CASOS CLÍNICOS

Síndrome antifosfolípido catastrófico y falla cardíaca aguda. Caso clínico

Pablo Castro G¹, Reinaldo Venegas A¹, Patricia Fardella B²,
Osvaldo Pérez P¹, Roberto Jalil M³, Miguel A Gutiérrez⁴.

Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of one case

A 33 years old woman was admitted to the hospital after four days with cough, dyspnea, orthopnea and hemoptysis. Blood pressure was 170/90 mmHg, pulse was 112 and temperature was normal. She had cyanosis and a left ventricular gallop, without heart murmurs. A chest radiograph revealed pulmonary edema and echocardiogram showed a global left ventricular systolic dysfunction. Oxygen and furosemide were started, but cardiopulmonary collapse ensued. The patient was supported with mechanical ventilation and treated with inotropic drugs. A right sided cardiac catheterization showed pulmonary wedge pressure of 18 mmHg and a cardiac index of 3 l/min/m². The levels of creatinine and urea nitrogen were elevated and a urine protein was 97 mg/dl. Coagulation tests were normal except by a positive lupic anticoagulant. Markers of connective tissue diseases or vasculitis were negatives. The clinical evolution suggested that a catastrophic antiphospholipid syndrome was ongoing. Intravenous corticoids, gammaglobulin and cyclofosfamide were administered with transient improvement. On her fourth day of treatment, the patient presented sudden pulmonary bleeding and embolism. A plasmapheresis was performed with improvement of renal, cardiac and pulmonary function. After this episode, the patient has been treated with prednisone and oral anticoagulants treatment for the last two years, without further clinical events (Rev Méd Chile 2003; 131: 1037-41).

(Key Words: Antiphospholipid syndrome; Heart failure; Lupus coagulation inhibitor)

Recibido el 20 de marzo, 2003. Aceptado en versión corregida el 3 de julio, 2003.

¹Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Sección Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile. ³Departamento de Nefrología y de ⁴Inmunología Clínica y Reumatología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Dr Pablo Castro G, Dr Miguel Gutiérrez.

Marcoleta 347, Santiago, Chile.

E mail: pcastro@med.puc.cl

gutierrez@med.puc.cl

El síndrome antifosfolípido es una entidad caracterizada por la presencia de trombosis venosas y arteriales a repetición de cualquier territorio vascular, complicaciones obstétricas como las pérdidas fetales recurrentes (una o más si es >10 semanas de gestación ó 3 ó más si es <10 semanas de gestación) y parto prematuro secundario a insuficiencia placentaria o preeclampsia severa, asociado a la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos. Estos anticuerpos pueden ser más frecuentemente del tipo anticoagulante lúpico (AL) o anticardiolipinas (ACA), y se requiere de la positividad de uno de ellos en dos oportunidades separadas por un período de 6 semanas. Otro anticuerpo es el anti $\beta 2$ glicoproteína I, el cual, sin constituir actualmente un criterio diagnóstico, es un importante marcador de la enfermedad.

El síndrome antifosfolípido puede ser primario o secundario a enfermedades autoinmunes, drogas e infecciones y, en algunos casos, se puede observar en sujetos sanos en forma transitoria².

La evolución clínica es variada y puede ir desde cuadros asintomáticos o transitorios hasta un cuadro de compromiso multisistémico grave y asociado a alta mortalidad; esta entidad, poco frecuente, se conoce como síndrome antifosfolípido catastrófico (SAC)³.

Se presenta el caso de una paciente que presentó un SAC, manifestado por insuficiencia cardíaca aguda severa por disfunción sistólica ventricular izquierda, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar secundaria a embolias a repetición y hemorragia intrapulmonar, que logró sobrevivir luego del uso de varios esquemas terapéuticos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años con historia de poliartralgia seronegativa iniciada en marzo 2001, tratada con antiinflamatorios no esteroideos. Dos meses después presentó palpitaciones, disnea y expectoración hemoptoica. Por exacerbación de la sintomatología ingresó cursando con insuficiencia respiratoria aguda, falla renal e hipertensión arterial. La radiografía de tórax mostró infiltrados pulmonares bilaterales sugerentes de edema pulmonar. Al examen físico destacaba presión

