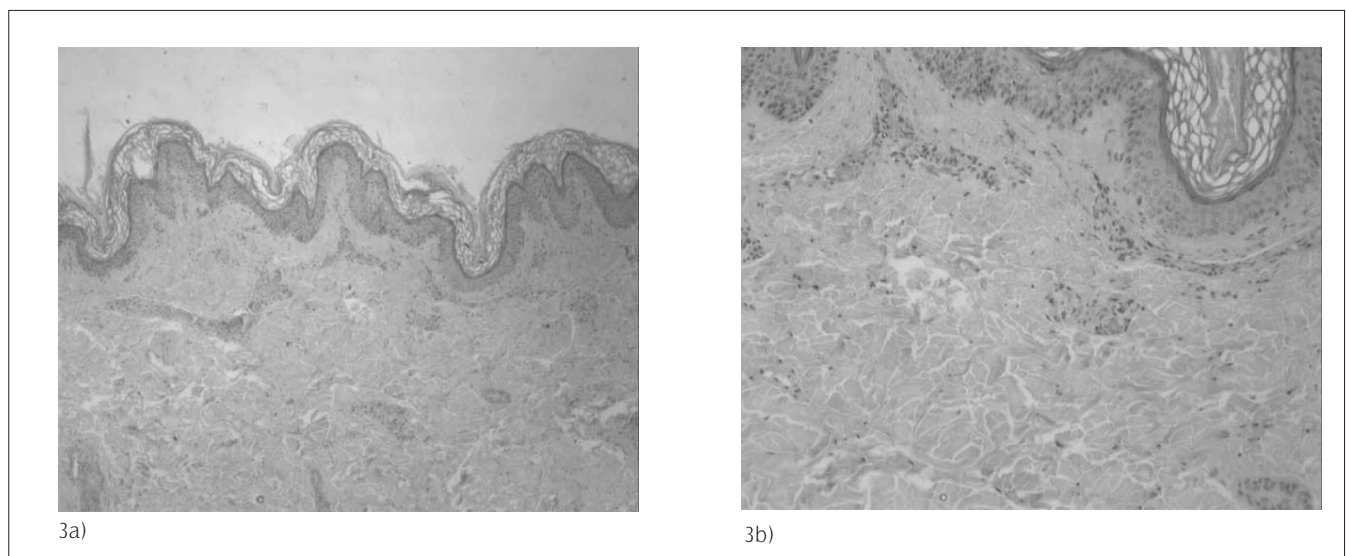


Figura 3. Biopsia de lesión de codo derecho: Enfermedad vascular oclusiva tipo vasculopatía trombótica (a); trombosis de capilares (b).



Figura 4. Isquemia crítica de EEII (previo a amputación).

de éstos destacan los anticuerpos anti-protrombina (aPT). La protrombina es una proteína de 75 kD, producida en el hígado, es un componente de la vía final de la coagulación dependiente de vitamina K, requiere ser carboxilada para ser activa. Se pueden medir los aPT en forma aislada o contra el complejo de PT-fosfatidilserina (PT-Ps). Si bien la técnica de detección no está estandarizada, presentan *in vitro* la capacidad de inhibir los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos (actividad tipo LAC); incluso se ha postulado que los aPT serían el principal factor constituyente del LAC.⁽²⁾

Se ha planteado que los aPT pudieran tener un rol tanto en el diagnóstico como en el pronóstico del síndrome antifosfolípidos. Hasta un 10% de los pacientes con trombosis y aFL (-) pueden ser portadores de aPT. Por otra parte, en un 12%-16% de los pacientes con SAF en los que sólo el LAC es (+) de los test “clásicos”, también pueden encontrarse los aPT (+), lo que pudiera ser de utilidad dadas las dificultades técnicas que presenta la determinación del LAC en enfermos que ya han iniciado anticoagulación. También se ha reportado que los aPT serían más prevalentes en los pacientes con trombosis recurrentes.⁽²⁻⁴⁾

Síndrome antifosfolípidos catastrófico (SAFC)

Es una variante acelerada del SAF, que resulta en falla multisistémica por múltiples oclusiones vasculares pequeñas.⁽⁵⁾ Por qué algunos pacientes con SAF desarrollan trombosis de grandes vasos y otros hacen compromiso de vasos pequeños con cuadros rápidamente fulminantes va a depender de dos componentes: de las características de la trombosis, como son extensión y el órgano afectado, y de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundaria. Esta última se caracteriza por una intensa liberación de citoquinas y necrosis tisular, manifestándose, por ejemplo, por distress respiratorio (SDRA) o disfunción orgánica

múltiple. En el SAFC usualmente predominan microtrombosis y SRIS por sobre los síntomas clásicos de trombosis de grandes vasos, por lo que se clasifica como microangiopatía trombótica.

Existen múltiples cuadros clínicos que se manifiestan histológicamente como microangiopatías trombóticas, entre los que se cuentan el SAFC, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénico trombótico, síndrome hipertensivo del embarazo, coagulación intravascular diseminada y la crisis esclerodérmica renal. A diferencia de las otras entidades, en el SAFC frecuentemente se encuentra trombocitopenia (> 60%) y extensas áreas de gangrena o necrosis, raramente hay anomalías de coagulación y no hay disminución significativa del ADAMTS-13. Esta distinción es importante, puesto que las terapias pueden variar.

¿Cuál es el rol de los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en las microangiopatías? ¿Por qué algunos pacientes desarrollan SAF y otros SAFC? ¿Son los aFL patogénicos o meramente un epifenómeno por exposición de fosfolípidos secundaria a la apoptosis?

