



Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico. Reporte de un caso

Silvia Méndez Flores,* María del Pilar Cruz Domínguez,** Olga Lidia Vera Lastra***

RESUMEN

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico es una enfermedad rara, pues representa 0.8% de los casos con este padecimiento. Para establecer su diagnóstico definitivo deben considerarse los siguientes criterios preliminares: 1) afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos; 2) manifestaciones simultáneas en menos de una semana; 3) confirmación histopatológica de oclusión de los vasos pequeños de, al menos, un órgano o tejido, y 4) confirmación por laboratorio de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipínicos).

Caso clínico: hombre de 35 años de edad con antecedentes de úlceras recidivantes en los maléolos. El paciente ingresó con insuficiencia arterial en el miembro torácico derecho, 24 horas después tuvo daño neurológico, pérdida del estado de alerta e insuficiencia respiratoria que ameritó ventilación mecánica; se agregó insuficiencia arterial en la extremidad inferior izquierda; ausencia de los reflejos del tallo y muerte cerebral. El paciente tuvo insuficiencia renal aguda e infarto agudo del miocardio. La determinación de anticuerpos anticardiolipínicos resultó con IgG de 20 UI/mL y el anticoagulante lúpico fue mayor de 12. En la tomografía del cráneo se detectó un infarto parietal izquierdo con extensión en la región frontal y occipital izquierda y derecha. En la biopsia de piel (úlceras) de la pierna izquierda se detectaron trombos de fibrina en los capilares de la dermis papilar. El diagnóstico de este estudio se realizó en forma tardía y la evolución del paciente, a muerte cerebral, hizo imposible administrar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico, angiopatías.

ABSTRACT

Catastrophic antiphospholipid syndrome is an entity with a high mortality that represents 0.8% of the cases of antiphospholipid antibodies syndrome. The preliminary criteria for classification are as follows: involvement of three or more organs, systems and/or tissues, development of simultaneous manifestation in less than one week, histopathology corroboration of occlusion of small vessels in at least one organ or tissue, and laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipins antibodies). When the four criteria are fulfilled, then a definitive diagnosis is made.

Case: Men of 35 year old, whit history of recidivant ulcers of the malleoli of 6 years evolution. He was admitted with arterial insufficiency of right upper extremity, neurological impairment, loss of consciousness, respiratory insufficiency which needs mechanical ventilatory support. Later, arterial insufficiency of the left lower extremity is added to this picture. The patient presents loss of brain reflexes and brain death. He showed acute renal failure and acute myocardial infarction. Anticardiolipins IgG had value of: 20 IU/mL, lupic anticoagulant was higher than 12. Brain scan tomography showed left parietal infarction with extensión to left frontal, and occipital and right occipital regions. Skin biopsy from ulcer in left leg: Show fibrin trombo in capillary of the papillary dermis. The present case fulfills the criteria for syndrome (whit arterial thromboses of lower extremities and central nervous system, and with findings of renal and skin microangiopathy). The diagnosis of this study was made in delayed form and the evolution of the patient, until cerebral death, did impossible to administer the suitable treatment.

Key words: Catastrophic antiphospholipid syndrome, angiopathy.

* Residente de medicina interna de tercer año, Departamento de Medicina Interna.

** Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.

*** Jefa del Departamento de Medicina Interna.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza,
Antonio Fraga Mouret.

Correspondencia: Dra. Olga L. Vera Lastra. Medicina Interna, 7° piso, Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza Antonio Fraga Mouret, calle Seris y Zachila s/n, colonia La Raza, México, DF.

Recibido: enero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos es una trombofilia autoinmunitaria adquirida, que se distingue por trombosis arterial o venosa (o ambas) y abortos recurrentes. En algunos casos se clasifica como catastrófico, ya que implica microangiopatías graves y mortalidad mayor a 50%.¹ Este síndrome afecta tres o más órganos o sistemas en forma simultánea en menos de una semana. Los hallazgos histopatológicos y sanguíneos resultan con elevada concentración de anticuerpos antifosfolipídicos.^{1,2} Se comunica el caso de un pa-

ciente con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico, trombosis arterial, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio e insuficiencia orgánica múltiple.

