

Hemorragia pulmonar y síndrome antifosfolípido primario: aportación de un caso y revisión de la literatura

P. J. MARCOS RODRÍGUEZ, C. MONTERO MARTÍNEZ, H. VEREA HERNANDO

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

PULMONARY HAEMORRHAGE AND PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: CASE REPORT AND REVIEW

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la asociación de fenómenos trombóticos venosos y/o arteriales y un título elevado de anticuerpos antifosfolípidicos. Sus manifestaciones pulmonares más frecuentes son el tromboembolismo y la hipertensión pulmonar, pero recientemente también se han descrito algunos casos de hemorragia alveolar.

Aportamos un caso de hemorragia alveolar en el seno de un síndrome antifosfolípido primario. La primera manifestación en este paciente fue una trombosis venosa profunda del miembro inferior derecho. Posteriormente presentó esputos hemoptoicos de forma persistente y la radiografía mostró infiltrados alveolares. La broncoscopia descartó otras causas de hemoptisis y el lavado broncoalveolar confirmó que se trataba de una hemorragia alveolar (80% de hemosiderófagos). Se discute el caso y realizamos una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antifosfolípido. Hemorragia alveolar.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome is defined by the association of vein and/or arterial thrombotic events and a high level of antiphospholipid antibodies. Pulmonary embolism and pulmonary hypertension are the most usual complications and recently some new cases of alveolar haemorrhage have been described.

We present the case of an alveolar haemorrhage in a patient with a primary antiphospholipid syndrome. The first manifestation of this patient was a deep vein thrombosis on his left lower leg. After that he had persistent hemoptoic sputum and his chest x-ray showed alveolar infiltrates. The bronchoscopy ruled out another causes of haemoptysis and the bronchoalveolar lavage confirmed that it was an alveolar haemorrhage (80% of hemosiderophages). The case is discussed and we do a literature review.

KEY WORD: Antiphospholipid syndrome. Alveolar haemorrhage.

Marcos Rodríguez PJ, Montero Martínez C, Vereá Hernando H. Hemorragia pulmonar y síndrome antifosfolípido primario: aportación de un caso y revisión de la literatura. An Med Interna (Madrid) 2007; 24: 125-128.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido es una entidad caracterizada por la asociación de fenómenos trombóticos (arteriales y/o venosos), abortos o pérdidas fetales de repetición y elevación sérica persistente de anticuerpos antifosfolípidicos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina) (1). Este proceso puede observarse en el contexto de algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica (2), o asociado a neoplasias, infecciones o como reacción a algunos fármacos. Cuando no aparece relacionado con las entidades reseñadas lo

clasificamos como síndrome antifosfolípido (SAF) primario o idiopático (3).

Las complicaciones pulmonares más frecuentes son el tromboembolismo pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica (3), seguidas de manifestaciones no trombóticas como hipertensión pulmonar no tromboembólica, síndrome de distrés respiratorio y hemorragia alveolar (4-8).

La hemorragia alveolar es excepcional. En una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline a través de Pubmed (1966-marzo 2006) usando las palabras “*alveolar haemorrhage*”, “*pulmonary capillaritis*” y “*antiphospholipid syndrome*” encontramos 20 casos. Es posible que por lo abigarrado

Trabajo aceptado: 13 de octubre de 2006

Correspondencia: Pedro J. Marcos Rodríguez. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. As Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. E-mail: pedrojmarcos@canalejo.org

de las manifestaciones clínicas, en muchas ocasiones este síndrome pueda pasar inadvertido y que sus síntomas se atribuyan erróneamente a otros procesos.

Aportamos un nuevo caso de hemorragia pulmonar en un paciente con el SAF primario y realizamos una revisión de la bibliografía.

CASO APORTADO

Varón de 52 años que como antecedentes personales destacaba que era un exfumador de 10 cigarrillos/día y había sido diagnosticado de válvula aórtica bicúspide con función sistólica normal. Un año antes fue intervenido de diverticulitis de sigma aguda con perforación y peritonitis y a los 4 meses de la intervención presentó una trombosis venosa profunda (TVP) fémoro-poplítea derecha, recibiendo desde entonces tratamiento con acenocumarol. El estudio realizado a los 3 meses del episodio para descartar un síndrome de hipercoagulabilidad mostraba un tiempo de protrombina (TP) de 12,67 seg (VN 9-12 seg) un tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTA) de 66,23 seg (VN 26-39 seg), las plaquetas 140.000 /dL, anticuerpos anticardiolipina de tipo Ig G 127 GPL/mL (VN 3,2-16,5) y anticuerpos anticardiolipinas de tipo IgM de 9,2 GPL/mL (VN 3,9-41). Los niveles séricos de antitrombina III, proteína S y proteína C fueron normales.

