

Síndrome antifosfolípido: un caso clínico

Antiphospholipid syndrome: a clinical case

Esp. Julio Antonio Vila Betancor¹ <https://orcid.org/0000-0003-2546-3864>

MSc. Quenia Solís Pérez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9924-5387>

Lic. Mario Adrián Rojas Martínez² <https://orcid.org/0000-0001-5368-5136>

MSc. Adalis Ricardo Lechuga² <https://orcid.org/0000-0002-9710-1558>

MSc. Rebeca Serrano Gongora² <https://orcid.org/0000-0002-9376-3263>

¹Centro Diagnóstico de Alta Tecnología Dr. Salvador Allende. Caracas, Venezuela.

²Filial de Ciencias Médicas “Arides Estévez Sánchez”. Holguín, Cuba

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: qgretchen@infomed.sld.cu

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por la aparición de fenómenos tromboticos recurrentes, pérdidas fetales, y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos. Se presenta una paciente femenina joven de 29 años de edad con antecedentes de púrpura trombocitopénica inmunológica, óbito fetal y enfermedad neurológica de inicio reciente dada por cefalea, desviación de la comisura labial a la derecha, disartria y déficit motor de instalación progresiva y lateralizada a un hemicuerpo. Se concluye como un síndrome antifosfolípido secundario con trombosis focal múltiple del territorio distal de la arteria cerebral media derecha. El tratamiento se fundamentó en el uso de anticoagulación con heparina sódica, antiagregación plaquetaria y esteroides sistémicos complementado con terapia física y medidas de rehabilitación. La respuesta evolutiva a la terapéutica fue adecuada, egresando con parcial recuperación de sus funciones motrices en el Centro Médico de Alta Tecnología “Dr. Salvador Allende” ubicado en Chuao, municipio Baruta, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, microangiopatía trombotica, anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipinas.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease characterized by the appearance of recurrent thrombotic events, fetal loss, and high levels of antiphospholipid antibodies. A 29-year-old female patient came to the hospital with a history of immune thrombocytopenic purpura, fetal death and neurological disease of recent onset due to headache, deviation of the labial commissure to the right, dysarthria and progressive motor deficit, which is lateralized to a hemibody. The patient was diagnosed with a secondary antiphospholipid syndrome with multiple focal thrombosis of the distal territory from the right middle brain artery. The treatment was based on anticoagulation with sodium heparin, platelet antiaggregation and systemic steroids, supplemented with physical therapy and rehabilitation measures. The evolutionary response to the therapy was adequate, overcoming the condition with partial recovery of motor functions at "Dr. Salvador Allende" High Technology Medical Center, located in Chuao, Baruta municipality, Caracas, Venezuela.

Keywords: antiphospholipid syndrome, thrombotic microangiopathy, antiphospholipid antibodies, anticardiolipins.

Recibido: 27/02/2020.

Aprobado: 25/09/2020.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) describe la asociación de los anticuerpos antifosfolípidos a un cuadro clínico de hipercoagulabilidad caracterizado por trombosis de repetición y por abortos o pérdidas fetales recurrentes, que a menudo se acompaña de trombocitopenia discreta o moderada. Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia de autoanticuerpos que reconocen varias combinaciones de fosfolípidos, proteínas unidas a fosfolípidos o ambos. De todos ellos, los más estudiados son los anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína.⁽¹⁾

El SAF puede presentarse de forma aislada denominándose primario, o bien asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente a lupus eritematoso sistémico.⁽²⁾

También se pueden detectar anticuerpos antifosfolípidos en otras situaciones, como infecciones, neoplasias o en relación con la toma de fármacos.

Un subgrupo de SAF donde los pacientes desarrollan múltiples trombosis, sobre todo en los vasos de pequeño calibre de diversos órganos, durante un corto espacio de tiempo, se ha denominado SAF catastrófico y que es responsable de una mortalidad de hasta 30%.⁽³⁾

El tratamiento óptimo de los pacientes con SAF es controvertido y está en continua revisión, debido a que el número reducido de pacientes dificulta la elaboración de estudios prospectivos adecuados que permitan obtener conclusiones definitivas.

