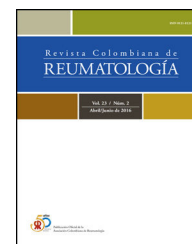




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Infarto adrenal unilateral no hemorrágico durante el puerperio en una paciente con síndrome antifosfolipídico

Vanessa Ocampo-Piraquive^{a,b}, Milly J. Vecino^{a,b}, Iván Posso-Osorio^{a,b}
y Carlos A. Cañas^{b,c,*}

^a Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^b Grupo de Investigación en Reumatología (GIRAT), Autoinmunidad y Medicina Traslacional, Fundación Valle del Lili y Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Unidad de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2021

Aceptado el 3 de septiembre de 2021

On-line el 22 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Infarto adrenal

Síndrome antifosfolipídico

Insuficiencia adrenal

R E S U M E N

La principal complicación del síndrome antifosfolipídico (SAF) es la diátesis trombótica, tanto arterial como venosa, que suele manifestarse como trombosis venosa profunda o diversos tipos de eventos cerebrovasculares; sin embargo, puede ocurrir en cualquier vaso sanguíneo, incluyendo muy ocasionalmente los vasos adrenales. Puede ser incluso la primera manifestación del SAF, y suele ser bilateral, con el consecuente desarrollo de insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison). Se ha propuesto que el fenómeno inicial es una trombosis de las venas adrenales que condiciona un infarto. Con frecuencia, el compromiso bilateral es irreversible y requiere terapia de suplencia hormonal de forma permanente. La afectación unilateral es más rara y parece tener mejor pronóstico. Se reporta el caso de una paciente de 35 años con antecedente de SAF (abortos a repetición, *livedo reticularis*, presencia de anticuerpos antifosfolipídicos y anticoagulante lúpico), que presentó un infarto adrenal derecho durante el puerperio y cuya manifestación clínica fue dolor lumbar súbito e intenso. El diagnóstico se realizó con escanografía contrastada. La paciente ha evolucionado favorablemente, sin que se evidencie insuficiencia adrenal.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cacd12@hotmail.com (C.A. Cañas).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.09.007>

0121-8123/© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Unilateral non-haemorrhagic adrenal infarction during the puerperium in a patient with antiphospholipid syndrome

A B S T R A C T

Keywords:

Adrenal infarction
Antiphospholipid syndrome
Adrenal insufficiency

The leading complication of antiphospholipid syndrome (APS) is arterial and venous thrombotic diathesis, which usually manifests as deep vein thrombosis or cerebrovascular events. However, it can occur in any blood vessel, rarely including the adrenal vessels. This can be the first manifestation of APS, it is frequently bilateral and triggers adrenal insufficiency (Addison's disease). It has been proposed that the initial phenomenon is thrombosis of the adrenal veins leading to infarction. Bilateral involvement is usually irreversible and requires permanent hormone replacement therapy. Unilateral involvement is even more infrequent and appears to have a better prognosis. We report the case of a 35-year-old female patient with a history of APS (repeated spontaneous abortions, livedo reticularis, presence of antiphospholipid antibodies and lupus anticoagulant), who presented with right adrenal infarction during the puerperium and whose clinical manifestation was sudden and severe lumbar pain. The diagnosis was made with contrast enhanced tomography. The patient made satisfactory progress, with no evidence of adrenal insufficiency.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas asociadas con algunos fosfolípidos, los más comunes son los anticuerpos anticardiolipina (aCL), los anticuerpos anti β 2-glicoproteína-1, además del anticoagulante lúpico (ACL). Su principal manifestación clínica son los fenómenos trombóticos, ya sean de tipo arterial o venoso, o pérdidas fetales relacionadas con insuficiencia placentaria¹. Aproximadamente el 90% de las complicaciones del SAF corresponde a trombosis venosa profunda y a eventos cerebrovasculares isquémicos², sin embargo, se sabe que los pacientes con SAF pueden presentar trombosis en cualquier vaso¹. A finales de la década de 1980 comenzó a describirse la insuficiencia adrenal en el contexto del SAF³, y desde entonces se ha conocido y reportado cada vez más la afectación adrenal como una manifestación rara asociada con esta enfermedad⁴⁻⁷.