En general es posible identificar algún evento precipitante del SAFC, como infecciones (20%), cirugías, traumas, complicaciones obstétricas o neoplasias. En cuanto a las infecciones, se plantea que los mecanismos involucrados serían mimetismo molecular, superantígenos, supresión/estimulación de clones o de vías específicas en linfocitos.⁽⁶⁻⁷⁾

Se ha reportado, además, que una trombosis per se podría iniciar esta “tormenta trombótica”. El coágulo inicial generaría mayor activación de trombina y aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), determinando un aumento de productos activadores de la coagulación, consumo de anticoagulantes naturales y una disminución de la fibrinólisis, lo que provocaría esta tormenta trombótica característica de SAFC. Incluso hay algunos estudios que muestran una regresión del SAFC luego de la remoción del coágulo inicial.⁽⁸⁾

Se ha planteado un rol primario de la activación endotelial en el desarrollo del SAFC. El endotelio en presencia de aFL se activa, lo que se manifiesta por aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, factor tisular (FT), IL-6, alteración en el metabolismo de las prostaglandinas (disminución de la síntesis de prostaciclina y aumento de endotelina I) e inhibición de los anticoagulantes naturales (proteína C activada) y de la fibrinólisis (aumento PAI-1). Es más, se ha demostrado una disminución de la vasodilatación mediada por flujo y por nitroglicerina, confirmada por PET, lo que demuestra la disfunción endotelial.⁽⁹⁾

La hipocomplementemia es frecuente en pacientes

con SAF y se ha asociado a trombosis, trombocitopenia y livedo reticularis. En modelos animales de SAF, el complemento terminal es indispensable en la aparición de trombosis inducidas por anticuerpos anti B2-GPI y requiere de un *priming* (ej: lipopolisacáridos), lo que explicaría en parte los casos de SAFC gatillados por infecciones.⁽¹⁰⁾ Incluso se ha demostrado que la inhibición de la cascada de complemento *in vivo* bloquea la activación endotelial mediada por aFL, evitando las pérdidas fetales y trombosis.⁽¹¹⁾ La hipocomplementemia por consumo es frecuente en el SAFC y se correlaciona con un aumento del factor de necrosis tumoral alfa, lo que podría explicar el SRIS asociado.

Se ha correlacionado, además, que la actividad del anticoagulante lúpico (LAC) con el grado de hipocomplementemia, especialmente en los casos con anticuerpos aPT-*Ps* (+) que son IgG1 y, por tanto, más efectivos en activar complemento que anticardiolipinas/antiB2 GPI, que son IgG2. Esto sería otro elemento a considerar en nuestra paciente, que presentó hipocomplementemia y no se pudo medir la presencia de LAC.⁽¹²⁾

Por último, los *toll-like receptors*, que son receptores de la inmunidad innata que reconocen secuencias altamente conservadas, como son DNA, RNA, PAMP, también estarían involucrados en la patogenia del SAF. El TLR-4 es un receptor LPS que puede ser activado por aFL, determinando la producción de NFκB, FT y la consecuente activación endotelial. En modelos animales de ratones no respondedores a LPS no se produce trombosis ni activación endotelial por inyección de aFL. Se han demostrado también algunos polimorfismos TLR-4 que protegen de la inflamación, ateromatosis y trombosis y se ha encontrado una menor frecuencia de estos polimorfismos en pacientes con SAF y trombosis que controles.^(13,14)

En suma, si bien los aFL activan las plaquetas y cascada de coagulación, esto no es suficiente para inducir trombosis. Se requiere de la participación conjunta de la activación endotelial, isquemia tisular, agregación plaquetaria y de aFL para que se active el complemento (C3a-C5a-C5b/C9), produciéndose así el daño endotelial, un estado procoagulante y finalmente el fenómeno trombótico.

prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9):1982-1993.

4. Bardin N, Alessi MC, Dignat-George F, Juhan Vague I, Sampol J, Harlé JR, Sanmarco M. Does the anti-prothrombin antibodies measurement provide additional information in patients with thrombosis? *Immunobiology* 2007; 212:557-65.
5. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-534.
6. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, de la Red G, Gil V, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Ingelmo M, Font J. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1312-1317.
7. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, Raschi E, Meroni PL. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:2-6.
8. Amital H, Levy Y, Davidson C, Lundberg I, Harju A, Kosach Y, Asherson R, Shoenfeld Y. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Remission Following Leg Amputation in 2 Cases. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31:127-132.
9. Meroni PL, Raschi E, Testoni C, Borghi MO. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clin Immunol* 2004; 112:169-174.
10. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, Bossi F, Ziller F, Daniele S, Meroni P, Tedesco F. Thrombus formation induced by antibodies to B2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood* 2005; 106:2340-6.
11. Girardi G, Redecha P, Salmon J. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10(11):1222-6.
12. Samarkos M, Davies KA, Gordon C, Walport MJ, Loizou S. IgG subclass distribution of antibodies against B2-GPI and anticardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome, and their clinical association. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:1026-32.
13. Pierangeli S, Vega-Ostertag M, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V, Galli M, Moia M, Tincani A, Borghi MO, Nguyen-Oghalai T, Meroni PL. Toll-like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: *in vivo* studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1327-1333.
14. Raschi E, Borghi MO, Grossi C, Brogginini V, Pierangeli S, Meroni PL. Toll-like receptors: another player in the pathogenesis of the anti-phospholipid syndrome. *Lupus* 2008; 17:937-42.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, Derksen RH, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):295-306.
2. Atsumi T, Koike T. Clinical relevance of antiprothrombin antibodies. *Autoimmunity Reviews* 2002; 1:49-53.
3. Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, Koike T. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-