arterial sistémica 170/90 mmHg, pulso 112 x' con ritmo regular, temperatura 36,5°C, frecuencia respiratoria de 34 x'. Examen cardíaco: taquicardia con galope ventricular izquierdo, sin soplos. El ECG mostró taquicardia sinusal, eje eléctrico y complejos QRS normales. Ecocardiograma con ventrículo izquierdo de tamaño normal (50 mm en diástole), con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) de 20%, sin disfunción valvular ni alteraciones segmentarias de la contractilidad. Requirió a las pocas horas de ingresada intubación y conexión a ventilación mecánica (VM). Para manejo hemodinámico se inició nitroprusiato en dosis progresiva hasta 100 ug/min. Presión arterial desciende a 100/60 mmHg y por presencia de hipoperfusión clínica se adiciona milrinona hasta 0,4 ug/kg/min. Catéter de Swan-Ganz (con milrinona) muestra índice cardíaco de 3 lt/min/m², presión de capilar pulmonar de 18 mmHg, presión de arteria pulmonar de 54/22 mmHg y resistencia vascular sistémica de 1000 dinas/seg/cm⁵. A su ingreso presenta creatinina 2,7 mg/dl, proteinuria 97 mg/dl, y sedimentos urinarios normales. La VHS era de 110 mm/h, PCR de 15 mg/dl (valor normal <1). Las pruebas de coagulación eran normales (TTPK= 35 s, Protrombina= 89%, INR= 1,1 y fibrinógeno de 455 mg/dl). Además la determinación de troponina I de 0,11 con CK total y MB normales. Se realizó serología para virus hanta, citomegalovirus, VIH, influenza, mycoplasma, clamidia, leptospira y tuberculosis, buscando una etiología para la falla respiratoria aguda, pero resultaron negativos. Los marcadores de enfermedades del tejido conectivo o vasculitis fueron todos negativos o normales incluyendo los anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-ENA, ANCA, anticuerpos anti-membrana basal, prueba de Coombs y niveles de complementos C3 y C4.

El anticoagulante lúpico realizado con la prueba confirmatoria de veneno de víbora de Russell resultó positiva, con anticardiolipinas y anti- $\beta 2$ glicoproteína I, isotipos IgG e IgM negativos. El VDRL fue también negativo. Una segunda muestra confirma el anticoagulante lúpico positivo con anti $\beta 2$ glicoproteína I normal (IgG e IgM). Nueva ecocardiografía mostró leve dilatación e hipertrofia ventricular izquierda, con compromiso moderado de la función sistólica, dilatación leve de cavidades derechas e hipertensión pulmonar (PAPS 55-60

mmHg). Se planteó una vasculitis primaria asociada a miocarditis y se manejó con diuréticos, vasodilatadores y metilprednisolona 500 mg/día intravenoso por 3 días. La paciente se agravó, con deterioro de su función respiratoria, expectoración hemoptoica y anemia, lo que sugirió hemorragia intraalveolar; dado el antecedente de anticoagulante lúpico se planteó el diagnóstico de SAC. Inició terapia con gammaglobulina iv 2 g/kg peso, dividido en 7 días, con buena respuesta clínica y radiológica y posteriormente 2 pulsos de ciclofosfamida iv (800 y 600 mg) asociados a aspirina 100 mg al día.

Dos días después de terminada la gammaglobulina, y estando con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular, presentó disnea súbita, desaturación de oxígeno (80% saturación percutánea con oxígeno ambiental), aparición de 3er ruido derecho y 2º ruido pulmonar aumentado; el ecocardiograma mostraba hipertensión pulmonar severa (70 mmHg), dilatación de cavidades derechas e insuficiencia tricuspídea, con FEVI de 45-50%. El cuadro se atribuyó a embolia pulmonar y a pesar del alto riesgo hemorrágico (tiempo sangría prolongado 15 min) se inició anticoagulación plena con heparina no fraccionada y se instaló un filtro en la vena cava inferior. Estudio de *doppler* venoso de extremidades inferiores fue negativo.

La paciente mejora pero al cuarto día el cuadro se repite, se agravó la falla respiratoria y requirió nuevamente ventilación mecánica. La angiografía pulmonar reveló un trombo subsegmentario derecho e hipertensión arterial pulmonar. Se realizó una fibrobroncoscopia que confirmó hemorragia intrapulmonar por la presencia de hemosiderina en los macrófagos; las baciloscopias y PCR para micobacterias, estudios citológicos, cultivos bacterianos y virales tomados por lavado broncoalveolar resultaron negativos.

