



CASOS CLÍNICOS

Varón de 40 años de edad con síndrome antifosfolípido primario

A. Rodríguez Jornet, F. J. Andreu* y C. Tolosa**

Unidades de Nefrología y **Medicina Interna y *Servicio de Patología. Corporación Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

RESUMEN

Describimos el caso de un paciente varón de 40 años de edad con síndrome antifosfolípido primario con afectación primordial de pequeños infartos isquémicos cerebrales, y con afectación renal en forma de microangiopatía trombótica y de infarto renal. Revisamos la afectación nefrológica en el síndrome antifosfolípido primario, intentando diferenciarla de la del síndrome antifosfolípido asociado a lupus eritematoso sistémico. Describimos su curso evolutivo durante ocho años, resaltando la importancia del tratamiento con cumarínicos y los posibles mecanismos patogénicos que pueden concurrir en la aparición de hipertensión arterial severa.

Palabras clave: **Síndrome antifosfolípido primario.**

PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN A 40 YEAR-OLD MALE

SUMMARY

We report the case of a 40-year-old male patient with «primary antiphospholipid syndrome» who developed ischemic cerebral infarctions and renal microangiopathy with infarction. A review of the literature on renal involvement in the primary antiphospholipid syndrome disclosed the differences from the antiphospholipid syndrome in the systemic lupus erythematosus. We describe the evolution of the patient at eight years, and we emphasize the importance of the treatment with warfarin. Also, we review the pathophysiology of severe secondary arterial hypertension.

Key words: **Primary antiphospholipid syndrome.**

Recibido: 14-I-2002.

En versión definitiva: 15-VII-2002.

Aceptado: 15-VII-2002.

Correspondencia: Dr. Ángel Rodríguez Jornet
Corporació Sanitaria Parc Taulí
08208 Sabadell (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

La incidencia de nefropatía en el lupus eritematoso sistémico (LES) varía según las series entre un 29 y 53%¹⁻³. La afectación renal en el síndrome antifosfolípido primario (SAFP) es menos frecuente, pero puede alcanzar un 25% de los enfermos⁴. En la mayoría de pacientes con LES y nefropatía, ésta es secundaria a glomerulonefritis por inmucomplejos. Los pacientes con LES y síndrome antifosfolípido asociado o secundario (SAFS) presentan un daño renal combinación de ambas patologías⁵. El diferenciar unos pacientes de otros podría tener su importancia clínica y terapéutica, y, sobre todo, de pronóstico. Existe un consenso internacional⁶ que intenta establecer las diferencias entre un síndrome —el primario— y otro —el secundario o asociado—.

Aportamos el caso de un paciente al que hemos tenido ocasión de seguir durante ocho años, que sigue una buena evolución, a lo largo de la cual hemos entrado en la disyuntiva diagnóstica entre los diagnósticos de SAFP y SAFS a LES.

CASO CLÍNICO

Varón de 40 años de edad, con antecedentes personales de tabaquismo importante (1,5 paquetes/día). A los 33 años de edad presentó episodios de diplopía de segundos de duración, seguidos de hipoestesia distal en la mano derecha; progresivamente presentó pérdida de memoria, dislexia, discalculia y alteración para diferenciar la mano izquierda de la derecha. A los 35 años de edad un TAC cerebral demostró una lesión isquémica temporoparietal posterior izquierda antigua y varias cerebelosas. Un ECO-cardiograma, ECO-dópler de troncos supraaórticos y ecografía abdominal y renal fueron normales. La tensión arterial era normal, y analíticamente se constató plaquetopenia de 70.000, acs antinucleares + 1/320 con acs anti-DNA negativos; TTPa con R = 3 con presencia positiva de anticoagulante lúpico. Fue diagnosticado de probable lupus eritematoso y tratado con cloroquina, y posteriormente con prednisona. El paciente abandonó voluntariamente el tratamiento.

El paciente ingresa por presentar disartria. Desde 8 meses antes presentaba livedo reticularis en ambas extremidades inferiores, lo cual se advertía a la exploración física junto a TA 120/60, T.^a 36° C; SNC: muy discreta claudicación distal de la extremidad superior derecha; lectura y escritura muy alteradas, con alteración también de la memoria verbal y visual. Las exploraciones oftalmológica y otorrinolaringológica fueron normales. Rx tórax: normal. EEG: ligera de-

sorganización en hemisferio izquierdo con afectación temporal posterior, sin signos de especificidad comicial. TAC cerebral: necrosis antigua parieto-occipital izquierda con dudosa lesión isquémica reciente, temporal posterior izquierda también; signos de atrofia cortical. RNM cerebral: infartos múltiples de aspecto crónico (córtico-subcorticales de predominio parieto-occipital izquierdo, cerebelosos derechos y uno frontal derecho). ECO-dópler de troncos supraaórticos y AngioRNM cerebral: normales.