CASO CLÍNICO

Hombre de 35 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, obrero (empresa de hule); antecedentes heredofamiliares o personales sin importancia. Seis años atrás aparecieron ulceraciones en los maléolos, recidivantes y de difícil cicatrización; el diagnóstico fue insuficiencia venosa periférica y se trató con pentoxifilina. El padecimiento actual lo inició el 11 de abril del año 2006; el paciente manifestaba disestesia del miembro torácico derecho, dolor y cianosis, por lo que se consideraron los datos de insuficiencia arterial. En las próximas 24 horas tuvo daño neurológico (desorientación y pérdida del estado de alerta) y dificultad respiratoria; requirió ventilación mecánica. Posteriormente se observaron cambios en la coloración, disminución del pulso y llenado capilar en el miembro torácico contralateral y pélvico izquierdo. En la exploración física se determinó tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 70X y temperatura corporal de 36.5°C; requirió ventilación mecánica controlada sin esfuerzo respiratorio; la escala de Glasgow fue de tres, hubo ausencia de los reflejos del tallo; mucosa oral íntegra, sin lesiones; cuello sin alteraciones; campos pulmonares bien ventilados, sin agregados; ruidos cardíacos rítmicos; sin fenómenos agregados. No se identificaron alteraciones en el abdomen. La extremidad superior derecha tuvo ausencia de pulso, palidez y llenado capilar lento; la izquierda con cianosis distal, pulso radial disminuido, cianosis y llenado capilar lento; en las extremidades inferiores se apreciaron úlceras bimaleolares (figura 1), de fondo seco, bordes gruesos e irregulares, sin secreción o infección. En la pierna derecha hubo pulsos palpables y trofismo conservado; la pierna izquierda tenía apariencia pálida, sin llenado capilar y pulso ausente.

El resultado del examen de laboratorio e inmunológico se muestra en los cuadros 1 y 2.

El ultrasonido arterial del tórax (lado derecho) indicó flujo disminuido en la arteria braquial (hasta el tercio medio) y no se detectaron placas ateromatosas.



Figura 1. Úlceras del maléolo interno.

En la bifurcación se apreció mayor disminución del flujo radial y cubital.

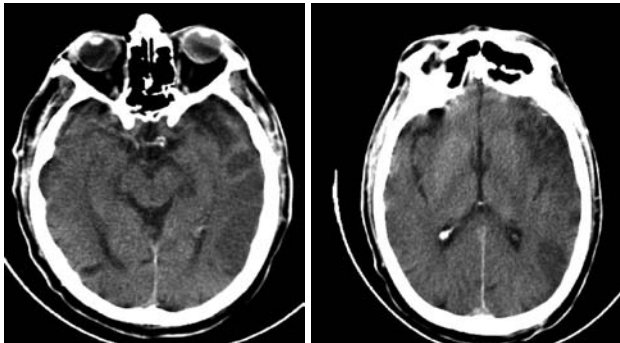
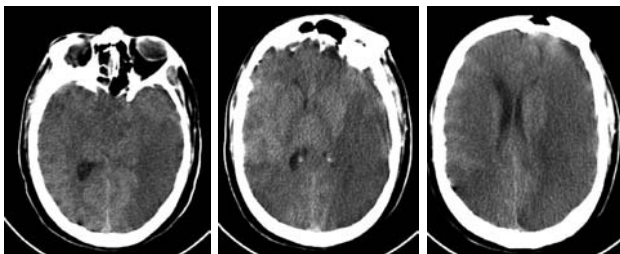
La tomografía del cráneo en fase simple (12/04/09) mostró una imagen hipodensa en el lóbulo parietal izquierdo (figura 2). La tomografía del cráneo en fase simple (13/04/06) mostró una imagen hipodensa en el hemisferio izquierdo (abarcaba los lóbulos frontal, parietal y occipital) y en la región occipital derecha, con edema cerebral, colapso del sistema ventricular y desplazamiento de la línea media (figura 3).

El electroencefalograma demostró signos de muerte cerebral (13/04/06).

En la biopsia de piel (úlceras de la pierna izquierda) se encontraron trombos de fibrina, localizados en los capilares de la dermis superficial, sin vasculitis; necrosis de la epidermis, capilares congestionados en

