

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS CATASTRÓFICO: UN RETO A SEGUIR VIVIENDO

Dennis Flores¹

Roberto Acosta²

Rubén Montúfar³

Recibido: 02/05/2015

Aceptado: 28/06/2015

Resumen

El Síndrome Antifosfolípidos (SAF) es un estado pro trombótico caracterizado por trombosis arteriales y venosas en cualquier órgano o tejido vascular del organismo, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes las trombosis venosas de miembros inferiores, las arteriales cerebrales y las complicaciones obstétricas relacionados con alteraciones en la circulación placentaria. El Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico (SAFC), es una variante del SAF, que se caracteriza por trombosis en múltiples nichos vasculares, lo cual lleva a falla multisistémica y se encuentra asociada a una alta mortalidad.

A continuación se presenta el caso de una paciente con Lupus Eritematoso Generalizado de corto tiempo de evolución, con manifestaciones articulares, mucocutáneas, hematológicas, renales y anticuerpos antifosfolípidos positivos; quien encontrándose en un estado estable de su enfermedad, inicia de forma súbita episodio de trombosis en diferentes sitios del organismo y en menos de una semana de evolución; fenómeno que inició con episodios oclusivos en venas de miembros inferiores, luego en el sistema arterial cerebral y finalmente en arterias pulmonares; a pesar de una anticoagulación efectiva, lo cual condicionó un deterioro súbito y progresivo de la salud de la paciente, llevándola a un estado crítico, por lo que fue tratada inicialmente con bolos de metilprednisolona, heparinas de bajo peso molecular, aspirina y estatinas, pero debido al deterioro de la paciente y al episodio de múltiples trombosis, se indicaron sesiones de plasmaféresis y finalmente rituximab, con un desenlace satisfactorio. En la actualidad, la paciente se encuentra estable, y siguiendo su tratamiento con dosis bajas de esteroides, inmunosupresores y anticoagulación.

Palabras clave: Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico (SAFC), Plasmaféresis, Rituximab, El Salvador.

¹ Dennis Flores, internista del consultorio de especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. dennisflores@gmail.com

² Roberto Acosta, internista del consultorio de especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. r.ivan.acosta@gmail.com

³ Rubén Montúfar, internista del consultorio de especialidades del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. rmontufar@hotmail.com

Introducción

El Síndrome Antifosfolípidos (SAF) es un estado pro trombótico caracterizado por trombosis arteriales y venosas en cualquier órgano o tejido vascular del organismo, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes las trombosis venosas profundas de miembros inferiores y las trombosis de las arteriales cerebrales; sin embargo, cualquier órgano o tejido vascular puede llegar a ser afectado. Las otras manifestaciones que pueden presentarse en el SAF son las complicaciones obstétricas, las cuales incluyen la muerte inexplicable de uno o más fetos morfológicamente normales mayores de 10 semanas de gestación, el nacimiento prematuro de uno o más neonatos morfológicamente normales antes de las 34 semanas de gestación, pre eclampsia severa o eclampsia, y uno o más abortos espontáneos consecutivos, sin causa explicable, menores de 10 semanas de gestación. Los criterios revisados para SAF enfatizan las manifestaciones clínicas y la presencia de auto anticuerpos específicos como un componente esencial en el diagnóstico.^{1,2}

El Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico (SAFC) fue descrito por Asherson en 1992, como una variante del SAF3, y se caracteriza por trombosis en múltiples nichos vasculares, lo cual lleva a falla multisistémica y se encuentra asociada a una alta mortalidad y se presenta en un pequeño grupo de pacientes 1. Los hallazgos histopatológicos muestran trombosis vascular, sin evidencia de inflamación en la pared de los vasos sanguíneos.⁴ Según algunos estudios, los factores desencadenantes que se asocian con una mayor frecuencia al SAFC son: infecciones (22%), procedimientos quirúrgicos (10%), suspensión de anticoagulación (8%), medicamentos concomitantes (7%), complicaciones obstétricas (7%), neoplasias (5 %) y actividad del lupus (3%).⁵