El registro del infarto adrenal asociado con SAF está restringido a reportes y series de casos en los que se describe principalmente trombosis bilateral de venas adrenales que conlleva fenómenos hemorrágicos. Dicha trombosis se reporta como infarto hemorrágico adrenal bilateral (AH-AI)⁵. El compromiso de ambas glándulas suele ser simultáneo o tener un corto periodo de diferencia^{5,8,9}. Se conoce que la complicación principal de la AH-AI es la insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison). Se ha logrado estimar en una cohorte de pacientes con SAF que solo el 0,4% la desarrolla⁴, sin embargo, es la manifestación endocrina más frecuente en el SAF¹⁰. La insuficiencia adrenal se caracteriza por un déficit en la producción adrenal de glucocorticoides y mineralocorticoides, cuyos síntomas generalmente aparecen de forma aguda cuando se destruye el 90% de la corteza adrenal, lo cual es irreversible y requiere terapia de suplencia a largo plazo⁵. Puede presen-

tarse en el contexto de SAF catastrófico entre el 10 y el 26% de los casos y constituir una amenaza para la vida^{6,7,11,12}. Por otro lado, el infarto adrenal unilateral no hemorrágico (NHAI), más raro, se ha descrito en pocas ocasiones asociado con el embarazo fuera del contexto del SAF¹³⁻¹⁵.

En este informe se presenta el caso de una paciente con infarto no hemorrágico unilateral en el contexto de un SAF que se presentó en el puerperio.

Descripción del caso

Paciente de 35 años con SAF primario, con historia de primer embarazo con preeclampsia grave y mortinato, segundo embarazo que finalizó con aborto (sin dato de edad gestacional para ese momento). El tercer embarazo y el cuarto fueron a término y sin complicaciones, durante los cuales se trató con ácido acetilsalicílico 100 mg/día y enoxaparina subcutánea a una dosis de 1 mg/kg/2 veces al día. En ambos embarazos exitosos se llevaron a cabo cesáreas. La paciente no tenía otros antecedentes relevantes ni episodios previos de TVP u otros eventos trombóticos o hemorrágicos. Al examen físico solamente se observó *livedo reticularis* en miembros superiores e inferiores. La paciente tenía triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos: anti- β 2-glicoproteína-1, aCL (IgM e IgG) y ACL. Durante el puerperio, 11 días después de su última cesárea presentó cuadro súbito de dolor en flanco y región lumbar derecha. Al examen físico se encontró afebril, con tensión arterial de 110/68 mmHg, el resto de los signos vitales normales y puño percusión lumbar derecha dolorosa. Los laboratorios mostraron: leucocitos 9.500/ μ l; hemoglobina 11,5 g/dl; plaquetas 242.000/ μ l; sodio 139 mmol/l; potasio 4,32 mmol/l; aumento de proteína C reactiva (11,8 mg/dl); eritrosedimentación 34 mm/h; fosfatasa alcalina 339 U/l; AST 38 U/l; ALT 65 U/l; triglicéridos 551 mg/dl y PTT 60,5 s. El uroanálisis no mostró



Figura 1 – Tomografía abdominal contrastada, se visualiza una hipodensidad difusa de la glándula adrenal derecha al compararse con la izquierda. Estos hallazgos son consistentes con un infarto adrenal no hemorrágico de la glándula adrenal derecha.

alteraciones, en tanto que los hemocultivos y el urocultivo que se tomaron fueron negativos. Se realizó una tomografía axial computarizada de abdomen en la que se encontró una hipodensidad difusa en la glándula adrenal derecha, con estríación de la grasa adyacente, mientras que la izquierda presentó un realce normal; estos cambios sugerían un infarto adrenal derecho (fig. 1). Una ecografía abdominal reveló cambios de hígado graso leve.

La paciente recibió acetaminofén y 2 dosis de opioide intravenoso con control del dolor, sus niveles de cortisol y ACTH fueron de 17,9 µg/dl y 13,7 pg/ml, respectivamente. El tratamiento se ha basado en continuar ácido acetilsalicílico y anticoagulación, inicialmente con enoxaparina, la cual se cambió a warfarina. Se indicó además gemfibrozilo, y se decidió el retiro de la lactancia por presentar mastodinia severa. Los niveles de potasio, sodio, cortisol, ACTH y demás exámenes de seguimiento continuaron normales 2 semanas luego del evento.

Discusión

Se ha planteado que los fenómenos vasculares que se presentan en las glándulas adrenales en pacientes con SAF deben tener su origen en la trombosis venosa, que se manifiesta como infartos hemorrágicos o no hemorrágicos⁷. Menos probable es la presencia de un evento de tipo arterial, puesto que la glándula adrenal posee una irrigación arterial amplia gracias a la arteria suprarrenal superior (proveniente de las arterias frénicas inferiores), la arteria suprarrenal media (de la aorta abdominal) y la suprarrenal inferior (de las arterias renales), las cuales en conjunto garantizan una adecuada perfusión y hacen poco probable que un trombo arterial genere una trombosis adrenal generalizada⁸. De otra parte, su drenaje venoso se hace por medio de una única vena suprarrenal¹⁶, lo cual implica una mayor predisposición a eventos trombóticos seguidos por reperfusión a través de vasos necróticos, lo que desencadena en la mayoría de los casos fenómenos

hemorrágicos secundarios⁹. También se ha descrito que el arreglo excéntrico de la musculatura de las venas adrenales puede favorecer la formación de trombos en bolsillos de turbulencia o estasis local que se generan durante su contracción^{5,16,17}.