Consulta por un cuadro de astenia y fiebre intermitente de 38°C desde un mes antes y que en los 4 días previos al ingreso había comenzado con expectoración hemoptoica, disnea de moderados esfuerzos y la fiebre se había echo persistente. En la exploración física presentaba un buen estado general, destacando únicamente una temperatura de 38° C y sin otras alteraciones relevantes salvo la colostomía.

La analítica mostraba una hemoglobina de 14,5 g/dL, hematíes 4.650.000/mm³, volumen corpuscular medio 89,7 µm³, el número de leucocitos 8170/dl y el recuento de leucocitos era normal. La VSG era de 50 mm la primera hora. El INR era de 2,5, ajustado a la toma de acenocumarol. La bioquímica, los iones y transaminasas eran normales. El sedimento urinario no mostraba alteraciones. Factor reumatoide, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), antimembrana basal glomerular, antiperoxidasa, antihistona, anti-Ro, anti-SSA y antiSM fueron normales o negativos. Gasometría arterial FiO₂ 0,21; pH 7,53, pO₂ 65 mmHg, pCO₂ 39 mmHg. El electrocardiograma fue normal y en el ecocardiograma se confirmaba una válvula aórtica bicúspide sin otras alteraciones. La radiografía de tórax presentaba infiltrados alveolares bilaterales con silueta cardíaca normal. Los hemocultivos y el cultivo de esputo para bacterias y mycobacterias fueron negativos.

La gammagrafía de ventilación/perfusión y el estudio con angiotomografía computada no mostraron datos de tromboembolismo pulmonar por lo que se suspendió el tratamiento anticoagulante y se inicio tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico con mejoría clínica y desaparición de la fiebre, pero persistiendo los esputos hemoptoicos y los infiltrados en la radiografía de tórax. Se realizó una broncoscopia en la que no se encontraron anomalías endoscópicas. El cultivo del broncoaspirado no mostró crecimiento para bacterias, hongos ni mycobacterias y en la citología no se observaron células malignas. La espirometría, volúmenes pulmonares y difusión fueron normales.

Tras el alta hospitalaria, el paciente continúa presentando esputos hemoptoicos. Una nueva tomografía axial computada con cortes de alta resolución (TACAR) refleja la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales y vidrio deslustrado (Fig. 1). Una nueva broncoscopia no mostró alteraciones intrabronquiales y el lavado broncoalveolar (LBA) mostró 512 células/ml: polimorfonucleares neutrófilos 1%, polimorfonucleares eosinófilos 1% e histiocitos 98%. La tinción con azul de Prusia mostró un 80% de hemosiderófagos.



Fig. 1. TAC de alta resolución tórax. Infiltrados alveolares bilaterales con áreas de vidrio deslustrado.

En sangre periférica persistían elevados los niveles de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Con los hallazgos descritos el paciente fue diagnosticado de síndrome antifosfolípido primario y hemorragia pulmonar secundaria, reiniciándose tratamiento con acenocumarol y ácido acetilsalicílico. Durante un año de seguimiento ha presentado esputos hemoptoicos ocasionales, pero la radiografía de tórax y la función pulmonar (espirometría, difusión y gases arteriales) se mantuvo normal y únicamente en el TACAR se observan algunas áreas de vidrio deslustrado.

DISCUSIÓN

Las principales formas de afectación pulmonar del SAF son el tromboembolismo pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica (3). La hemorragia alveolar (HA) es una manifestación infrecuente, que se ha descrito fundamentalmente en pacientes con síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico (LES), aunque recientemente también se ha observado esta complicación pulmonar en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (9).