En el 2003, el Grupo de estudio de SAFC propuso los Criterios Diagnóstico del SAFC (Tabla No 1) y el algoritmo de tratamiento. El primer paso es la identificación y tratamiento de los factores desencadenantes y concomitantemente la anticoagulación por los episodios de trombosis; además se recomienda la utilización de esteroides más plasmaféresis y/o inmunoglobulinas endovenosas dirigidos contra los autoanticuerpos antifosfolípidos y para controlar la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En los últimos años se ha utilizado en casos refractarios al tratamiento de primera línea, algunos otros medicamentos como el Rituximab, el cual tiene un potencial role junto con la terapia convencional en el SAFC.⁶

Tabla No 1. Criterios diagnósticos para Síndrome Antifosfolípidos catastrófico

1. Evidencia de compromiso de 3 órganos, sistemas y/o tejidos
2. Desarrollo de manifestaciones simultáneamente o en menos de una semana
3. Confirmación por laboratorio de Anticuerpos antifosfolípidos y/o anti cardiolipinas y/o, anticoagulante lúpico y/o anti $\beta 2$ glicoproteína en títulos altos (mayores a 40 U/L).
4. Exclusión de otros diagnósticos

Se considera Síndrome Antifosfolípidos catastrófico definitivo:

- Si cumple los cuatro criterios

Se considera Síndrome Antifosfolípidos catastrófico probable:

- Si cumple los cuatro criterios, excepto el compromiso de 2 órganos, sistemas y/o tejidos
- Si cumple los cuatro criterios, excepto la confirmación de laboratorios de los anticuerpos a las 12 semanas debido a muerte temprana y nunca antes habérsele indicado los anticuerpos antifosfolípidos al evento actual
- Si cumple criterios 1,2 y 4
- Si cumple criterios 1,3 y 4 y el desarrollo de un evento en menos de una semana, pero más de un mes, a pesar del tratamiento con anticoagulación.

A pesar de los esfuerzos en el tratamiento, la sobrevida de este tipo de pacientes es baja, pero se ha logrado disminuir el índice de mortalidad de 53 % en aquellos pacientes diagnosticados antes del año 2001 a un 33 % en pacientes diagnosticados después del año 2005.⁷

A continuación presentamos el caso de un paciente con Síndrome Antifosfolípidos catastrófico:

Se trata de una mujer, de 31 años, G3P3A0V3, conocida por Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) desde junio de 2013, con manifestaciones articulares, mucocutáneas, hematológicas (Trombocitopenia de 22,000 x mm³) y estudios inmunológicos positivos (ANA 1:1280 patrón homogéneo, Anti DNA > 300 U/ml, Anticuerpos Anticardiolipinas (ACA) IgG 102 GPL/ml e IgM 72 MLP/ml). Fue tratada inicialmente con bolos de metilprednisolona 1 gramo EV/día No 3, y posteriormente con prednisona y azatioprina con mejoría clínica.

En noviembre 2013, se evidencia actividad renal (proteinuria 1.6 gr/24 horas) por lo que se suspende azatioprina y se indica ciclofosfamida en bolos IV (750 mg/ mensual el primer mes y 1000 mg/ segundo mes), presentando dos meses después herpes bucal extenso y úlcera en miembro inferior izquierdo la cual se infectó, por lo que fue necesario suspender tratamiento inmunosupresor y agregar antibióticos. Dos semanas después, consultó en unidad de emergencias, con historia de 4 días de inicio de visión borrosa, fosfenos y alteraciones del estado de conciencia acompañados de dolor y aumento súbito de diámetro de miembro inferior izquierdo. Negaba fiebre, no artralgias, no úlceras orales, no fotosensibilidad, no otra sintomatología.