Considerando el deterioro clínico y la persistencia de infiltrados pulmonares se decidió tratar con plasmaféresis, 10 sesiones en días alternos, con excelente resultado. Desaparecieron los infiltrados pulmonares, se normalizó la función renal (creatinina 1,4 mg/dl) y la función ventricular izquierda, persistiendo leve dilatación de cavidades derechas e hipertensión pulmonar moderada. Después de 35 días de hospitalización fue dada de alta en buenas condiciones, con antihipertensivos orales (enalapril 20 mg cada 12 h, metildopa 500

mg cada 8 h, carvedilol 12,5 mg cada 12 h), anticoagulación oral con INR de 3,0 y prednisona 25 mg/día. Hasta la fecha, dos años después del alta, se encuentra en buenas condiciones, siendo su radiografía de tórax y ecocardiograma normales.

Estudio inmunológico realizado en diciembre del año 2002 mostró complemento C3 y C4 normales, anticardiolipinas y anti β_2 glicoproteína I (isotipo IgG e IgM) negativos, hemograma y velocidad de sedimentación normales, anticuerpos antinucleares negativos, sedimento orina con proteinuria <150 mg/24 h y *clearance* de creatinina de 82 ml/min.

DISCUSIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) fue descrito en 1983 y se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos que utilizan proteínas plasmáticas como cofactores para ser inmunogénicos. El AL es una inmunoglobulina que es capaz de prolongar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos, sin embargo *in vivo* se asocia a fenómenos trombóticos venosos y arteriales. La patogenia no es clara, pero existen trastornos de proteínas de la coagulación, activación plaquetaria, activación endotelial, expresión de factor tisular, inhibición de proteína C y reacción contra las LDL oxidadas, todo lo cual favorece los fenómenos trombóticos².

En este caso, el diagnóstico de SAF se sustenta en la presencia de AL positivo asociado a fenómenos trombóticos microvasculares y embolia pulmonar¹; la evolución clínica es la que le da el sello de SAC.

En 1992, Asherson describe el SAC³ que es definido por el compromiso clínico de al menos tres sistemas orgánicos en un período de días o semanas y con histopatología que evidencia oclusiones múltiples de grandes y pequeños vasos^{2,4} siendo el compromiso microangiopático más frecuente en SAC que en el SAF clásico^{1,5,6}. El compromiso renal es el más frecuente (78%), seguido por pulmón (66%), sistema nervioso central (56%), corazón (50%) y piel (50%). Otros sistemas afectados son el gastrointestinal y glándulas suprarrenales, sin embargo todos pueden afectarse en diferente magnitud⁷. Todo esto deter-

mina que la presentación clínica sea compleja por el compromiso de muchos órganos en forma simultánea⁸.

A diferencia del caso presentado, la mayoría de los pacientes tienen antecedentes de lupus eritematoso sistémico (LES) o marcadores inmunológicos sugerentes^{5,9}. En este caso no encontramos un factor desencadenante de su cuadro catastrófico como se ve en la mayoría de los casos descritos⁵.

El compromiso pulmonar se caracteriza por disnea, síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), hemorragia pulmonar alveolar e infiltrados pulmonares intersticiales; la presencia de embolia pulmonar, falla cardíaca e infecciones contribuyen a la disnea. El mecanismo del SDRA no es claro y tiene una mortalidad de 50% a pesar de la terapia¹⁰. Esta paciente debutó con falla respiratoria aguda, hemorragia intrapulmonar, infiltrados pulmonares recurrentes, hipertensión pulmonar y dos episodios de embolia pulmonar, lo que coincide con lo reportado en la literatura, en que 16% de los casos presentaron embolia pulmonar, 6% hemorragia pulmonar y prácticamente todos, distress respiratorio del adulto en algún momento de su evolución^{5,11}.

A nivel cardíaco la presencia de microtrombos produce falla cardíaca congestiva y sólo 4-20% debuta con infarto agudo al miocardio. También se observan lesiones valvulares, especialmente mitral, con formación de vegetaciones no bacterianas^{12,13} y bloqueos auriculoventriculares. Debe destacarse que los trastornos cardíacos constituyen la principal causa de muerte del SAC¹⁴.

El compromiso renal es el más frecuente y se manifiesta como falla renal oligúrica secundaria a microtrombosis glomerular y necrosis cortical renal^{5,15,16}. La hipertensión arterial que puede llegar a ser maligna se debe a trombosis de la arteria

renal¹⁷, cursa con proteinuria aislada asintomática y puede llegar a insuficiencia renal aguda.

El dolor abdominal es una manifestación frecuente de compromiso gastrointestinal. La trombosis de vena porta, mesentérica y esplénica son comunes y pueden causar gangrena del endotelio e infartos esplénicos⁸. Nuestra paciente no presentó sintomatología gastrointestinal.