Analítica: urea 67 mg/dl, creatinina 1,7, aclaramiento de creatinina 50 cc/min. Plaquetas 70.000. T^º protrombina normal. TTPa R > 3. Fibrinógeno 291. LBH 551 U/L. VSG 13, Hto 44, Hb 15, reticulocitos 1,8%. Resto de hemograma y analítica básica en sangre normal. Coombs negativo. Haptoglobina, complemento y función tiroidea normales. Factor reumatoide, serología luética, marcadores de hepatitis B y C e HIV y crioglobulinas negativos. Acs antinucleares + 1/160 patrón homogéneo, + 1/80 patrón moteado. Acs anti-DNA 114 UI/ml (N < 15). Acs anticardiolipina 66,3 UGPL/mi (N < 23). En orina: proteinuria 0,2 g/24 horas, sedimento con 6-7 htíes/campo. Se practicó una biopsia renal percutánea que muestra 26 glomérulos. Se observa un área de disposición subcapsular con fibrosis intersticial marcada, con compromiso inflamatorio crónico moderado-severo, que comprende 5 glomérulos esclerosados globalmente, con arrugamiento de paredes capilares con técnicas de PAS y argénticas, todo ello sugestivo de área infártica subcapsular (fig. 1). Los glomérulos restantes muestran ligera hiper celularidad mesangial, con paredes capilares irregulares y leve fibrosis pericapsular. No se advierten cambios necrotizantes glomerulares ni fenómenos de trombosis intracapilar ni proliferación extracapilar. El intersticio alejado de la zona infártica muestra fibrosis intersticial leve. No se observan alteraciones tubulares. Ocasionalmente, en un vaso de pequeño-mediano calibre se aprecia obstrucción de la luz, con fibrosis intimal hialina, PAS positiva y leve hiperplasia de la túnica media vascular (fig. 2). La técnica de inmunofluorescencia directa resulta negativa.

Los hallazgos histopatológicos fueron atribuidos a alteración vascular, tipo obstrucción fibrosa, como los descritos asociados al síndrome antifosfolípido primario.

Tratado el enfermo solamente con acenocumarol, ocho años después, a los 48 años de edad, no ha vuelto a presentar nuevas alteraciones neurológicas aunque permanece incapacitado para su trabajo por disimetría, discalculia, dislexia e incoordinación en los movimientos finos de las manos. Ha presentado hipertensión arterial bien controlada con hidro-

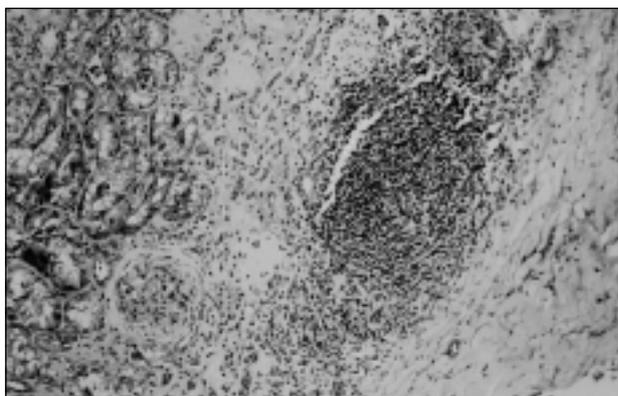


Fig. 1.—Fibrosis severa intersticial, subcapsular, con severo compromiso inflamatorio crónico y glomerulos esclerosados globalmente, sugestivos de área infártica subcapsular (HE, $\times 40$).

