

# Síndrome antifosfolípido primario con hemorragia alveolar refractaria e insuficiencia mitral severa: reporte de un caso y revisión de la literatura

Carlos Olivares<sup>1</sup>, Rodolfo Torres<sup>1</sup>, Carlos Rosselli<sup>1</sup>, Orlando Olivares<sup>1</sup>, José Baños<sup>1</sup>, Luis Rojas<sup>1</sup>, Helio Mantilla<sup>1</sup>, Dumar Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de San José, Bogotá, Colombia

## Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno hematológico que cursa con un estado de hipercoagulabilidad de origen autoinmune, caracterizado por fenómenos tromboticos venosos o arteriales, pérdidas fetales recurrentes y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Otra manifestación de esta patología es la hemorragia alveolar difusa (HAD), entidad clínica que puede cursar con síndrome de dificultad respiratoria del adulto, falla ventilatoria y alta mortalidad. Entre sus causas se encuentran lupus eritematoso, enfermedad de Behcet, poliarteritis microscópica, vasculitis por crioglobulinemia, síndrome de Goodpasture y vasculitis granulomatosa. El diagnóstico diferencial en un paciente con enfermedad valvular severa secundaria a SAF es un reto clínico.

Reportamos el caso de una mujer de 31 años con diagnóstico de SAF primario con insuficiencia mitral severa, quien presentó 3 episodios de HAD refractaria al manejo médico. Se discute el caso y realizamos una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** síndrome antifosfolípido, hemorragia alveolar, insuficiencia mitral.

## Primary antiphospholipid syndrome with refractory alveolar hemorrhage and severe mitral regurgitation: a case report and literature review

### Summary

The antiphospholipid syndrome is an acquired hypercoagulable state of autoimmune origin, which is characterized by the appearance of venous thrombotic events and / or arterial, recurrent fetal loss and antiphospholipid antibodies presence. Another manifestation of this disease is diffuse alveolar hemorrhage, clinical entity that may occur with adult respiratory distress syndrome, respiratory failure and high mortality. Among its causes include lupus erythematosus, Behcet's disease, microscopic polyarteritis, cryoglobulinemia vasculitis, Goodpasture's syndrome, granulomatous vasculitis, antiphospholipid syndrome. The differential diagnosis in a patient with severe valvular disease secondary APS is a clinical challenge.

We report a case of a 31 years old, diagnosed with primary antiphospholipid syndrome with severe mitral regurgitation, who presented three episodes of diffuse alveolar hemorrhage refractory to medical management. The case is discussed and performed a literature review.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, alveolar hemorrhage, mitral regurgitation.

## Reporte de caso

Mujer de 31 años de edad, con diagnóstico de SAF primario por presentar una historia de múltiples episodios trombóticos, tanto arteriales como venosos, (tromboembolismo pulmonar como manifestación inicial, trombosis venosa profunda en miembros inferiores y ataque cerebrovascular isquémico) con positividad de anticoagulante lúpico, Ig G anticardiolipina y B2 glicoproteína. Previo al ingreso a nuestra institución presentó episodio de HAD, la cual requirió manejo intrahospitalario con plasmaféresis, pulsos de corticoides y primeradosis de ciclofosfamida.

A nuestro hospital ingresa con clínica de 3 días de tos con expectoración hemoptoica, asociada a disnea, dolor en hemitórax derecho, sin picos febriles. Entre sus antecedentes se encuentra SAF primario diagnosticado a los 20 años de edad, insuficiencia mitral moderada, falla terapéutica a la warfarina, en tratamiento con enoxaparina, prednisolona y filtro de vena cava inferior. Al examen físico se encontraba en malas condiciones generales, con signos de dificultad respiratoria, tirajes supraclaviculares, ruidos cardiacos con soplo sistólico en foco mitral, ruidos respiratorios con crépitos en ambas bases pulmonares y edema grado I en extremidades.

Se realizó hemograma que mostró anemia y trombocitopenia, sin leucocitosis, función renal conservada, complementos C3 y C4 normales, ANAS negativos, anticardiolipina IgG fuertemente positivos, cANCA y pANCA negativos (tabla 1). La radiografía de tórax evidenció ocupación alveolar difusa (figura 1), hallazgo confirmado mediante tomografía axial computarizada (figura 2).

La paciente presentó falla ventiladora requiriendo soporte ventilatorio invasivo. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronco alveolar, evidencia líquido de aspecto hemorrágico, coloración con Giemsa, Ziehl Neelsen, Grocott negativa para *pneumocystis*, bacilos alcohol resistentes y hongos respectivamente, cultivos para micobacterias negativos, citología con predominio de macrófagos y neutrófilos, coloración con azul de Prusia documentó 85% de hemosiderófagos (figura 3).

