

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
“DR. AGOSTINHO NETO”
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
GUANTANAMO.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS. INFORME DE UN CASO.

Dr. Ernesto Díaz Trujillo¹, Dr. Reinaldo Elías Sierra,² Dr. Max Santiago Bordelois Abdo³, Dra. Tania Choo Ubals⁴, Dr. Leonardo Fernández Fernández⁵.

RESUMEN

Se presenta el caso de una gestante que, con antecedentes de abortos y tromboembolismo pulmonar, es ingresada por trombosis venosa iliofemoral y trombocitopenia. Se demuestra que la causa obedecía a un síndrome antifosfolípidos. Es tratada con esteroides y anticoagulantes, y se obtiene un recién nacido saludable. Se hace revisión del síndrome, el cual fue inicialmente descrito en pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico, y que también se presenta en personas con trastornos diversos y, en ocasiones, sin causas conocidas. Se recomienda sospechar este síndrome en sujetos que presenten fenómenos trombóticos inexplicables y abortos repetitivos asociados a trombocitopenia. Las reacciones serológicas falsas positivas de la prueba de laboratorio para la investigación de enfermedades venéreas (VDRL) y la determinación de positividad por anticuerpos antifosfolípidicos corroboran el diagnóstico. Los esteroides, antiagregantes plaquetarios (aspirina), anticoagulantes, otros inmunosupresores, plasmaféresis, e inmunoglobulinas son partes del arsenal terapéutico utilizado en el tratamiento de este síndrome, que adquiere cada día mayor interés.

Palabras clave: ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS; INHIBIDOR DE COAGULACION DEL LUPUS; SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO/quimioterapia; ANTICUERPOS DE ANTICARDIOLIPINA.

¹ *Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.*

² *Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar.*

³ *Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.*

⁴ *Especialista de I Grado en Anestesiología. Profesora Asistente.*

⁵ *Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.*

INTRODUCCION

En la década de los ochenta, diferentes investigadores señalaron la presencia de un síndrome caracterizado por fenómenos trombóticos arteriales y venosos, abortos recurrentes y trombocitopenia, asociados a la presencia de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de las membranas celulares.¹ Inicialmente se nombró a este conjunto de manifestaciones como "síndrome anticardiolipinas". Recientemente ha sido denominado "síndrome antifosfolípidos", y existen cada vez más investigadores que publican informes sobre el mismo.²⁻¹⁶

Las enfermedades autoinmunes, entre ellas el lupus eritematoso sistémico, muestran la mayor positividad a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.^{2,3} También, se han informado estos anticuerpos en el curso de infecciones, neoplasias, por efectos del uso de fármacos y en personas sin enfermedad específica aparente, por lo cual el síndrome ha sido clasificado en dos tipos: el primario y el secundario, o asociado a enfermedades definidas.^{4,5}

A propósito de la observación de un caso en nuestro hospital, y dado el interés creciente por el tema, decidimos informar sobre el mismo y realizar una revisión, con el propósito de familiarizar a nuestros colegas al respecto.

CASO CLINICO

Paciente gestante de treinta y dos años de edad, femenina, de piel blanca, con antecedentes de haber presentado tromboembolismo pulmonar y abortos. Es admitida en el hospital durante su último trimestre de embarazo por presentar manifestaciones purpúricas petequiales en los miembros inferiores, o aumento del volumen con dolor en forma de tensión, en el miembro inferior derecho, debido a trombosis venosa iliofemoral. En el momento de admisión presentaba trombocitopenia (50×10^9 /L), con velocidad de sedimentación globular acelerada (90 mm/ h), hemoglobina: 112 g/ L, y hematócrito: 0,33 L/L. La médula mostraba hiperplasia megacariopoyética, con integridad del resto de los sistemas.

La trombosis venosa se extendió a la vena cava superior, y apareció edema en el miembro opuesto. Se realizó tiempo parcial de tromboplastina activado, el cual resultó prolongado en más de diez segundos con relación al control, y no se corrigió al agregar plasma normal, por lo que se sospechó la presencia de anticoagulante lúpico plasmático. Se plantea que la enferma padecía un "síndrome antifosfolípidos".

Se inició tratamiento con prednisona (30 mg/ día) y anticoagulación con heparina, por encontrarse cercana al tiempo de parto. Evolutivamente, se logró maduración pulmonar fetal, se realizó operación cesárea, y se obtuvo un recién nacido con buena vitalidad.