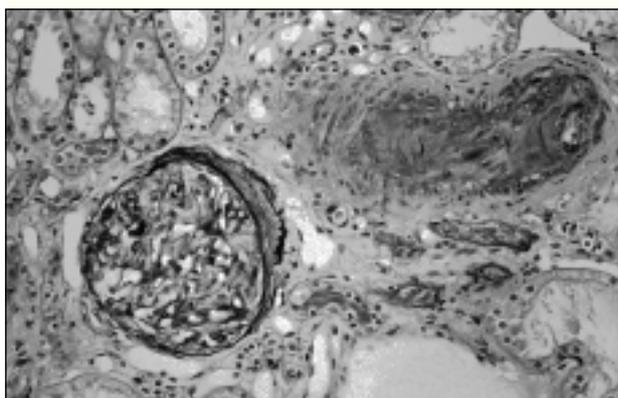


Fig. 2.—Obstrucción fibrocelular de arteriola de mediano calibre, con fibrosis intimal y leve hiperplasia medial. Glomérulo adyacente con cambios isquémicos discretos (PAS, $\times 200$).

clorotiacida, atenolol y lisinopril. La analítica muestra urea 35, creatinina 1,6, Hlto 42, Hb 14,8, TTPa R > 2,2, C3 70 mg/dl (N 90-180), C4 14,7 mg/dl (N 10-40), CH50 20,6 U/ml (N 35-60), Acs anti-DNA 147,6 UI/ml, Acs anticardiolipina IgM 10,7 MPL/ml (N 0-12,5) e IgG 166 UGPL/ml (N 0-15). En orina: no proteinuria y sedimento normal.

Un año antes, a los 46 años de edad, la RNM cerebral mostró lesiones glióticas necróticas residuales temporoparietales posteriores izquierdas y cerebelosas. La angioRNM de arterias renales actual es normal, sin evidencia de estenosis de arterias renales.

DISCUSIÓN

El SAFP está bien caracterizado⁶⁻⁸, interesando diferenciarle especialmente del asociado al LES⁹ en el

que se pueden asociar anticuerpos antifosfolípido y fenómenos clínicos de trombosis. Los anticuerpos antifosfolípido representan un amplio grupo de anticuerpos que incluyen los anticardiolipina y el anticoagulante lúpico. Estos anticuerpos reaccionan con los fosfolípidos aniónicos por lo que interfieren en los tests de coagulación dependientes de los fosfolípidos¹⁰. Esta teoría propone que la célula endotelial dañada expone esos fosfolípidos aniónicos que reaccionarán con los anticuerpos. Otra teoría apoya la posibilidad de que una modificación del cofactor beta-2 glicoproteína que tiene gran afinidad por los fosfolípidos, induciría la formación de anticuerpos anticardiolipina con actividad antifosfolípido^{10,11}. La presencia de estos anticuerpos junto a las manifestaciones clínicas de trombosis arterial o venosa, trombopenia y abortos recurrentes, es lo que caracteriza el llamado SAFP⁶. Sin embargo, la asociación entre anticuerpos antifosfolípido y angioatías trombóticas se ha establecido basándose en muchos casos aislados reportados y a pocos estudios clínicos prospectivos¹².

En pacientes con LES se detectan anticuerpos antifosfolípido entre un 34 y 44%¹³, lo que en alguna serie de LES confiere especial peor pronóstico⁸, con mayor presencia de fenómenos de trombosis, complicaciones neurológicas o trombopenia¹³. Otras experiencias como la de Merkel y cols.¹⁴ cifran en un 16% la presencia de anticuerpos anticardiolipina en el LES y la artritis reumatoide, y cifras más bajas aún en otras conectivopatías y en las vasculitis ligadas a ANCA, cercanas ya a las de la población general¹⁴.

La diferencia entre SAFP y asociado a LES en ocasiones es difícil en el momento inicial de su presentación¹⁵, y no parecen existir muchas diferencias en la expresión clínica o en la especificidad de los anticuerpos entre las dos formas¹⁶; la ausencia o presencia de criterios de LES y la evolución clínica definirán uno u otro. Desde el punto de vista terapéutico tampoco parece imprescindible su diferenciación, ya que en ambos casos la anticoagulación prolongada para mantener un INR > 3 es lo importante¹⁷. Todo y así Vianna y cols., no descartan la aparición de nuevos fenómenos trombóticos en presencia de tratamiento de anticoagulación¹⁶.

Aún hoy está por ver el papel patogénico de los anticuerpos antifosfolípido en los fenómenos de trombosis^{13,18}, y está en discusión el tratamiento más acertado en situaciones como el embarazo¹⁹.