Tabla 1.

| Paralínicos              |           |             |          |
|--------------------------|-----------|-------------|----------|
| PARACLINICO              | 04/07/12  | 29/10/14    | 05/11/14 |
| LEUCOCITOS               | 11200     | 8500        | 7600     |
| HB - HTO                 | 6.9 - 19  | 9.2 - 26    | 8.4 - 24 |
| PLAQUETAS                | 60000     | 120000      | 45000    |
| PT - PT CONTROL          | 11 (10.4) | 10.4 (10.2) | 12       |
| PTT - PTT CONTROL        | 36 (30.4) | 33 (30.6)   | 34       |
| C3 - C4                  | 91 - 24   | 106 - 23    | 72 - 27  |
| ANTICARDIOLIPINA IGG mcg | 300       | 12.4        | 24       |
| ANTICARDIOLIPINA IGM mcg | 23        | 3           | 4.7      |
| ANTI DNA                 | NEGATIVO  | NEGATIVO    | NEGATIVO |
| ANAS                     | NEGATIVO  | NEGATIVO    | NEGATIVO |
| pANCA, cANCA             | NEGATIVO  |             |          |
| CREATININA               | 1.4       | 1.3         | 1.2      |
| BUN                      | 24        | 22          | 23       |

Figura 1.

Rx tórax: ocupación alveolar difusa. Consolidación multilobar bilateral de predominio central y basal



Con base en los resultados obtenidos, se diagnosticó HAD. Recibió tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, con resolución de los síntomas respiratorios, estabilización de hemoglobina y disminución de los infiltrados pulmonares. Posteriormente presenta nuevamente deterioro respiratorio asociado a hemoptisis y anemización, con hallazgo radiológico de opacidades de ocupación alveolar,

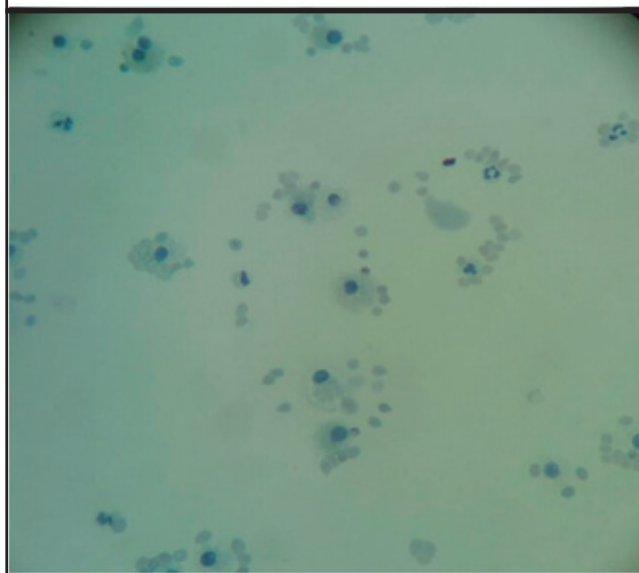
Figura 2.

TAC TÓRAX: Hallazgos de ocupación alveolar bilateral compatibles con hemorragia alveolar difusa



Figura 3.

Tinción azul de Prusia muestra macrófagos cargados de hemosiderina



considerando nuevo evento de hemorragia alveolar, se inicia manejo con plasmaféresis diarias, completando un total de 14 sesiones sin complicaciones, presentando evolución satisfactoria, resolución clínica, mejoría radiológica, se suspende plasmafé-

sis y presenta nueva recaída de hemorragia alveolar, anemia, trombocitopenia, requiriendo soporte ventilatorio no invasivo y reinicio de sesiones de plasmaféresis, se realiza ADAMS 13 con 79% de actividad, biopsia de médula sin evidenciar semicrotrombosis, biopsia tras bronquial no observa capilaritis. Se considera hemorragia alveolar refractaria por lo cual se da manejo con rituximab 500 mg iv semanal, por 4 semanas.

Tras semanas libre de síntomas, la paciente inicia nuevamente cuadro de disnea, edema en miembros inferiores, con aumento de los requerimientos de oxígeno, aparición de infiltrados alveolares difusos en radiografía de tórax en cuatro cuadrantes, sin embargo, sin anemia, sin trombocitopenia, sin hemoptisis y ante terapia inmunosupresora recibida, se decide realizar ecocardiograma transesofágico que evidencia insuficiencia mitral severa, de características maránticas, con fracción de eyección disminuida y pro BNP aumentado. Recibe manejo médico para falla cardiaca con diurético de asa, beta bloqueador, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y espirolactona, presentado mejoría clínica; no se realiza tratamiento quirúrgico de insuficiencia mitral severa. Se completa tratamiento con ciclofosfamida por 6 meses; corticoide, anticoagulación y manejo para falla cardiaca permanente, con evolución satisfactoria sin nuevo episodio de hemorragia alveolar.