Es remitida al servicio de hematología del Hospital "Hermanos Ameijeiras" para ratificar el diagnóstico, donde se demuestra, varias semanas después, la persistencia de positividad a los anticuerpos antifosfolípidos en el plasma (Pruebas de Exner, Schluder, Russell, etc.). Las pruebas diagnósticas de lupus eritematoso sistémico resultaron negativas.

Se ratifica el diagnóstico y, evolutivamente, es egresada con tratamiento de prednisona (20 mg / día) y anticoagulantes cumarínicos.

DISCUSION

Consideramos que esta paciente se hallaba afectada de un síndrome antifosfolípidos de causa primaria. El diagnóstico se fundamentó en la presencia de los llamados signos mayores de la enfermedad, en este caso: la trombosis venosa iliofemoral, los antecedentes de abortos y tromboembolismo pulmonar, trombocitopenia y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Se pudo obtener un producto de la concepción a término y con buen estado, gracias a la terapia con esteroides y anticoagulantes.

Selano⁶ señala que la terapia en gestantes con síndromes de este tipo mediante el uso de esteroides y antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes reduce significativamente la mortalidad fetal. Este autor utilizó en los casos de estudio una dosis de prednisona diaria de 20 mg y 100 mg de ácido acetilsalicílico, con lo que obtuvo un descenso significativo de los títulos de anticoagulantes lúpicos, y gestaciones más prolongadas con mayor supervivencia fetal.

Fletcher⁷ también señaló beneficios con la asociación de prednisona y heparina en estos pacientes.

Nuestro caso se trata de un paciente adulto, en el que la incidencia del síndrome es mayor; no obstante, Quintero⁸ y Espinosa⁹ señalan la aparición de este trastorno en niños y adolescentes con edades que oscilan entre cuatro y dieciséis años.

Se plantea que se puede establecer el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos cuando existen signos inexplicables de trombosis arterial o venosa, así como abortos espontáneos repetidos asociados a trombocitopenias, en los que se pueda demostrar la positividad de cualquiera de las pruebas para el hallazgo de los anticuerpos específicos, al menos en dos determinaciones, con intervalo de ocho semanas.

Los fenómenos trombóticos vasculares son recurrentes, y los síntomas varían con relación al territorio afectado. Los vasos arteriales intracraneales son los que con

mayor frecuencia se afectan, y se manifiestan por defectos neurales isquémicos únicos o repetidos, que pueden causar demencia vascular, sobre todo en mujeres jóvenes^{10,11}

Se puede presentar, además, trombosis ocular, coronaria, mesentérica, vascular periférica, iliofemoral, de vena cava, renal, hepática y pulmonar. Pueden, también, existir cuadros de migraña con defectos neurales transitorios, epilepsia, corea y livedo reticularis.¹²⁻¹⁵

En general, las manifestaciones clínicas del síndrome se pueden resumir de la siguiente manera:

a) Manifestaciones mayores:

- Fenómenos trombóticos arteriales.
- Fenómenos trombóticos venosos.
- Abortos recurrentes.
- Trombocitopenias.

b) Manifestaciones menores:

1. *Neurales.*

- Cefalea migrañosa.
- Epilepsia.
- Corea.
- Mielitis transversa.
- Hipertensión endocraneana benigna.

2. *Cardiovasculares.*

- Hipertensión arterial sistémica: la asociación de trombosis cerebral, hipertensión arterial y livedo reticulares se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos (Síndrome de Sneddon).
- Insuficiencia cardíaca por lesión valvular.
- Daño miocárdico con disfunción ventricular.

3. *Hemáticas.*

- Anemia hemolítica Coombs positiva.

4. *Cutáneas.*

- Livedo reticularis.
- Fenómeno de Raynaud.

- Úlceras cutáneas.
- Lesiones maculares o nodulares.
- Infecciones cutáneas recurrentes.

Los abortos y muertes fetales repetidas son expresión del fenómeno trombótico e isquémico, que se produce en el ámbito placentario.⁶

El espectro clínico del síndrome antifosfolípidos oscila desde un paciente con manifestaciones menores, hasta aquellos con síntomas mayores, o la presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos, sin síntomas.