Aunque parece clara la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y trombosis, la actitud terapéutica no debe ir dirigida primariamente a la eliminación o a la reducción de los niveles de estos anticuerpos mediante recambios plasmáticos, gammaglobulinas intravenosas o inmunodepresores (excepto en el SAF catastrófico), ya que no existe una clara correlación entre los niveles de los anticuerpos antifosfolípidos y los episodios trombóticos.⁽⁴⁾ El tratamiento de estos pacientes debe basarse en el uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes y esteroides. Asimismo, en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos deben ser reducidos o eliminados factores adicionales de riesgo vascular, tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo o uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos.⁽⁵⁾

Presentación del Caso

Paciente del sexo femenino de 29 años de edad, raza blanca con antecedentes de infección por virus del dengue a los 3 años de edad, posterior a esto, salud aparente hasta los 18 años y que encontrándose estudiando en Cuba, en curso de formación como trabajador social, presentó cuadro febril acompañado de rash morbiliforme, fino diseminado, adenopatías cervicales posteriores y que por genio epidémico se interpretó como rubéola. Unos días después de dicha infección viral, comenzó a notar aparición de lesiones purpúricas y equimóticas generalizadas a tronco y extremidades acompañado de sangrado menstrual abundante no habitual y trombocitopenia severa (plaquetas en $5 \times 10^9/L$) lo que ameritó ingreso y estudios por hematología especial donde por medulograma y biopsia se concluye como una púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), por lo cual recibió tratamiento con

esteroide intermitentemente hasta lograr remisión. Por ese tiempo comenzó con poliartralgias de grandes y pequeñas articulaciones con rigidez matinal y que mejoraban con la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos. Nunca se realizó estudios inmunológicos y dice en los últimos 8 años no había tenido recaídas.

En el año 2013, en ocasión de cuadro vertiginoso acompañado de nistagmo vestibular, fue evaluada, orientándose estudios de resonancia magnética nuclear cerebral y ecosonograma Doppler de vasos carotídeos y vertebrales cuyos resultados fueron normales recibiendo tratamiento con Tropocer (nimodipina) vía oral, mejorando dicha sintomatología.

En febrero de 2014, luego de un embarazo de 27 de semanas, y preclampsia se le diagnosticó un óbito fetal, con recaída del cuadro hematológico plaquetario, planteándose ante esta condición un SAF secundario a lupus eritematoso sistémico.

No obstante los estudios inmunológicos practicados en ese entonces que incluyeron (anticuerpos antinucleares, inmunocomplejos circulantes y fracción C3 y C4 del complemento sérico) fueron negativos y se impuso tratamiento con prednisona e hidroxicloroquina, que suspendió hace más o menos un año por efectos adversos (caída del cabello). Después de este antecedente obstétrico, se había mantenido estable, solo aquejaba por ocasiones fatiga y episodios de disnea a esfuerzos moderados, *livedo reticularis* y coloración cianótica de las uñas a la exposición al frío (fenómeno de Raynaud).

Ahora inicia historia de enfermedad reciente, 9 días antes de su admisión en nuestro servicio, el 18 de junio de 2015, donde de forma súbita presentó desviación de la comisura labial a la derecha, disartria, y disminución de la fuerza muscular de forma progresiva que inicia en pierna izquierda, luego brazo y hemicara inferior homolateral, defecto motor no proporcional a predominio braquial, que dificultaba la bipedestación y marcha, sin referir trastornos de conciencia, fue llevada de emergencia a una clínica privada, evaluada y ante la sospecha de una enfermedad cerebrovascular isquémica, se indicó una resonancia magnética nuclear cerebral que arroja lesiones multifocales de tipo isquémicas, hospitalizándose por varios días y por agotarse su seguro médico se solicita su traslado a nuestro Centro Médico de Diagnóstico Integral de Alta Tecnología "Dr. Salvador Allende", Chuao, Caracas, Venezuela.

Examen físico

Llega al centro en sillón de ruedas y acompañada de familiares.

Con posición viciosa de la mano izquierda, en flexión y rotación externa, pie izquierdo con desviación en varo, péndulo y espástico.

En buenas condiciones generales.

Mucosas normocoloreadas y húmedas.

No palidez, eritema o íctero en piel.

Labios con tinte cianótico y *livedo reticularis* en zonas distales de las piernas.

Tejido celular subcutáneo no infiltrado.

Sistema osteomioarticular: Se exploran articulaciones intervertebrales y resto de articulaciones de extremidades, mostrando adecuada movilidad sin dolor, rigidez o anquilosis, excepto lo descrito anteriormente. Ausencia de nódulos subcutáneos.