Aunque lesiones de trombosis de arterias y arteriolas de cerebro, riñón, piel y pulmones, han sido descritas en el SAFP, especialmente en el maligno²⁰, las lesiones más frecuentemente descritas, según Nochy y cols.²¹, son las de hiperplasia fibrosa de la

íntima (75%), seguidas de oclusiones fibrocelulares (68%) y fenómenos de microangiopatía trombótica típica (31%). En esta serie, probablemente la más numerosa en cuanto a biopsias renales realizadas en SAFF, se describen lesiones de atrofia cortical focal (62%) y tiroidización tubular (75%). A diferencia del LES en que la afectación renal está claramente definida, en el SAFF es variable, dependiendo esa variabilidad de las lesiones isquémicas encontradas que van desde ser escasas, como serían las de nuestro caso, hasta las de una verdadera microangiopatía trombótica, fuente de una insuficiencia renal aguda²².

El paciente objeto de presentación presenta un SAFF (tabla I) sin criterios de LES y con tratamiento con anticoagulantes sin prednisona evoluciona correctamente tal y como se está aconsejando^{17,23}. La hipertensión arterial con la que ha evolucionado el paciente puede considerarse predecible en el contexto clínico e histológico presentados. Se ha descartado una hipertensión de origen vascularrenal, también descrita en el SAFF^{12,24-27}. Con relación a oclusión de grandes vasos, se han descrito complicaciones nefrológicas asociadas a trombosis de accesos vasculares para hemodiálisis^{28,29}, hechos en los que no tenemos experiencia propia.

Con todo, la afectación clínica renal en muchas series, sino anecdótica, sí es descrita con muy poca frecuencia, un 3% en la serie española de Vivancos y cols.²³. Sin embargo, cada vez son descritos más casos aislados y mayor incidencia en las revisiones^{22,30}.

Muy recientemente, Moss e Isenberg³¹ establecen diferencias pronósticas y de presentación clínica entre el SAFF y el SAFS asociado a LES, en sus enfermos seguidos durante un promedio de 22 años. Comparan 20 pacientes diagnosticados de SAFF con 25 pacientes afectados de SAFS, y con 275 pacientes afectados de nefropatía lúpica sin SAFS, principalmente glomerulonefritis tipo IV. Los enfermos con SAFF y SAFS asociado a LES suelen presentarse con hipertensión arterial y/o insuficiencia renal, pero tienen mejor pronóstico renal que los afectados de LES

sin SAFS, ya que el 16,9% de estos evolucionaron a insuficiencia renal crónica terminal por ninguno de los afectados de SAFF y por un 5,9% de los SAFS.

Podríamos aventurar, pues, un relativo buen pronóstico, como hasta ahora, en el paciente diagnosticado precozmente de SAFF, tratado con una completa y correcta anticoagulación, antes de presentar complicaciones severas como el fracaso renal agudo descrito en el seno de la misma microangiopatía trombótica^{15,32,33}. El interés clínico del caso radica en esa excelente respuesta al tratamiento con un seguimiento clínico de ocho años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA: SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. *Q J Med* 74: 319-330, 1990.
2. Huong DLT, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blétry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC: Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single Center. *Medicine* (Baltimore) 78: 148-166, 1999.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Olcay Aydintug A, Jedryka-Góral A, De Ramón E, Fernández-Nebro A, Goleazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Hous-siau F, Ruiz-Iratorza G, Ingelmo M, Hughes GRV, and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: *Medicine* (Baltimore) 78: 167-175, 1999.
4. Amigo MC, García-Torres R, Robles M, Bocjicchio T, Reyes PA: Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19: 1181-1185, 1992.
5. Rankin EC, Neild GH, Isenberg DA: Masterclass: Deterioration of renal function in a patient with lupus. *Ann Rheum Dis* 53: 67-71, 1994.
6. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Ware Branch U, Piette JCh, Brey R, Derksen R, Nigel Harris E, Hughes GRV, Triplett DA, Khamashta MA: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 42: 1309-1311, 1999.
7. Feinstein DJ: Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss and systemic lupus erythematosus. *Blood* 80: 859-862, 1992.
8. Rosove MH, Brewer PMC: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 117: 303-308, 1992.

Tabla I. Criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos

1. *Trombosis vascular*, venosa, arterial o de pequeños vasos, constatada histológicamente o por exploraciones radiológicas (eco-dópler, etc.).
2. *Morbilidad en gestaciones*: abortos de causa no explicada, prematuros de causa no filiada con preeclampsia o eclampsia o insuficiencia placentaria, muertes no esclarecidas de fetos morfológicamente normales de menos de 10 semanas de gestación.