Lo expuesto en las líneas precedentes explica los hallazgos de los estudios imagenológicos en una serie de casos que incluía 86 pacientes con SAF y compromiso adrenal⁷. A 69 de estos pacientes se les realizó resonancia nuclear magnética o tomografía axial computarizada, 40 (57%) de ellos presentaron hemorragia y 10 (14%) infarto adrenal. Entre los pacientes con infarto adrenal, 7 tuvieron un componente hemorrágico y solo 3 presentaron infarto adrenal aislado sin hemorragia; adicionalmente, los hallazgos fueron unilaterales solo en el 23%. Llamativamente, en casi todos los casos de NHA unilateral en el embarazo la glándula adrenal afectada ha sido la derecha, se ha planteado que ello puede deberse a la compresión de la vena cava inferior que recibe directamente el drenaje de la vena suprarrenal derecha, mientras que en el lado izquierdo el drenaje va primero a la vena renal izquierda¹⁸.

Además de las consideraciones anatómicas y vasculares, también se ha planteado que el tejido adrenal, al tener un alto tráfico de lípidos, podría proveer epítopes específicos provenientes de endosomas tardíos y ácido bifosfatídico (LBPA), los cuales a su vez podrían atraer anticuerpos antifosfolípidos y alterar los mecanismos hemostáticos locales⁸, lo que quizá explique la afectación selectiva en algunos pacientes. Se ha encontrado que entre el 60 y el 90% de los pacientes con SAF y compromiso adrenal tiene triple positividad para anticuerpos antifosfolípidos^{5,7}.

Las complicaciones asociadas con el infarto adrenal, hemorrágico o no, se presentan más frecuentemente en pacientes con diagnóstico previo de SAF, y raramente como inicio de la enfermedad. Sin embargo, existen múltiples reportes de AH-AI o insuficiencia adrenal como primera manifestación de SAF^{5,19-21}. En los pacientes con diagnóstico previo de SAF la suspensión de la anticoagulación o la falta de niveles adecuados de medicación anticoagulante podrían actuar como precipitantes de esta complicación²², en tanto que otras circunstancias estresantes como una cirugía mayor o ginecológica, infecciones, el embarazo o el puerperio pueden favorecer el desarrollo de esta entidad⁷. Se ha descrito que entre los pacientes que desarrollan insuficiencia adrenal el promedio de edad es de 33 a 43 años, y el 55% de los casos ocurre en varones^{5,7}.

El síntoma principal en los pacientes con infartos hemorrágicos o no hemorrágicos es el dolor abdominal^{6,7,13,14}, seguido de fiebre, náuseas, vómitos, hipotensión y alteraciones del estado de conciencia; los 2 últimos asociados con el desarrollo de insuficiencia adrenal, que suele tener una presentación aguda, con hiponatremia, hiperkalemia e hipotensión secundarias al déficit de aldosterona y cortisol^{7,23}. Se presenta con mayor frecuencia con el compromiso bilateral, con daño irreversible, atrofia adrenal progresiva y necesidad de terapia de reemplazo de largo plazo²³. Habitualmente, no se encuentra alterada la función adrenal medular⁵. Otra de las complicaciones es la recurrencia de trombosis. En este sentido, se ha planteado que un seguimiento estrecho y una meta de INR de 3 a 3,5 pueden alcanzar tasas de trombosis del 2,9% sin

aumentar la tasa de sangrado, en comparación con lo descrito en la literatura^{5,24}.

La tomografía revela habitualmente hipo o hiperdensidad adrenal bilateral, que corresponde a infarto y hemorragia, respectivamente, sin cambios radiológicos que sugieran compromiso adrenal autoinmune o infección. La resonancia magnética muestra beneficio adicional, al proveer datos sobre la cronicidad en los casos de hemorragia⁷, y los cambios imagenológicos suelen persistir, observándose pérdida de tejido adrenal en el seguimiento⁸.

El seguimiento de laboratorio se realiza con niveles basales de cortisol en la mañana y test de respuesta de cortisol a ACTH; se observa persistencia del déficit hormonal a largo plazo^{5,22}.

En el caso de nuestra paciente, no se presentó insuficiencia adrenal de forma aguda ni en el seguimiento, lo que puede estar asociado con su afectación unilateral. Previamente, se describieron 2 pacientes con compromiso unilateral que en el seguimiento a 7 y 13 años continuaron con función adrenal normal y morfología normal de la glándula inicialmente afectada, en imágenes de control a 1 y 2 años de la instauración⁵, lo cual indica un comportamiento más benigno de este subgrupo de pacientes.