Aparato respiratorio: Tórax normoexpansible con murmullo vesicular conservado en todos los planos sin estertores. Frecuencia respiratoria: 20 respiraciones por minuto.

Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos regulares, normofonéticos, impresiona soplo sistólico grado II/ VI en foco mitral que se modifica o desaparece con cambios de posición. No R3 o R4. No roce. Frecuencia cardíaca 75 latidos/minuto. Tensión arterial: 110/70 mmHg en miembro superior derecho. Buena perfusión tisular.

Pulsos periféricos presentes regulares y sincrónicos.

Abdomen: Acompaña movimientos respiratorios con abundantes vergeturas y atrofias de piel y subcutáneos. No peritonismo. No visceromegalias. Ruidos hidroaéreos normales.

Neurológico: Consciente, orientada en tiempo, espacio y persona. Memoria conservada.

Marcha no se explora.

Fascie con discreta asimetría de surcos nasogeniano en relación con desviación de la comisura labial a la derecha y paresia facial inferior izquierda.

Motilidad ocular extrínseca conservada. Pupilas isocóricas y fotorreactivas. Resto de reflejos craneales indemnes.

Hemiparesia espástica izquierda no proporcional a predominio braquial. Ligero Babinsky izquierdo e hiperreflexia patelar de ese miembro.

Sensibilidad superficial y profunda conservada.

Pares craneales normales.

Escala de Coma de Glasgow: 15 puntos.

Exámenes paraclínicos

- Hemoglobina: 115 g/L
- Hematocrito: 0,35 L/L
- Leucocitos: $8,7 \times 10^9/L$. Polimorfonucleares: 0,61; linfocitos: 0,37; eosinófilos: 0,02
- Velocidad de sedimentación globular: 92 mm/h
- Plaquetas: $95 \times 10^9/L$
- Lámina periférica: Trombocitopenia moderada ($65 \times 10^6 \text{ mm}^3$) con macroplaquetas
- Coagulograma: -Tiempo Protrombina Control: 14,1 segundos

-Tiempo Protrombina Paciente: 14,0 segundos

Tiempo parcial de Tromboplastina Control: 30,1 segundos

Tiempo Parcial de Tromboplastina Paciente: 64 segundos

- Corregido por suero de otro paciente:

Tiempo parcial de tromboplastina Control: 30,1 segundos

Tiempo parcial de tromboplastina Paciente: 32,5 segundos

- Glicemia: 5,1 mmol/L
- Creatinina sérica: 78 $\mu\text{mol/L}$
- Ácido úrico sérico: 260 $\mu\text{mol/L}$
- Colesterol sérico: 2,73 mmol/L
- Triglicéridos séricos: 1,29 mmol/L
- Transaminasa glutámico oxalacética: 17,6 U/L
- Transaminasa glutámico pirúvica: 17,2 U/L
- Albúmina sérica: 40 g/L
- Proteínas totales: 67,3 g/L
- Proteína reactiva: 1,6 g/L
- Factor reumatoideo: Negativo
- Inmunoglobulinas: IgA: 2,94 g/L ; IgM: 0,84 g/L e IgG: 12,69 g/L
- Marcadores virales para hepatitis B y C: Negativos
- Test de Chagas negativo.
- Perfil tiroideo: T3: 1,67/UI; T4: 107,5/UI; TSH: 2,94 /UI
- Conteo de Addis (2 horas): Densidad 1015; pH: 6,0; diuresis: 180 ml; albúmina: negativa; leucocitos: 3000; hematíes: 0 y cilindros: 0

- EKG: Ritmo sinusal regular. FCV: 65 LPM. AQRS: Entre 0º y +30º. Complejo polifásico rSr^l en V1 y V2.
- Eco cardiograma: Cavidades cardíacas de tamaño normal. Función sistólica global y regional normal. Aorta trivalva con insuficiencia valvular leve.
- Resonancia magnética nuclear cerebral: Lesión hiperintensa con restricción de la difusión a nivel del territorio distal de la arteria cerebral media derecha y cisura silviana. Se aprecia otro foco isquémico en región adyacente paraventricular derecha y en región temporal ipsilateral (lesiones focales isquémicas múltiples).