Se recibió en unidad de emergencia con los siguientes signos vitales: FC: 120 latidos/min, TA: 130/80 mm Hg, FR: 20 respiraciones/min y Saturación de O₂: 96.9 % al aire ambiente. Al examinarla se encontró consciente, orientada, Ojos: Pupilas isocóricas (4 mm). Boca: mucosas húmedas, no úlceras orales. Cuello: no adenopatías, tiroides normal. Tórax: simétrico, buena expansión costal, pulmones hipoventilados en sus bases con leves crepitaciones, CV: taquicardia (FC: 120 latidos/minuto), ritmo regular, no soplos. Abdomen: blando y depresible, no masas palpables, no visceromegalia. Extremidades: úlcera de 2 x 2 cms, de bordes limpios en 1/3 inferior de pierna izquierda, con calor, eritema y diámetro aumentado de tamaño a partir del tercio medio de pierna izquierda (3 cm de diferencia con respecto a pierna derecha). Signos de Homans (+) y Pratt (+). Neurológico: Funciones mentales superiores conservadas, no signos de irritación meníngea. ROT normales. Pares craneales: cuadrantanopsia nasal superior izquierda.

En sus estudios de laboratorio y gabinete se encontró lo siguiente

Leucocitos: 10,300/mm³, 880 Linfocitos totales y 9030 Neutrófilos totales, hemoglobina: 10.9 g/dl, VGM 83 fl, plaquetas: 202,000 y eritrosedimentación: 90 mm/h.

Albúmina 1.9 g/dl, Creatinina: 1.4 mg/dl, glucosa: 104 mg/dl., Dímero D: 10.66 ug/ml (VN 0.00 a 0.50 ug/ml).

Gases Arteriales: pH: 7.59 pCO₂: 27.8 mm Hg pO₂: 73.5 mm Hg HCO₃: 27.3 PO₂/FIO₂: 351.9 al 21%

EGO: Proteínas 300 mg/dl, cilindros granulosos de 0 a 1/c, eritrocitos de 30 a 40/c, leucocitos de 80 a 90/c.

Electrocardiograma: Taquicardia sinusal, frecuencia cardíaca: 110 latidos/min., onda P 0.10, PR 0.16seg, QRS 0.04seg, Eje +60, no elevaciones ni depresiones del segmento ST, índices de Sokolow y Lewis negativo, no presencia de S1Q3T3.

Radiografía PA de tórax: normo expuesta, normo inspirada, adecuada penetración, no se observan consolidaciones ni derrames pleurales. Hay acentuación para-hiliar bilateral.

Ecocardiograma: Cavidades en diámetros normales, VI hiperdinámico, función sistólica normal, FE: 63%. Insuficiencia tricuspídea ligera. Derrame pericárdico ligero, no colapso de aurícula derecha. No trombos intracavitarios, no vegetaciones.

Doppler venoso miembro inferior izquierdo: Trombosis venosa profunda desde la vena poplítea.

TAC cerebral: lesión hipodensa en región occipital derecha.

AngioTAC pulmonar: Tromboembolismo de arteria pulmonar derecha sub segmentaria. Derrame pleural bilateral a predominio derecho. Atelectasias basales bilaterales. Engrosamientos septales basales bilaterales.

También se le realizó punción lumbar en la que se encontró en el citoquímico de LCR:

Ph 8, color amarillo, aspecto leve turbio, sedimento a glóbulos rojos, coagulación positiva, GR 332/ mm³, GB 3/ mm³, LDH: 93, proteínas totales en líquido 2.3 g/dl.

Con base a la anamnesis, la exploración clínica, los estudios serológicos y de gabinete se concluyó que se trataba de una paciente con Lupus Eritematoso Generalizado más Síndrome Antifosfolípidos

secundario, quien durante la evolución de la patología desarrolló una enfermedad vascular cerebral y trombosis de miembro inferior izquierdo, por lo que fue manejado de manera integral iniciando con pulsos de metilprednisolona a 1 gr/ día, el cual recibió por 3 días, seguido con anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular, aspirina 100 mg/día y atorvastatina 40 mg V.O. cada día. Posteriormente, se documentó tromboembolismo pulmonar, por lo que se catalogó como SAF catastrófico y se continuó su tratamiento con plasmaféresis por 5 días y finalmente Rituximab (Mabthera®) 1 gramo en número de 2, con 15 días entre cada infusión con lo cual evolucionó satisfactoriamente.