Cuadro 1. Resultados del examen general de laboratorio

Examen	11/04/2006	13/04/2006	Examen	11/04/2006	12/04/2006
Hemoglobina	14.7	12.8	Gasometría arterial	100%	100%
Hematocrito	42.4	41.4	FIO ₂		
Leucocitos	11,500	5,200	pH	7.45	7.34
Plaquetas	237,000	119,000	pO ₂	65	58
Glucosa	86	199	pCO ₂	20.9	50.2
Creatinina	1.58	8.78	HCO ₃		27.5
Urea	78.5	183	dEB	-6.4	1.5
CPK	475	5559/MB 142	Saturación	94%	87.90%
LDH	291	672	Examen general de orina		
TGO	17	175	pH	6	6
TGP	17	101	Densidad	1025	1025
Bilirrubina total	1.03	0.69	Proteinuria	Negativo	++
Sodio	140	161	Glucosuria	Negativo	Negativo
Potasio	4.4	6.2	Bacterias	Negativo	Negativo
Cloro	128		Hemoglobina	+++	+++
TP	14.1	20.5	Leucocitos	20-25/c	20-25/c
TTP	30.2	23.2	Eritrocitos	Negativo	Abundantes
			Células epiteliales	+	+

**Figura 2.** Tomografía en fase simple (12/04/06). Imagen hipodensa del lóbulo parietal izquierdo con de edema cerebral.**Figura 3.** Tomografía del cráneo en fase simple (13/04/06). Imagen hipodensa en el hemisferio izquierdo (abarca el lóbulo frontal, parietal y occipital, y la región occipital derecha con edema cerebral, colapso del sistema ventricular y desplazamiento de la línea media).

la dermis papilar y macrófagos con hemosiderina. En toda la dermis se observaron vasos de pared gruesa con fibrohiperplasia de la dermis reticular y del tejido subcutáneo (figura 4).

DISCUSIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico es una enfermedad rara, pues representa 0.8% de los casos con este padecimiento.¹ Asherson y colaboradores lo definieron como un proceso tromboclusivo de los grandes y pequeños vasos, cuya afección implica, por lo menos, tres órganos y produce elevadas concentraciones de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico (o ambos).³ Esta enfermedad suele aparecer a los 37 años de edad y la relación entre mujeres y hombres es de 3:1.⁴ En 40% de los pacientes inicia como síndrome primario y en 20% se reconoce un factor causal. Los factores predisponentes incluyen: infecciones (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*; algunos microorganismos estimulan la producción de anticuerpos antifosfolipídicos y anticuerpos contra la β -2-GPI);^{5,6} traumatismos, embarazo, neoplasias, suspensión de anticoagulantes, fármacos

