

Comunicación breve

Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípídico

Dres. Mauricio Pons*, Mauro Mendibil*, Analía Arsich*, Ivana Rojas*, Teresa Kuhlmann* y Dolores Carranza*

Resumen

Presentamos un paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que ingresó a nuestro hospital con un cuadro de fiebre, artromialgias y decaimiento. Fue asumido como portador de una enfermedad infecciosa o con una reactivación de su enfermedad de base. Posteriormente desarrolló un síndrome antifosfolípídico caracterizado por livedo reticularis, necrosis epidérmica en el primer dedo del pie derecho, ataque isquémico transitorio, plaquetopenia y positividad en las pruebas para detectar anticuerpos anticardioliipina.

Palabras clave: síndrome antifosfolípídico, lupus eritematoso sistémico.

Summary

We present a patient with diagnosis of systemic lupus erythematosus who was admitted with fever, painful joints and persistent fatigue and weakness. He was assumed as an infectious carrier or with a lupic reactivation. Later on, he developed an antiphospholipid syndrome characterised by livedo reticularis, epidermic necrosis in the first toe of his right foot, a transient ischemic attack and positive test performed to identify anticardiolipin antibodies.

Key words: antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una colagenopatía de presentación poco frecuente en pediatría; su frecuencia en la infancia es de 0,53 a 0,6 por 100.000.¹ Sus rasgos clínicos abarcan un importante abanico de manifestaciones, con repercusión en varios órganos de la economía. Para su diagnóstico existen criterios preestablecidos (ver *Tabla 1*).

A mediados de los años 80 se describió el síndrome antifosfolípídico (SAF), caracterizado por trombosis venosa o arterial y anticuerpos (Ac) dirigidos contra los fosfolípidos. Este síndrome se relacionó con el lupus eritematoso sistémico y posteriormente se lo recono-

ció en su forma primaria. Tiene una heterogénea gama de modos de presentación, pudiendo afectar cualquier órgano o sistema.

HISTORIA CLÍNICA

Comentamos un adolescente de sexo masculino de 16 años, en quien a los 13 se diagnosticó LES, cumpliendo criterios clínicos y de laboratorio.

El paciente fue controlado en nuestro hospital, manejándose con prednisona a 1 mg/kg/día y ciclofosfamida a 2 mg/kg/día, indicaciones terapéuticas que no fueron correctamente cumplidas. Antes de su ingreso, el joven presentó una disminución en su función renal, con proteinuria significativa persistente, por lo que se indicó una biopsia renal que informó glomerulonefritis proliferativa necrotizante segmentaria y focal lúpica, reiniciándose la medicación indicada.

Enfermedad actual

Ingresó al hospital con un cuadro de artromialgias generalizadas a predominio de manos y rodillas que le impedían la deambulación; odinofagia leve, referida como una molestia al tragar; picos febriles de 38-39° que se repetían varias veces por día; marcada astenia y anorexia; todos los síntomas de cinco días de evolución.

Examen físico

Regular estado general, compensado hemodinámicamente, lúcido, ubicado en tiempo y espacio.

- **Piel:** Máculas hipopigmentadas e hiperpigmentadas, más notables en rostro; eritema generalizado, más acentuado en palmas y plantas y sobre superficies extensoras de los miem-

* Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil "Don Vittorio Tetamanti".
Mar del Plata.
Correspondencia:
Dr. Mauricio Pons.
García Lorca 1430.
(7600) Mar del Plata.

bros, que se interpretó como livedo reticularis; mácula cianótica circumscripita sobre el pulpejo del primer dedo del pie izquierdo, de unos 2 cm de largo, que cubría parte de la superficie plantar del dedo. Queilitis angular, lengua con lesiones erosivas y ulcerosas. Cabello fino, quebradizo y escaso.

- **Osteoarticular:** Rodilla izquierda con tumefacción, aumento de temperatura y enrojecida, dolorosa a la movilización activa y pasiva, con signos de derrame articular. Articulaciones de tobillos sin signos flogósicos, dolorosas a la movilización activa y pasiva. Otras articulaciones no presentaban alteraciones. La fuerza muscular permaneció conservada.
- **Cardiovascular:** Ritmo cardíaco regular, no se auscultaban soplos. Pulsos periféricos positivos, perfusión periférica acep-

table con relleno capilar menor a dos segundos. Tensión arterial de 120/80 mmHg.

- **Abdomen:** Distribución grasa tipo cushingoides, sin visceromegalias, borde hepático sobre reborde costal, indoloro a la palpación superficial y profunda.
- **Aparato respiratorio:** Se auscultó murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, sin ruidos agregados. No se observaban signos de insuficiencia respiratoria.

Diagnóstico presuntivo

1. Crisis lúpica.
2. Cuadro de intercurencia infecciosa.

Laboratorio solicitado: Hemocultivos, hemograma con leucocitosis (16.000/mm³) con 85% neutrófilos; hematócrito 31%, hemoglobina 9,9 g/l, velocidad de eritrosedimentación (ERS) 105 mm. Orina completa:

TABLA 1. Criterios diagnósticos para LES.