La hemorragia alveolar puede observarse en diferentes enfermedades: infecciones, enfermedades inflamatorias y en otras entidades no inflamatorias. El diagnóstico requiere descartar hemorragia procedente del árbol bronquial y demostrar más del 20% de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar (LBA) (10). En nuestro paciente no observamos alteraciones en la mucosa bronquial, el porcentaje de de hemosiderófagos en el LBA fue del 80% y las tinciones y cultivos no demostraron infección. También excluimos el tromboembolismo pulmonar ya que la gammagrafía y angiotomografía fueron normales. La insuficiencia cardíaca y la alteración en la coagulación también pueden causar hemorragia alveolar. Las alteraciones valvulares se observan en el 35% de los pacientes con SAF primario (11), fundamentalmente en los casos con trombosis arterial. Este paciente presentaba una alteración valvular congénita pero sin repercusión hemodinámica, como se evidenció en la ecocardiografía, por lo que es muy improbable que esto sea la causa de la hemorragia alveolar.

En la mayoría de los casos la HA se presenta en pacientes previamente diagnosticados de SAF primario, si bien hay tres casos en los que esta complicación fue la primera manifestación de la enfermedad (9,12). El espectro clínico de la HA en

TABLA I

RESUMEN DE LOS CASOS DESCRITOS EN LA LITERATURA

Autor y año	N	Edad/sexo	Clínica previa por el SAF	Ac. lúpico Ig G/Ig M	ACC	BAL	Biopsia	Tratamiento	Evolución
Hillerdal (1991)	1	43/H	ACV, IAM	+	Ig G	NE	Hemorragia alveolar	GC. CFM	No recidiva
	2	42/H	Claudicación intermitente Trombosis arterial renal	+	Ig G /IgM	NE	NE	GC. CFM	Recidiva
Getmer (1993)	1	47/H	Convulsiones, TVP	+	Ig G	NE	Capilaritis	GC	NE
	2	21/M	ACV, Abortos	+	Ig G	NE	Microtrombosis	NE	NE
	3	41/H	Convulsiones, ACV Livedo reticularis	+	Ig G	NE	Capilaritis Microtrombosis	GC	NE
Crausman (1995)	1	56/M	TVP, Trombosis Aorta, ACV	NE	IgG	Si	Capilaritis. Hemorragia alveolar. Vasculitis	GC. CFM	Recidiva
Waterer (1999)	1	57/M	TVP TEP	NE	Ig G	Si	Capilaritis Hemorragia alveolar	GC	Recidiva
Gertner (1999)	1	50/M	TEP, ACV	+	NE	NE	NE	GC	NE
	2	48/M	TVP, ACV	+	NE	Si	NE	GC	No recidiva
	3	40/M	ACV,	+	NE	NE	NE	GC	Recidiva
	4	47/H	TVP, IAM	+	NE	Si	NE	GC	Recidiva
	5	47/H	ACV	+	NE	NE	NE	GC. CFM	Recidiva
Al-Hajjaj (2000)	1	27/M	TVP	+	Ig G	NE	Hemosiderosis Microtrombosis	GC. CFM	No recidiva
Asherson (2001)	1	63/H	TVP, Trombosis arterial	NE	Ig G	NE	Capilaritis	GC. Azatioprina	NE
Martínez-Vázquez (2004)	1	33/H	Ninguna	+	IgG/IgM	NE	Hemosiderosis	GC. Azatioprina	No recidiva
	2	89/H	Arteriopatía periférica	+	IgG	NE	No realizada	No tratamiento	Recidiva
Deane (2005)	1	39 H	Convulsiones TVP	+	Ig G	si	Capilaritis Inmunoglobulinas	GC. CFM	Recidiva
	2	48 H	TVP	+	Ig G /IgM	si	Capilaritis	GC. Micofenolato	Recidiva
	3	44 H	Ninguna	+	Ig G	si	Capilaritis	GC. CFM	Recidiva
	4	45 H	Ninguna	+	Ig M	si	Capilaritis	GC. CFM Micofenolato Hidrocloroquina	No recidiva

N: número de casos; ACC: isoanticuerpos de anticardiolipina; SAF: síndrome antifosfolípido; TEP: tromboembolismo pulmonar; ACV: accidente cerebrovascular; NE: no conocido o especificado; CFM: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; BAL: lavado broncoalveolar; AC lúpico: anticuerpo lúpico; IAM: infarto agudo de miocardio.

el SAF primario puede extenderse desde una manifestación leve a un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, como se observa fundamentalmente en el subgrupo de pacientes con el síndrome antifosfolípido catastrófico (4).