En el SAC también puede observarse hipofunción suprarrenal, compromiso cutáneo, anemia hemolítica microangiopática y coagulación intravascular diseminada (CID). En el caso presentado no se observaron estas manifestaciones. La CID se presenta en 28% de los casos de SAC, a diferencia del SAF primario o secundario y es un elemento de mal pronóstico⁸.

El tratamiento es complejo por el compromiso multisistémico. Se sabe que en el SAC la anticoagulación sola no es suficiente¹⁸ y requiere de otras terapias como corticoides, inmunosupresores, gammaglobulina y plasmaféresis, con lo que se ha logrado una mejoría en 70% de los pacientes⁵. El uso de plasmaféresis en SAC se basa en la similitud de este cuadro con la microvasculopatía observada en el púrpura trombocitopénico trombótico y se ha observado que puede ser efectiva en pacientes refractarios a las otras terapias. La plasmaféresis ha demostrado ser útil en pacientes con hemorragia intrapulmonar refractarios a esteroides, como es el caso de nuestra paciente¹⁰, sin embargo los resultados no son predecibles¹⁹. El uso de defibrotide, un modulador de la célula del endotelio vascular (VEC), ha demostrado ser efectivo en el manejo del SAC, esto ha hecho postular que la patogenia de este síndrome podría atribuirse a un daño en las diferentes funciones de VEC y no al daño tisular gatillado por fenómenos isquémicos y trombóticos²⁰.

REFERENCIAS

1. WILSON W, GHARAVI A, KOIKE T, LOCKSHIN M, BRANCH D, PIETTI J ET AL. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: report of an International Workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
2. LEVINE J, BRANCH D, RAUCH J. The antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
3. ASHERSON R. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-12.

4. ASHERSON R, CERVERA R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 325-9.
5. ASHERSON R, CERVERA R, PIETTI J, FONT J, LIE J, BURCOGLU A ET AL. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* (Baltimore) 1998; 77: 195-207.
6. MADDISON P, THORPE C, SEALE J, AHMED W, WHITELEY G. "Catastrophic" Antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000; 9: 484-8.
7. GONZÁLEZ G, GUTIÉRREZ M, ORTIZ M, TELLEZ R, FIGUEROA F, JACOBELLI S. Association of primary antiphospholipid syndrome with primary adrenal insufficiency. *J Rheumatol* 1996; 23: 1286-7.
8. ASHERSON R. The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998; a review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment. *Lupus* 1998; 7 Suppl 2: S55-62.
9. MIZUNO R, FUJIMOTO S, FUGIMOTO T, NISHINO T, SHIIKI H, HASHIMOTO T ET AL. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in systemic lupus erythematosus: an autopsy case report of a young woman. *Intern Med* 2000; 39: 856-9.
10. ESPINOSA G, CERVERA R, FONT J, ASHERSON R. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195-8.
11. WIEDERMANN F, MAYR A, SCHOBERSBERGER W, KNOTZER H, SEPP N, RIEGER M ET AL. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 723-30.
12. ASHERSON R, HUGHES G. The expanding spectrum of Libmann-Sacks endocarditis. The role of antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 225-8.
13. ZAKYNTHINOS E, VASSILAKOPOULOS T, KONTOGIANNI D, ROUSSOS C, ZAKYNTHINOS S. A role for transesophageal echocardiography in the early diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000; 248: 521-6.
14. WESTNEY G, HARRIS E. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18: 805-17.
15. TRIPLETT D, ASHERSON R. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Am J Hematol* 2000; 65: 154-9.
16. CISTERNAS M, GUTIÉRREZ M, ROSENBERG H, JARA A, JACOBELLI S. Catastrophic antiphospholipid syndrome and crescentic glomerulonephritis: A clinicopathologic case. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 252-4.
17. ASHERSON R ET AL. Renal artery stenosis and hypertension in primary antiphospholipid syndrome. *Am Rheum Dis* 1990; 49: 184-7.
18. ZOLI A, D'AGOSTINO M, POMPA A, ALTOMONTE L, MIRONE L, MAGARO A. Failure of aggressive anticoagulant therapy in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 113.
19. FLAMHOLZ R, TRAN T, GRAD G, MAUER A, OLOPADE O, ELLMAN M ET AL. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta (2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apheresis* 1999; 14: 171-6.
20. BURCOGLU-O'RAL A, ERKAN D, ASHERSON R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002; 29: 2006-11.