Criterio	Definición
1. Exantema malar en alas de mariposa	Eritema fijo plano o elevado, a nivel de las eminencias cigomáticas, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales.
2. Erupción discoide	Placas eritematosas elevadas, con descamación queratósica adherente y oclusión folicular; en ocasiones, cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad	Eritema cutáneo tras la exposición solar.
4. Ulceras orales o nasofaríngeas	Generalmente indoloras.
5. Artritis no erosivas	Afectan dos articulaciones periféricas o más, con dolor, tumefacción o derrame.
6. Serositis	Pleuritis, pericarditis.
7. Nefropatía	a) Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día. b) Cilindros celulares (de hematíes, hemoglobina, granulosa, mixtos).
8. Afectación neurológica	a) Convulsiones en ausencia de medicamentos "de riesgo" o de trastornos metabólicos. b) Psicosis en ausencia de medicamentos "de riesgo" o de trastornos metabólicos.
9. Pancitopenia	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis. b) Leucopenia < 4.000/ml, en dos ocasiones o más. c) Linfopenia < 1.500/ml, en dos ocasiones o más. d) Trombocitopenia < 100.000 en ausencia de medicamentos "de riesgo".
10. Afectación inmunológica	a) Positividad para células LE. b) Anti ADN: Ac contra ADN nativo con título significativo. c) Anti Sm: Ac contra el antígeno nuclear Sm. d) Wasserman falsamente positivo.
11. Anticuerpos antinucleares	Un título significativo de Ac antinúcleo por inmunofluorescencia o prueba equivalente, en cualquier momento, en ausencia de medicamentos que puedan causar un lupus "por fármacos".

Asociación Americana para las Enfermedades Reumáticas, 1982.

Diagnóstico: Cuatro criterios dan una sensibilidad y una especificidad del 96%.

proteinuria ++, urocultivo negativo, urea de 1 g/l, creatinina 0,8 g/l, C₃ 39, C₄ 8. Hisopado de fauces negativo, Rx de tórax normal. No se solicitaron enzimas musculares.

Conducta: Pulsos de metilprednisolona más ceftriaxona 100 mg/kg/día.

En el plan de estudio se solicitó ecografía abdominal que mostró imagen en polo inferior de bazo, hipoeoica, de 12 mm de diámetro, interpretada como absceso o isquemia; se asumió el hallazgo como absceso.

El paciente evolucionó con picos febriles matinales de 38,5-40° C, presentando edema y enrojecimiento articular y mialgias generalizadas durante el episodio febril. El livedo reticularis permanecía constante en forma generalizada.

Se recibieron hemocultivos negativos, pero cumplió 14 días de cefalotina-amikacina y continuó con picos febriles; se tomaron cultivos con resultados negativos.

Se inició la búsqueda de focos profundos:

- Ecocardiograma: Leve derrame en pericardio posterior.
- TAC toracoabdominal: En el bazo se observó una zona hipodensa, bien definida, en polo inferior, de unos 12 mm de diámetro. El resto del estudio no mostró alteraciones.
- Centellograma óseo: Hipercaptación en rodilla izquierda.
- Urocultivo: Negativo. Fondo de ojo normal.
- Estudio doble contraste de esófago para *Candida*: Negativo. Se indicó empíricamente fluconazol por vía oral.

Para el 12° día de internación, el niño presentó empeoramiento de la lesión en piel del dedo gordo del pie, tornándose francamente necrótica, de color negro, abarcando toda la superficie plantar y se acentuó el eritema palmar y plantar.

En una nueva ecografía se interpretó la lesión del bazo como isquémica.

Se realizó un ecodoppler de miembros inferiores siendo normal.

El paciente presentó un episodio de accidente isquémico transitorio manifestado por afasia de expresión, paresia faciobraquiocrural que duró pocas horas, por lo que fue asumido como probable portador de síndrome antifosfolipídico.

Se hicieron TAC y luego RNM de cerebro, que fueron normales. Comenzó la anticoagulación manteniendo RIN entre 2,5 y 3. Se solicitó laboratorio que informó Ac anticardiolipina IgG, 13 GPL, IgM >100 MPL; con estos títulos altos se confirmó el diagnóstico.

En días posteriores presentó episodios de excitación psicomotora, ánimo deprimido, llanto frecuente y alucinaciones auditivas, medicándose con clorpromazina por psicosis lúpica o por corticoides. Respondió favorablemente a la medicación.

El cuadro se acompañó de progresiva caída de hematócrito y plaquetas, fue transfundido en tres oportunidades. La ERS sufrió leve disminución, el complemento se mantuvo disminuido sin grandes cambios. El paciente presentó picos hipertensivos esporádicos.

Para el día 21° de su internación continuaba febril, con eritema y aumento de la temperatura a nivel articular junto con la fiebre.

Se inició tratamiento con ciclofosfamida por vía oral a 100 mg/día.