Desde el punto de vista histológico este síndrome puede agruparse en tres tipos de patrones: hemorragia sin alteración inflamatoria ni destrucción de septos alveolares, HA con un patrón histológico de síndrome de distrés respiratorio y HA con capilaritis (9,13-16). En la HA secundaria a enfermedades autoinmunes la alteración histológica predominante es la vasculitis. En el SAF primario Gertner y Lie (17) describieron tres casos de hemorragia pulmonar cada uno con diferentes alteraciones histológicas: un caso con capilaritis, otro con microtrombosis vascular y en el tercero había microtrombosis y capilaritis. En la revisión de la literatura se aporta la histología en 14 casos y las alteraciones histológicas que predominaban eran la capilaritis con hemorragia en el espacio alveolar y en dos casos microtrombosis vascular (Tabla I).

Nuestro paciente reúne los dos criterios principales de síndrome antifosfolípido: trombosis venosa y presencia en suero de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico (1). En este paciente no hay datos clínicos ni serológicos de enfermedad autoinmune y por ello creemos que se trata de un paciente con un SAF primario.

En nuestro caso no disponemos de biopsia pero el diagnóstico de hemorragia alveolar quedó documentado por la demostración en el LBA de un alto porcentaje de hemosiderófagos. Una situación similar se ha descrito en 8 casos de la literatura (6,9,14,15).

La pauta terapéutica más utilizada son los glucocorticosteroides y la ciclofosfamida, con buena respuesta inicial al tratamiento pero con recidivas frecuentes (6,7,9,13,15). También se ha empleado tratamiento con azatioprina, inmunoglobulinas, micofenolato y en un caso hidrocloroquina (9) (Tabla I).

En resumen, el espectro clínico de la hemorragia alveolar en el SAF primario es amplio. La broncoscopia y el LBA permiten confirmar el síndrome de hemorragia alveolar y ayudan

a excluir otras causas de hemorragia pulmonar. La biopsia pulmonar es el "gold standard" para confirmar el diagnóstico de HA, pero el patrón histológico no es específico de este síndrome y probablemente añade un riesgo evidente. En ese sen-

tido creemos que si las manifestaciones clínicas y otras pruebas complementarias son compatibles con HA secundaria a SAF este diagnóstico puede asumirse sin realizar biopsia pulmonar.

Bibliografía

- Greaves M, Cohen H, Machine SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704-15.
- Grossman JM. Primary versus secondary antiphospholipid syndrome: is this lupus or not? *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 445-50.
- Espinosa G, Cervera R, Font J. El pulmón en el síndrome antifosfolípido. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 27-32.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
- Al-Hajjaj MS. Massive pulmonary hemorrhage in a Saudi female with primary antiphospholipid syndrome. *Saudi Med J* 2000; 21: 777-9.
- Gertner E. Diffuse alveolar hemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment. *J Rheumatol* 1999; 26: 805-7.
- Hillerdal G, Hagg A, Licke G, Wegenius G, Scheibenpflug L. Intraalveolar haemorrhage in the anticardiolipin antibody syndrome. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 58-62.
- Ghosh S, Walters HD, Joist JH, Osborn TG, Moore TL. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1406-8.
- Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 154-65.
- De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 157-63.
- Brenner B, Blumenfeld Z, Markiewicz W, Reisner SA. Cardiac involvement in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 931-6.
- Martinez-Vazquez C, Perez S, Bordon J, Ordi-Ros J, Ribera A, Lopez A. Pulmonary hemorrhage and anti-phospholipid syndrome. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 528-31.
- Crausman RS, Achenbach GA, Pluss WT, O'Brien RF, Jennings CA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995; 22: 554-6.
- Maggiorini M, Knoblauch A, Schneider J, Russi EW. Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 727-30.
- Waterer GW, Latham B, Waring JA, Gabbay E. Pulmonary capillaritis associated with the antiphospholipid antibody syndrome and rapid response to plasmapheresis. *Respirology* 1999; 4: 405-8.
- Asherson, Ronald A.; Greenblatt, Michael A. Recurrent Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Capillaritis in the "Primary" Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol* 2001; 1: 30-33.
- Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 1224-8.