En la actualidad la paciente se encuentra clínicamente estable, manejada con prednisona 5 mg. cada día, mofetil de Micofenolato 2 gramos al día, cloroquina 150 mg al día, ácido acetilsalicílico 100 mg al día y warfarina 5 mg al día.

Discusión

El Lupus eritematoso generalizado es una enfermedad autoinmune compleja, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos, los cuales activan y liberan una serie de mediadores que perpetúan una respuesta inflamatoria sistémica, está a su vez puede estar asociada a SAF en el 50% de los casos. Dicha relación fue descrita por primera vez en 1983 por Boey y colaboradores.⁸

El Síndrome Antifosfolípidos es un síndrome clínico asociado a morbilidad del embarazo, principalmente pérdidas fetales y/o trombosis vascular el cual puede ser de origen venoso o arterial, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes, más comúnmente anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico.

Cervera y colaboradores, en un estudio Multicéntrico, en el que se incluyeron en un período de 10 años 1000 pacientes, evaluaron las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con diagnóstico de SAF reportando que el 32.6 % de los pacientes tenían diagnóstico de LEG asociado, de los cuales el 16.6% de los pacientes en estudio presentaron su primer evento trombótico antes de los primeros 5 años del diagnóstico y el 14.4% en los 5 años subsecuentes. Además, las principales manifestaciones trombóticas fueron: Eventos cerebro vasculares (EVC), ataques isquémicos transitorios (TIA), trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (TEP); de los 1000 pacientes en estudio, únicamente 9 (0.9%) pacientes presentaron un SAF Catastrófico, de los cuales 5 murieron (55.6%).⁹

En el caso particular de nuestra paciente con diagnóstico de LEG de aproximadamente 2 años de evolución, quien presentaba anticuerpos anticardiolipinas positivos, el espectro clínico relacionado con los eventos trombóticos vasculares con afección de múltiples órganos en un periodo corto es catalogado como Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico (SAFC).

La paciente en el caso en mención, presentó oclusión vascular evidenciada en un periodo menor de 5 días, los cuales se describen en orden cronológico: Evento cerebro vascular, trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo y tromboembolismo pulmonar. El cual fue manejado de una manera integral, iniciando con pulsos de metilprednisolona a 1 gr/ día, el cual recibió por 3 días, seguido de plasmaféresis por 5 días, anticoagulación y Rituximab (Mabthera®) 1 gramo en número de 2, con 15 días entre cada infusión.

Desde 1992, cuando Ronald Asherson describió el primer grupo de pacientes que desarrollaron una forma catastrófica del síndrome antifosfolípidos clásico, cientos de pacientes se han presentado con esta devastadora variante.

La fisiopatología del SAFC no es completamente conocida en la actualidad; de hecho, muchos pacientes con anticuerpos antifosfolípidos circulantes, no desarrollan trombosis, es por eso que se apoya la teoría que debe existir un desencadenante del evento trombótico (teoría del “second hit”). En el SAFC los factores predisponentes principales son; agentes infecciosos en el 50% ,así como malignidades y procedimientos quirúrgicos al menos en el 20% de los casos.

Parece ser que la señalización y la activación de las células endoteliales vía receptores tipo Toll 4, dada por anticuerpos antiβ2-glycoproteína-I y lipopolisacáridos, podría tener un papel protagónico en los mecanismos de sobrerregulación de moléculas pro adhesivas y pro coagulantes en la superficie celular, como es el caso del factor tisular.