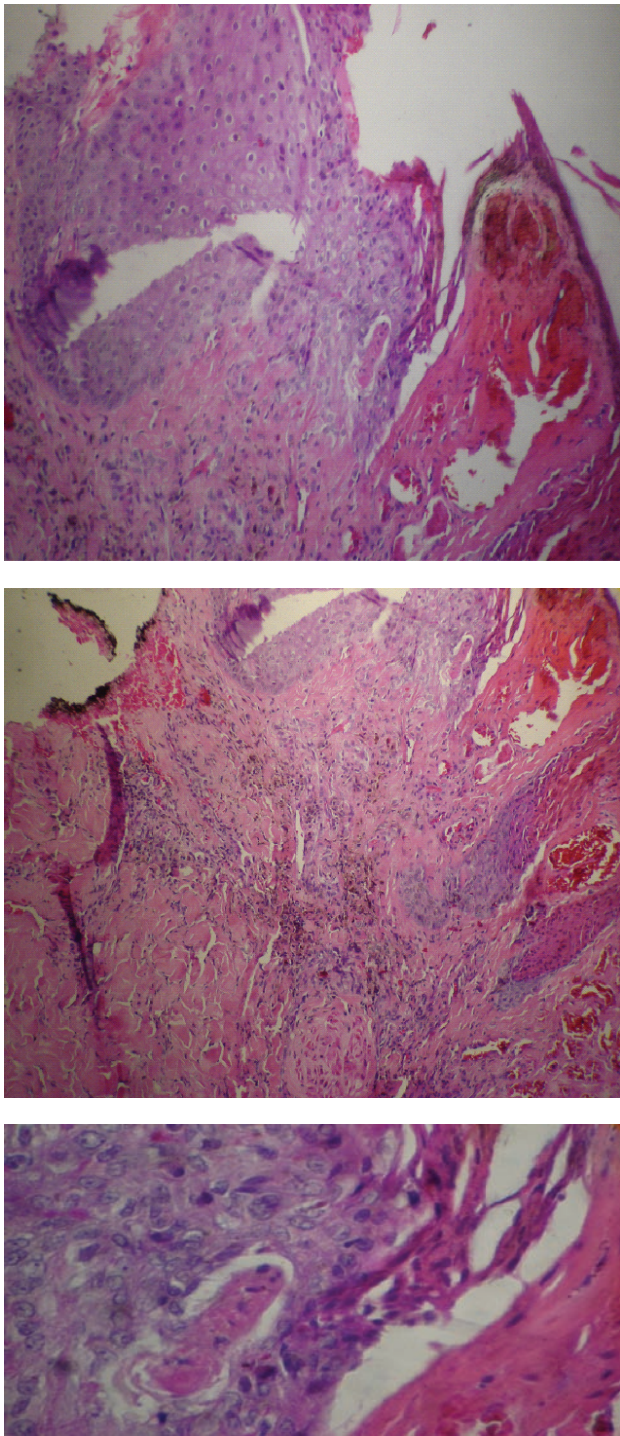


Figura 4. Biopsia de la piel. Úlcera: trombos de fibrina en capilares de la dermis superficial, sin vasculitis, necrosis de la epidermis, capilares congestivos en dermis papilar; macrófagos con hemosiderina. En toda la dermis vasos de pared gruesa con fibrohiperplasia de dermis reticular y tejido subcutáneo.

Cuadro 2. Resultados del análisis inmunológico

Examen	Resultados	Valores de referencia
IgG	1320	700-1800
IgA	392	100-480
IgM	97	60-250
C3	165	80-200
C4	37	10-50
Anticuerpos antinucleares	Negativo	
Anti-ADN	Negativo	
Anticuerpos anticardiolipínicos: IgG	20 UI/mL Negativo	< 10 UI/mL
Anticuerpos anticardiolipínicos: IgM	> 12 UI/mL	
Anticoagulante lúpico	alto	

que afectan el metabolismo de la warfarina; tiazidas, captopril y estrógenos.^{4,7} En el paciente de este estudio no se identificó algún factor predisponente.

La fisiopatología se relaciona con trastornos de la coagulación (trombosis diseminada en la microcirculación) y los anticuerpos antifosfolipídicos se fijan a las proteínas plasmáticas ($\beta 2$ glicoproteína), protrombina, anexina y cininógeno de alto y bajo peso molecular.^{8,9} Los anticuerpos se fijan a la superficie de las plaquetas, monocitos y células endoteliales para estimular su activación y producir un estado procoagulante. Los anticuerpos antifosfolipídicos también inducen la trombosis, inhiben la expresión de los factores V y VIII, y aumentan la producción de trombina;^{10,11} además, se ha observado que disminuyen la antitrombina III, proteína S y proteína C. La trombosis microvascular diseminada, concomitante al síndrome de anticuerpos antifosfolipídico catastrófico, causa necrosis e isquemia, cuyo resultado es un cuadro clínico similar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,¹⁰ probablemente ocasionado por la acción que ejerce en las células endoteliales; los anticuerpos antifosfolipídicos, solos o como componentes del complejo antígeno-anticuerpo, pueden inducir un cuadro similar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹⁰

Las manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico inclu-

ye, principalmente, la afección del riñón (78%),^{3,12} ocasionada por la microangiopatía de los capilares glomerulares y de los vasos renales, con subsiguiente insuficiencia renal aguda. La mayoría de los pacientes sufre hipertensión sistémica y suele evolucionar a hipertensión maligna.^{4,7} El examen de orina revela hematuria, proteinuria y cilindros hialinos o granulados. Dichas características las tuvo el paciente de este caso.

En 66% de los pacientes ocurren infartos pulmonares, hipertensión, trombosis arterial y hemorragia alveolar.¹³ El paciente de este estudio tuvo datos gasométricos de hipoxemia persistente, a pesar del aumento en FiO_2 , con ventilación mecánica. Aunque no se hicieron estudios de gammagrafía pulmonar, se sospecha que el paciente sufrió tromboembolia pulmonar.

La afección del sistema nervioso central se observa en 56% de los casos (microtrombos [26%] e infartos cerebrales [13%]), como ocurrió en este paciente.^{6,7}

El 50% de los casos sufre afección de la piel y el corazón. El paciente tuvo un infarto agudo del miocárdico.

Las úlceras crónicas en las extremidades son manifestaciones cutáneas típicas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. El paciente de este estudio tuvo antecedentes de dichas manifestaciones, además de trombos en la biopsia de piel.

Las manifestaciones adicionales comprenden afección del páncreas, bazo, la glándula tiroides, los músculos, nervios periféricos y alteraciones gastrointestinales (38%).