Tratamiento

Medidas generales

- Reposo relativo
- Dieta libre de complacencia hiposódica y desgrasada.
- Evaluación por fisioterapia donde se orienta tratamiento postural a paciente y familiares, ejercicios respiratorios, estimulación propioceptiva, movilizaciones pasivas de arcos articulares, miembro superior izquierdo y tobillo, movilizaciones activas asistidas arcos articulares, codo y hombro, ejercicios de la mímica fascial, masaje estimulante hemicara izquierda y relajante de hemicara derecha.

Medidas específicas

- Prednisona 50 mg diario vía oral.
- Antiagregantes plaquetarios (clopidogrel 75 mg + Aspirina 125 mg diario oral).
- Protectores gástricos y vitaminoterapia.
- Heparinoterapia durante su internamiento en clínica privada que se discontinuó por valores prolongados del TPT Kaolin.

La paciente permaneció siete días en nuestra institución con mejoría evolutiva, regresión de funciones motoras sobre todo para la pierna que posibilita incorporarse, y marcha con ayuda, de tipo espástica. Se le dio el alta para continuar rehabilitación y completar estudios.

Discusión

Se han descrito dos formas diferentes de este síndrome: primario, en el que no existe ninguna enfermedad autoinmune subyacente, y secundario, que acompaña a diferentes enfermedades del tejido conectivo, con mayor frecuencia al lupus eritematoso sistémico, parece ser que el caso clínico que nos ocupa, está relacionado con una PTI de causa postinfecciosa viral (rubéola) asociada con anticuerpos antifosfolípidos e independientemente de que se realizaron estudios diagnósticos encaminados a detectar lupus, nunca se logró confirmar. ⁽⁶⁾

En 1985, Harris *et al.*⁽⁷⁾ determinaron por primera vez anticuerpos anticardiolipinas en los pacientes con PTI, encontrando una prevalencia del 31% en el momento del diagnóstico, lo que indica que estos anticuerpos desempeñan un papel importante en la destrucción de plaquetas en la sangre periférica mediante su unión a fosfolípidos de la membrana plaquetaria.⁽⁸⁾

El 31% de los pacientes con PTI presentan anticuerpos antifosfolípido en el diagnóstico, lo que sugiere que éstos deben desempeñar un papel importante en la trombocitopenia de la PTI y del SAF. En el estudio ⁽⁹⁾ la presencia de anticuerpos antifosfolípido la PTI, no se correlacionó con ninguna característica clínica ni analítica, incluyendo el recuento plaquetario y la gravedad de las complicaciones hemorrágicas, cuando se comparaba a estos pacientes con otro grupo de PTI sin anticuerpos antifosfolípidos. Las concentraciones de estos anticuerpos no se modificaron tras el tratamiento inmunodepresor, ni se correlacionaron con la actividad de la enfermedad; aunque sí disminuyó los títulos de IgG.

Otros estudios demuestran que los antígenos de la membrana plaquetaria contra los cuales están dirigidos los anticuerpos antiplaquetarios son distintos en el SAF que en la PTI;⁽¹⁰⁾ en los pacientes con PTI clásica sin anticuerpos anticardiolipinas, los anticuerpos están dirigidos en su mayoría contra la glucoproteína IIIa, mientras que en los pacientes con SAF, los anticuerpos antiglucoproteína IIIa están prácticamente ausentes, predominando los dirigidos contra las proteínas internas plaquetarias de 50-70 kD.

La trombocitopenia y los fenómenos hemorrágicos no suelen predominar en los pacientes con SAF, siendo las trombosis venosas y arteriales mucho más frecuentes y determinantes de la morbimortalidad del síndrome.⁽¹¹⁾ Tampoco existe relación entre la PTI clásica sin anticuerpos antifosfolípidos y abortos o muertes fetales intermedias, lo que es frecuente en el SAF asociado a PTI con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

La trombocitopenia del SAF rara vez requiere tratamiento. Cuando ésta es grave, el manejo es superponible al de la PTI clásica, siendo el tratamiento de elección los corticoides a dosis iniciales de 1 mg/kg/día. Como se refirió previamente, en los pacientes con PTI y anticuerpos antifosfolípidos, el tratamiento con corticoides mejoró en un elevado porcentaje la cifra de plaquetas y disminuyó los títulos de IgG plaquetaria específica; sin embargo, la respuesta clínica no se correlacionó con un descenso significativo de las cifras de anticuerpos antifosfolípidos. Además, el índice de respuesta a los corticoides y/o la esplenectomía fue similar en los pacientes con PTI clásica que en los pacientes con PTI y anticuerpos antifosfolípidos.⁽¹²⁾