En la actualidad no existe un consenso en cuanto al tratamiento del SAFC (Síndrome antifosfolípidos catastrófico), debido a que los casos reportados siguen siendo escasos; sin embargo, entre los mayores reportes de casos de pacientes tratados con éxito, destaca el registro internacional de pacientes con síndrome antifosfolípidos catastrófico (CAPS), el uso de glucocorticoides (metilprednisolona) y la plasmaféresis como tratamientos muy efectivo de primera línea, lo cual conlleva a una disminución de las citocinas y anticuerpos antifosfolípidos circulantes^{10, 11}. La asociación de anticoagulación, esteroides y plasmaféresis dan una tasa de recuperación hasta el

77.8%. Con el advenimiento de terapias novedosas y efectivas como es el caso de Rituximab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20, expresado en la superficie de la célula B) ha demostrado ser una opción en aquellos pacientes con refractariedad a primera línea de tratamiento¹²⁻¹⁵. Recientemente, múltiples estudios han demostrado que la activación del complemento juega un papel importante en la patogénesis de la trombosis mediada por anticuerpos vista en el SAF, el uso de un inhibidor de la parte terminal del complemento (Eculizumab), ha sido reportado como una terapia innovadora en algunos casos de SAFC en la literatura ¹⁶.

La paciente presentó una evolución favorable al tratamiento recibido, a pesar que el SAFC es una enfermedad inusual con altos índices de mortalidad, lo cual demuestra un diagnóstico precoz, un tratamiento oportuno y adecuado son efectivos para el manejo de esta patología.

Fuentes consultadas

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Hemost* 2006; 4:295-306.
2. Cervera R, Piette JC, Font J, 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.
3. Asherson, R. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.
4. Giannakopoulos B & Krills S. The pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 1033-44
5. Cervera R., Bucciarelli S., Plasín M., Gómez-Puerta J., Plaza J., Pons-Estel G. et al. Catastrophic Antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the 'CAPS Registry'. *J Autoimmun* 2009; 32: 240-245.
6. Rodríguez Pinto I, Cervera R and Espinoza G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2015; 7:26-30
7. Bucciarelli S., Espinosa G., Cervera R., Erkan D., Gómez-Puerta J., Ramos-Casals M. et al.
8. Mortality in the catastrophic Antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2568-2576.
9. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkou KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1021-23.
10. Cervera R, et al. Morbidity and mortality in the Antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1011-8
11. Bortolati M., Marson P., Fabris F., Pengo V., Facchinetti M., De Silvestro G. Ruffatti A., Recovery from catastrophic Antiphospholipid syndrome by a plasma exchange procedure. *Auto Immun. Rev* 2009; 8: 297-301.
12. Zar T., Kaplan A. A., Predictable removal of anticardiolipin antibody by therapeutic plasma exchange in CAPS. *Clinical Nephrol* 2008; 70:77-81.
13. Erre G. L., Pardini S., Faedda R., Passiu G., Effect of rituximab on clinical and laboratory features of Antiphospholipid syndrome: a case report and a review of literature. *Lupus* 2008; 17:(1): 50-5.

14. Espinosa G., Berman H., Cervera R., Management of refractory cases of catastrophic Antiphospholipid syndrome. *Auto Immun. Rev* 2011; 10: 664-8.
15. Erkan D., Vega J., Ramon G., Kozora E., Lockshin M. D. A pilot open label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of Antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(2):464-71
16. Berman H., Rodríguez-Pinto I., Cervera R., Morel N., Costedoat-Chalumeau N., Erkan D., Shoenfeld Y., Espinosa G. ; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies), Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 1085-90.
17. Ortega-Hernandez O-D, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shoenfeld Y. The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid syndrome: compelling evidence. *J Autoimmun* 2009; 32 (1): 1-6.
18. Rodríguez-Pintó I et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: an Orchestra with several musicians IMAJ • VOL 16 • september 2014.
19. B. Giannakopoulos and S. A. Krilis, "The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome". *N Engl J Med* 2013; 368;11:1033-44.