Se informa así un caso atípico de infarto adrenal no hemorrágico derecho en el puerperio de una paciente con SAF, manifestado previamente con morbilidad maternofoetal y triple positividad en anticuerpos antifosfolípidos. Esta patología se manifiesta con la presencia de dolor lumbar o abdominal súbito, lo que debe advertir al médico tratante de este tipo de enfermedades para su búsqueda activa mediante tomografía contrastada o resonancia nuclear magnética. El infarto unilateral adrenal no lleva a insuficiencia hormonal, pero debe estar alerta por el riesgo potencial de infarto en la adrenal sana. El tratamiento debe ser la anticoagulación a largo plazo.

Consentimiento informado

Los autores obtuvieron consentimiento informado para el uso de datos e imágenes de la paciente descrita en este informe de caso.

Financiación

Ninguna entidad proporcionó financiación económica para la realización del estudio y la preparación del artículo.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses para la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Schreiber K, Sciascia S, de Groot P, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.103>, 18005.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G, Cerverio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, 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;74:1011-8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>.
- Asherson RA, Hughes GRV. Recurrent deep vein thrombosis and Addison's disease in "primary" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1989;16:378-80.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta M, Shoenfeld Y, Camps MT, 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, <http://dx.doi.org/10.1002/art.10187>.
- Ramon I, Mathian A, Bachelot A, Hervier B, Haroche J, Boutin-Le Thi Huong D, et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage-adrenal infarction in the antiphospholipid syndrome: Long-term outcome of 16 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3179-89, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.201300>.
- Behera KK, Kapoor N, Seshadri MS, Rajaratnam S. Acute adrenal insufficiency due to primary antiphospholipid antibody syndrome; *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:240-2, <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210>.
- Espinosa G, Santos E, Cervera R, Piette JC, de la Red G, Gil V, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:106-18, <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200303000-00005>.
- Berneis K, Buitrago-Téllez C, Müller B, Keller U, Tsakiris DA. Antiphospholipid syndrome and endocrine damage: Why bilateral adrenal thrombosis? *Eur J Haematol*. 2003;71:299-302, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0609.2003.00145.x>.
- Caron P, Chabannier M, Cambus J, Fortenfant F, Otal P, Suc JM. Definitive adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage and primary antiphospholipid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1437-9, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.5.4833>.
- Uthman I, Salti I, Khamashta M. Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2006;15:485-9, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203306lu2318rr>.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:355-77, <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200111000-00002>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199805000-00005>.
- Hynes D, Jabiev A, Catanzano T. Nonhemorrhagic adrenal infarction in pregnancy: Magnetic resonance imaging and computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43:884-6, <http://dx.doi.org/10.1097/RCT.0000000000000887>.
- Chasseloup F, Bourcigaux N, Christin-Maitre S. Unilateral nonhaemorrhagic adrenal infarction as a cause of abdominal pain during pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2019;3:941-4, <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1622088>.
- Glomski S, Guenette J, Landman W, Tatli S. Acute nonhemorrhagic adrenal infarction in pregnancy: 10-year MRI incidence and patient outcomes at a single institution. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210:785-91, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.17.18739>.
- Rao RH, Vagnucci AH, Amico JA. Bilateral massive adrenal hemorrhage: Early recognition and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110:227-35, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-110-3-227>.

17. Fox B. Venous infarction of the adrenal glands. *J Pathol.* 1976;119:65-89, <http://dx.doi.org/10.1002/path.1711190202>.
18. Fei Y, Gonzalez V, Rood K, Buschur E. Non-hemorrhagic unilateral adrenal infarct in pregnancy: A case report. *J Case Rep Images Obstet Gynecol.* 2019;5, <http://dx.doi.org/10.5348/100044Z08YF2019CR,100044Z08YF2019>.
19. Marie I, Levesque F, Heron F, Cailleux N, Borg JY, Courtois H. Acute adrenal failure secondary to bilateral infarction of the adrenal glands as the first manifestation of primary antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:567-8, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.9.567>.
20. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: Report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:507-14, <http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02002>.
21. Improda N, Alessio M, Capalbo D, Russo G, D'Acunzo I, Palamaro L, et al. Acute adrenal failure as the presenting feature of primary antiphospholipid syndrome in a child. *Ital J Pediatr.* 2012;38, <http://dx.doi.org/10.1186/1824-7288-38-49>.
22. Aldaajani H, Albahrani S, Saleh K, Alghanim K. Bilateral adrenal hemorrhage in antiphospholipid syndrome. Anticoagulation for the treatment of hemorrhage. *Saudi Med J.* 2018;39:829-33, <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2018.8.22437>.
23. Oliveira D, Ventura M, Melo M, Paiva S, Carrilho F. Addison's disease in antiphospholipid syndrome: A rare complication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018, <http://dx.doi.org/10.1530/EDM-18-0118>, 18-0118.
24. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:993-7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199504133321504>.