Criterios de laboratorio

1. *Anticuerpos anticardiolipina de tipo IgA y/o IgM*, determinados en dos o más ocasiones en un intervalo de más de seis semanas.
2. *Anticoagulante lúpico*, determinado en dos o más ocasiones en un intervalo de más de seis semanas.

9. Perdiguero M, Boronat M, Marco P, Rivera F: The role of antiphospholipid antibodies in lupus nephropathy. *Nephron* 71: 35-39, 1995.
10. Nicholls K, Kincaid-Smith P: Antiphospholipid syndrome and renal thrombotic microangiopathy. *J Nephrol* 8: 123-125, 1995.
11. Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcón-Segovia D: The antiphospholipid/Cofactor syndromes: a primary variant with antibodies to beta-2 glycoprotein-I no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* 101: 472-486, 1996.
12. Rennke HG, Laposata M: Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 18-1999). *N Engl J Med* 340: 1900-1908, 1999.
13. Love PE, Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 112: 682-698, 1990.
14. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP: The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 101: 576-583, 1996.
15. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi Ros J, Derksen RHWM, Machin SJ, Path FRC, Barquinero J, Outt HH, Nigel Harris E, Phil M, VilardeLL Torres M, Hughes GRV: The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 68: 366-374, 1989.
16. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi Ros J, Font J, Cervera R, López Soto A, Tolosa C, Franz J, Selva A, Ingelmo M, VilardeLL M, Hughes GRV: Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 96: 3-9, 1994.
17. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 332: 993-997, 1995.
18. Galli M, Finazzi G, Bevers EM, Barbui T: Antiphospholipid syndrome: advances in pathophysiology and treatment. *J Nephrol* 8: 185-190, 1995.
19. Singh AK: Lupus nephritis and the anti-phospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Kidney Int* 58: 2240-2254, 2000.
20. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, Lim K, Muñoz-Rodríguez FJ, Levy RA, Boué F, Rossert J, Ingelmo M: Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine* (Baltimore) 77: 195-207, 1998.
21. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, Grünfeld J, Piette J, Bariety J, Hill G: The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 10: 507-518, 1999.
22. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B: Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 23: 357-366, 1994.
23. Vivancos J, López-Soto A, Font J, Balasch J, Cervera R, Reverter JC, Carmona F, Ingelmo M: Síndrome antifosfolípido primario: estudio clínico y biológico de 36 casos. *Med Clin* 102: 561-565, 1994.
24. Mandreoli M, Zuccalà A, Zucchelli P: Fibromuscular dysplasia of the renal arteries associated with antiphospholipid autoantibodies: two case reports. *Am J Kid Dis* 20: 500-503, 1992.
25. Arenas MD, Rivera F, Albero MD, Torralba J, Franco A, Marco P, Olivares J: Síndrome antifosfolípido primario devastador e insuficiencia renal aguda. *Nefrología* 15: 375-378, 1995.
26. Ohtomo Y, Matsubara T, Nishizawa K, Unno A, Motohashi T, Yamashiro Y: Nephropathy and hypertension as manifestations in a 13-y-old girl with primary antiphospholipid syndrome. *Acta Paediatr* 87: 903-907, 1998.
27. Riccialdelli L, Arnaldi G: Hypertension due to renal artery occlusion in a patient with antiphospholipid syndrome. *Am J Hypertension* 14: 62-65, 2001.
28. De Arriba G, García Martín F, Carrascosa T, Martín Escobar E, Val J, De Miguel R, Saiz F: Síndrome antifosfolípido y trombosis de accesos vasculares para hemodiálisis. *Nefrología* 10: 311-313, 1990.
29. Haviv YS: Association of anticardiolipin antibodies with vascular access occlusion in hemodialysis patients: cause or effect? *Nephron* 86: 447-454, 2000.
30. Asherson RA, Shashti Kant K: Antiphospholipid antibodies and the kidney. *J Rheumatol* 20: 1268-1272, 1993.
31. Moss KE, Isenberg DA: Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology* 40: 863-867, 2001.
32. Lacueva J, Enríquez P, Cabezuelo J, Teruel A, Arenas MD, González C: Nefropatía microvascular y síndrome antifosfolípido primario. *Nefrología* 13: 252-255, 1993.
33. Domrongkitchaiporn S, Cameron EC, Jetha N, Kassen BO, Sutton RAL: Renal microangiopathy in the primary antiphospholipid syndrome: a case report with literature review. *Nephron* 68: 128-132, 1994.