## Discusión

La hemorragia alveolar es una manifestación que se presenta en la minoría de los pacientes con SAF primario, descrita, principalmente, en SAF secundario a lupus eritematoso sistémico<sup>1</sup>. En ausencia de una terapia inmunosupresora agresiva se asocia con alta morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>.

La manifestación clínica inicial presentada por la paciente fue tos, disnea y hemoptisis, similar a la reportada en la literatura<sup>1-3</sup>. La radiografía al igual que la TAC de tórax mostró como hallazgo principal aumento en la densidad del parenquima pulmonar de distribución alveolar difusa en ambos campos pulmonares, como se ha evidenciado en casos anteriores<sup>1,2</sup>. Los hallazgos radiológicos no

son específicos de esta entidad y pueden variar en el curso de la enfermedad<sup>4</sup>.

En una serie de reporte de casos la presentación de HAD con SAF primario se asoció a títulos de anticardiolipinas IgG fuertemente positivos, al igual que en nuestro caso clínico<sup>1</sup>. Estudios de laboratorio frecuentemente demuestran anemia como un marcador de pérdida sanguínea pulmonar<sup>4</sup>. Y trombocitopenia como marcador de actividad del SAF1. El diagnóstico de hemorragia alveolar fue enfocado bajo sospecha clínica y confirmado por fibrobroncoscopia con la presencia de sangre alveolar y 85% de hemociderrófagos. La biopsia transbronquial es un examen subóptimo para el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa (HAD), dado su bajo rendimiento y los hallazgos pueden no ser representativos de todo el pulmón<sup>4</sup>. En nuestra paciente no se evidenció capilaritis. Según Cartin-Ceba, en una serie de casos de pacientes con SAF primario llevados a biopsia abierta de pulmón, se encontró que más que la capilaritis, la hemorragia blanda era el principal hallazgo patológico<sup>1</sup>.

Un tercio de los paciente con SAF primario presentan anormalidades valvulares, con predilección por válvulas izquierdas<sup>5</sup>. En este caso se documentó insuficiencia mitral severa asociada a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida y he-

morragia alveolar. En un estudio de 18 pacientes con Saf primario y HAD, 22% tenía historia de falla cardiaca<sup>1</sup>, lo que sugiere que ambas patologías pueden presentarse simultáneamente y requieren un tratamiento integral, dado que el manejo de cada entidad por separado pudiera llevar al deterioro del paciente.

Al igual que en casos reportados, la paciente inicialmente fue tratada con altas dosis de esteroides<sup>1,6</sup> y tempranamente se adicionó manejo de inmunosupresores ahorradores de corticoides como ciclofosfamida más plasmaféresis, las cuales se realizaron diariamente<sup>1,3,5</sup>, sin embargo, al suspenderla 48 horas la paciente empeoró el cuadro clínico por lo que se adicionó terapia con rituximab en combinación con ciclofosfamida, al igual que en el reporte de 3 pacientes, en la serie de la Clínica de Mayo, obteniendo, hasta el momento, una respuesta clínica adecuada, esta opción terapéutica debe tenerse en cuenta en pacientes con refractariedad al manejo inicial<sup>7</sup>. En otras series se utilizó azatioprina con resultados desfavorables<sup>1,3</sup>.

Teniendo en cuenta la rareza del SAF primario con hemorragia alveolar refractaria e insuficiencia mitral severa que no mejoran con el tratamiento convencional, es de suma importancia sospechar patologías asociadas como falla cardiaca para dar un tratamiento integral.

### Conflicto de interés

Los autores no presenta ningún conflicto de interés en la publicación de este artículo. La financiación estuvo a cargo de los autores.

### Bibliografía

1. Cartin-Ceba R1, Peikert T, Ashrani A, Keogh K, Wylam ME, Ytterberg S, Specks U. Primary antiphospholipid syndrome-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:301-10.
2. Marcos Rodríguez PJ, Montero Martínez C, Vereá Hernando H. Pulmonary haemorrhage and primary antiphospholipid: case report and review. *An Med Interna*. 2007;24:125-8.
3. Asherson RA, Greenblatt MA. Recurrent Alveolar hemorrhage and Pulmonary Capillaritis in the "Primary" Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2001;7:30-3.
4. Krause ML1, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32:587-600.
5. Gorki H1, Malinowski V, Stanbridge RD. The antiphospholipid syndrome and heart valvesurgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:168-81.