Se justifica realizar técnicas de hallazgo de estos anticuerpos en aquellos pacientes que presentan síntomas isquémicos cerebrales, oculares, o trombosis venosa recurrentes sin causas definidas. Si se obtienen resultados positivos las pruebas deberán repetirse varias semanas después.¹¹

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de anticuerpos, entre los que se encuentran el inhibidor lúpico y las anticardiolipinas. Ambos pueden estar asociados en un mismo paciente o presentarse aislados. Estos anticuerpos inhiben las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, como por ejemplo, el tiempo parcial de tromboplastina activado, el cual se prolonga con relación al control y no se corrigen añadiendo plasma normal. Otros exámenes incluyen el tiempo de veneno de víbora Russell, la prueba de Exner (tiempo de coagulación activado con caolín a diferentes diluciones). Sus resultados pueden estar afectados por el uso de anticoagulantes. Las pruebas de hallazgo de anticuerpos antifosfolípidos mediante el método de ELISA pueden realizarse en pacientes anticoagulados, lo que representa una ventaja. Los anticuerpos anticardiolipinas también pueden hallarse por técnicas de radioinmunoensayo.¹¹⁻¹⁶

La presencia de inhibidor lúpico o de anticuerpos anticardiolipinas se puede acompañar de "falso positivo" del VDRL a título menor de 1/8.¹¹ Las pruebas treponémicas corroboran la falsa positividad. La fisiopatología del fenómeno trombótico es controvertida. Se plantea que puede ser causada por la inhibición de la síntesis de prostaciclina, que permite el funcionamiento del tromboxano A₂, el cual por su potente efecto agregante plaquetario explica la diátesis trombótica. Además, estos anticuerpos pueden afectar la producción del factor de relajación derivado del endotelio, y también inhibir la fibrinólisis.¹⁵

Con relación al tratamiento, aún se considera empírico. Los enfermos asintomáticos no requieren tratamiento, sino sólo seguimiento. Para evitar el fenómeno trombótico repetitivo se ha recomendado el uso de la aspirina o la anticoagulación con cumarínicos. Este último tratamiento ha sido señalado como el más eficaz.¹⁶ El tratamiento basado en el uso de esteroides, inmunosupresores o ambos ha sido

utilizado en combinación con anticoagulantes, con resultados aún no bien definidos. La plasmaféresis puede disminuir la cantidad de anticuerpos antifosfolípidicos en caso de enfermedades autoinmunes. Cuando ésta se utiliza combinada con inmunosupresores se pueden disminuir los niveles de anticuerpos durante un período más prolongado de tiempo. Se han utilizado las inmunoglobulinas intravenosas con resultados satisfactorios.¹⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lancet* 1993; 342:341-4.
2. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies, Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
3. Momoussakis MN, Gharavi AE, Drosos AA, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Anticardiolipin antibodies in unselected autoimmune rheumatic disease patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 44: 2997.
4. Buchanan RC, Wardlaw JR, Riglar AG, Littlejohn GO, Miller MH. Antiphospholipid antibodies in the connective tissue diseases: their relation to the antiphospholipid syndrome and forme fruste disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 751-61.
5. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi J. Primary antiphospholipid syndrome: mayor clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68:366-74.
6. Sedano LM, Palma CS, González SP, Neiva COO, Abomohor GP, Cexda AC, Guzmán BL. Pérdida recurrente del embarazo en pacientes con anticuerpos anticardiolipinas. *Rev Chil Obst Ginecol* 1992; 57 (5): 327-33.
7. Fletcher HM, Wharfe GM, Thomas E. Successful pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome treated with low dose aspirin. *West Indian Med* 1993; 42 (4): 167-9.
8. Quintero MV, Melo ALV, Lemus MM, Rabelo VD, Cruz FA. Primary antiphospholipid antibodies syndrome in children: report of two cases: *Rev Bras Reuvtol* 1990; 30 (5):155-9.
9. Espinosa RF, Berron PR, Onuma TE, Ortega MJA. Mielitis transversa como manifestación inicial del síndrome antifosfolípido secundario. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995; 23 (5): 248-50.
10. Mateo L, Juanola X, Nola JM, Blanco J del Rubio F, Roig Espicofet D. Síndrome antifosfolípido en pacientes afectados de espondilitis anquilosante. Presentación de dos casos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:381-3.

11. Menereo A, Lahoz C, Khamashta MA, Gil A, Arribas JR, Arnalich F. Anticuerpos antifosfolípidos. *Rev Cin Esp* 1988; 183:478-84.
12. Herranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KV, Hughes GRV. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patient with SLE. *Arthritis Rheum* (en prensa).
13. Robins L. Migraine in migraneurs. *Headache* 1991;31:536-9.
14. Asherson RA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and cores. *J Rheumatol* 1988;15:377-9.
15. Lavalle C, Pizarro S, Drekard C. Transverse myelitis. A manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17:34-37.
16. Buchaca EF, Rodríguez JCV. Síndrome antifosfolipídico: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Cub Med* 1995; 34(3):187-94.