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico incluye criterios preliminares¹⁴ para clasificar la enfermedad:

- 1) Datos de afección de tres o más órganos, sistemas o tejidos.
- 2) Manifestaciones simultáneas en menos de una semana.
- 3) Confirmación histopatológica de oclusión de los vasos pequeños (al menos un órgano o tejido).
- 4) Confirmación por laboratorio de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipínicos)

El diagnóstico definitivo debe cumplir con los cuatro criterios. El diagnóstico probable comprende alguno de los siguientes puntos:

- a) Cuatro criterios y afección de un órgano, sistema o tejido.
- b) Cuatro criterios sin la confirmación por laboratorio (al menos dentro de seis semanas). En este caso, ocasionado por la muerte del paciente; sin efectuar las pruebas de anticuerpos antifosfolipídicos antes de diagnosticar el síndrome.
- c) Criterios 1, 2 y 4.
- d) Criterios 1, 3 y 4 más la tríada de episodios ocurridos (una semana a un mes) después de aparecer las manifestaciones clínicas, a pesar de la anticoagulación.

Estos criterios tienen sensibilidad de 90.3%, especificidad de 99.4%, valor pronóstico positivo de 99.4% y valor pronóstico negativo de 91.1%.¹⁴

El paciente de este estudio cumplió los cuatro criterios preliminares para establecer el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico.

El tratamiento de la enfermedad es parecido al de la insuficiencia multiorgánica, trombosis diseminada o el cuadro autoinmunitario. Algunos tratamientos incluyen plasmaféresis, gammaglobulina intravenosa, anticoagulantes, inmunodepresores (ciclofosfamida), agentes fibrinolíticos, prostaciclina, danalzol, ciclosporina A y defibrotide en combinación.¹⁵ La plasmaféresis y gammaglobulina intravenosa son buenas opciones, pero aún no existen estudios controlados. Los anticoagulantes son el tratamiento de elección, pues han reducido la mortalidad en 38 a 75% de los casos. Otra opción incluye los corticosteroides, la inmunoglobulina IV y plasmaferesis.¹⁶⁻¹⁹ El tratamiento con rituximab ha sido satisfactorio para dicho padecimiento.²⁰ El paciente de este estudio se trató con heparina de bajo peso molecular, ya que los anticoagulantes no fueron efectivos debido al grado de la enfermedad cerebrovascular (alto riesgo de transformación hemorrágica), la rápida evolución del cuadro, el tamaño del infarto cerebral con el que se recibió y el diagnóstico confirmatorio de muerte cerebral.

CONCLUSIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico es una enfermedad muy grave que ocasiona elevada mortalidad. Las manifestaciones clínicas son diversas e implican elevada sospecha para realizar el diagnóstico definitivo. El tratamiento de elección comprende anticoagulantes, plasmaféresis o gammaglobulina intravenosa e inmunodepresivos. El diagnóstico de este estudio se realizó en forma tardía y la evolución del paciente, a muerte cerebral, hizo imposible administrar el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
2. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12:530-4
3. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19(4):508-12.
4. Asherson RA, Cervera R, Piette J. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:335-77.
5. Gharavi AE, Pierangeli SS. Origin of antiphospholipid antibodies: induction of a aPL by viral peptides. *Lupus* 1998;7(Suppl 2):S52-4.
6. Graffin B, Goutorbe P, Poyet R, Raymond A, et al. Multi-organ failures during septic shock from *Escherichia coli* urinary tract infection: catastrophic antiphospholipid syndrome? *Rev Med Interne* 2006;28:52-55.
7. Asherson RA, Cervera R, Piette J, Font J, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* 1998;77:195-207.
8. Triplett DA, Asherson RA. Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). *Am J Hematol* 2000;65:154-9.
9. Abinader A, Hanly AJ, Lozada CJ. Catastrophic antiphospholipid syndrome associated with anti-beta2-glycoprotein I IgA. *Rheumatology* 1999;38:84-85.
10. Asherson RA, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Hematol* 2000; 7:325-9.
11. Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993;81:2618-25.
12. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufrils R. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:507-18.
13. Asherson RA, Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995;22:62-66.
14. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, Espinosa G, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;1205-9.
15. Westney GE, Harris NE. Catastrophic antiphospholipid syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:805-17.
16. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:575-90.
17. Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:129-48.
18. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6:98-103.
19. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Carles Reverter J. Catastrophic antiphospholipid syndrome: proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002;8:157-65.
20. Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S, Shinada S, et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006 ;33:355-7.