Finalmente señalar que el diagnóstico de esta paciente se realizó por exclusión y apelando sobre todo al método clínico debido a que no disponíamos de estudios inmunológicos especiales en nuestro medio para contrastar dicha hipótesis; aunque, no tenemos duda al tratarse de una mujer joven con manifestaciones tromboticas arteriales, trombocitopenia y antecedentes de óbito fetal, elementos que constituyen criterios mayores de diagnóstico de este síndrome.⁽¹³⁾

El SAF es una afección de gran importancia, pues la morbilidad y la mortalidad materna por eventos tromboembólicos, adquieren cada vez mayor preponderancia entre las causas de deceso en este grupo en particular.

En la bibliografía médica internacional se reconoce ampliamente esta entidad clínica, a pesar de su relativa baja incidencia, pero a juicio de los autores, en nuestro medio, y en Cuba aún es desconocida y, al parecer, no se dispone de medios de diagnósticos para detectar anticuerpos aAFL.

Así, cuando se sospecha la enfermedad en cualquier paciente, este debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario integrado por reumatólogos, hematólogos, nefrólogos, neurólogos y obstetras, a fin de establecer un diagnóstico oportuno y brindar tratamiento y educación adecuados.

Referencias Bibliográficas

1. Nahas O, Serhal L, Germanos M, Abou N, Maalouly G, Haddad F, *et al.* Syndrome des antiphospholipides: À propos de 30 cas. J Med Liban. 2016[citado 29/06/2019]; 64 (2): 78-83. Disponible en: <http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/64-2/original3.pdf>
2. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, Erkan D, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, *et al.* Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome. Causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. Arthritis Rheum. 2006[citado 29/06/ 2019]; 54(8):2568–76. Disponible en : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.22018>
3. Cervera R. Estrategias Terapéuticas en el Síndrome Antifosfolípido. Reumatol Clín. 2010[citado 29/06/2019]; 6(1): 37- 42. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-estrategias-terapeuticas-el-sindrome-antifosfolipidico-articulo-S1699258X09001004>
4. Correa A, Valderrama O, Angel R, Sáez J, Villablanca E. Síndrome antifosfolipidos y embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol. 2002 [citado 29/06/2019]; 67(3): 196-202. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000300005
5. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, *et al.* Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med. 1992[citado 29/06/2019]; 117(12); 997-1002. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-117-12-997>

6. Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, *et al.* Endothelial activation by: a potencial pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmun.* 2000[citado 29/06/2019]; 15(2):237-240. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841100904128>

7. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, Reaven P, Curtiss LK, Zvaifler NF, *et al.* Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids: recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1996[citado 29/06/2019]; 98(3):815-825. Disponible en:

<https://www.jci.org/articles/view/118854/pdf>

8. Tincani A, Balestrieri G, Allegri F, Cinquini M, Vianelli M, Koike T, *et al.* Overview on anticardiolipin ELISA standardization. *J Autoimmun.* 2000[citado 29/06/2019]; 15(2):195-197. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841100903998>

9. Levine JS, Subang R, Koh JS, Rauch J. Induction of anti-phospholipid autoantibodies by B2-glycoprotein I bound to apoptotic thymocytes. *J Autoimmun.* 1998[citado 29/06/2019]; 11(5): 413-424. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841198902359>

10. Hady E, Vincent C, Pascale M, Philippe D, Guillaume L, Pierre Emmanuel B, *et al.* Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017[citado 29/06/2019];9: 331-345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440030/>

11. Jara LJ, Medina G, Cruz Cruz P, Olivares-Rivera J, Duarte-Salazar C, Saavedra MA. Non Criteria or Seronegative Obstetric Antiphospholipid Syndrome? *Isr Med Assoc J.* 2017[citado 29/06/2019];19(6):382-386. Disponible en:

<https://www.ima.org.il/Medicine/MAJ/viewarticle.aspx?aid=4123>

12. El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017[citado 29/06/2019];9:331-345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440030/>

13. Sciascia S, Baldovino S, Schreiber K, Solfietti L, Radin M, Cuadrado MJ, *et al.* Thrombotic risk assessment in antiphospholipid syndrome: the role of new antibody specificities and thrombin generation assay. Clin Mol Allergy. 2016[citado 29/06/2019]; 14:6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4947367/>

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)