Posteriormente el niño se mostró estable, con picos febriles aislados pero sin signos de actividad lúpica, mejoró el estado de ánimo, persistió con hematocritos bajos a pesar de tener varias pruebas de Coombs negativas, probablemente por efecto corticoideo.

COMENTARIO

Se denomina SAF a la asociación de fenómenos trombóticos arteriales o venosos y trombocitopenia, junto a la presencia de Ac antifosfolipídicos.

Los Ac con actividad anticoagulante lúpica en los pacientes con SAF están dirigidos contra la beta 2 glucoproteína 1 (β_2 GP1) o contra la protrombina.²⁻⁴

La β_2 GP1 es una glucoproteína presente en el plasma normal cuyo rol fisiológico es desconocido; se cree que sirve como anticoagulante fisiológico suprimiendo la conversión de protrombina a trombina, pero personas que tienen deficiencia congénita de esta glucoproteína no tendrían trastornos de la coagulación o hemostasia.

Los Ac anticardiolipina se unen a las células endoteliales y plaquetas por medio de las β_2 GP1 y, en algunas instancias, disparan eventos intracelulares.

En los pacientes con SAF, la mayoría de los Ac detectados en los ensayos convencionales de laboratorio son contra los epitopos de las β_2 GP1. Los Ac anti- β_2 GP1 tienen actividad anticoagulante lúpica.

Existen también Ac antiprotrombina, tienen actividad anticoagulante lúpica en los pacientes con SAF. Los mecanismos de esta actividad son probablemente similares a la de los Ac anti- β_2 GP1.

Los Ac fijan la protrombina y se unen a los fosfolípidos aniónicos de la membrana celular desplazando factores de la coagulación. Es posible que estos Ac puedan interferir en el ensamble del complejo protrombinasa o retardar la activación de la protrombina en este complejo.

Otros Ac pueden ser detectados en las pruebas para Ac anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Se detectan Ac que se unen directamente a la cardiolipina, estos Ac aparecen en los pacientes con sífilis y otras infecciones. Estos tipos de Ac no estarían relacionados con el SAF y han sido demostrados en pacientes sin manifestaciones clínicas.

Los análisis que buscan Ac anticoagulante lúpico pueden detectar Ac contra protrombina o contra β_2 GP1. Hay otros Ac que no se detectan con pruebas comunes que pueden estar asociados con el SAF. Éstos están dirigidos contra la proteína C, proteína S y trombomodulina, entre otras sustancias. Los Ac duran muchos años y a veces, toda la vida.

El SAF, en su forma primaria, puede ser visto como una enfermedad autoinmune organoespecífica, con Ac dirigidos contra un pequeño número de proteínas plasmáticas y antígenos relacionados. Por otro lado, el SAF y los mismos Ac pueden ocurrir como un síndrome secundario en el marco de un LES u otras enfermedades autoinmunes, como en este caso.^{2,3,5,6}

Los Ac antifosfolípidos pueden presentarse en algunas enfermedades virales. Se ha descrito que en la infección aguda por Parvovirus B19 hasta 91% de los pacientes pueden presentar Ac anticardiolipina sin las manifestaciones clínicas del síndrome.⁷ En pacientes con infección por HIV se ha demostrado la presencia de Ac anticoagulante lúpico. Además, ciertos fármacos se relacionan con la aparición de Ac, como

procainamida, quinidina, hidralacina, interferón y pirimetamina, entre otros.⁸

Veinte por ciento de los pacientes con lupus tienen la prueba de VDRL falsa positiva. La causa más común de este resultado son los Ac anti- β_2 GP1. En un estudio retrospectivo, 85% de los pacientes en edad pediátrica con LES tenían Ac antifosfolípidos presentes.⁹ Por otro lado, un número de pacientes con SAF primario desarrollan posteriormente un LES.

Aún no se ha dilucidado plenamente esta asociación, existiendo hipótesis al respecto.

Según un gran estudio multicéntrico, las causas de muerte en pacientes con LES son infecciones, LES activo y trombosis en porcentajes prácticamente iguales. La trombosis en estos pacientes siempre está asociada con la presencia de Ac antifosfolípidos. Los eventos trombóticos más comunes son ACV, embolismo pulmonar y oclusión coronaria.¹⁰

Varios estudios han investigado la asociación de ciertos HLA con el SAF. Existen informes de ocurrencia familiar del síndrome. Probablemente la base genética de la enfermedad pueda explicarse por un modelo dominante o codominante.

Los pacientes con Ac anticardiolipina son portadores de HLA DR4 y DR7, pero cuando presentan manifestaciones clínicas es común el HLA DRW53.³

Las manifestaciones clínicas incluyen cuadros muy variados, como hemorragia cerebral y accidente isquémico transitorio, livedo reticularis, hipertensión pulmonar y abortos recurrentes. Otros incluyen migraña, epilepsia, mielopatía transversa, trombocitopenia, enfermedad de las válvulas cardíacas e isquemia ocular.

La principal característica del SAF, la trombosis, puede ser venosa o arterial, pudiendo afectarse vasos de todos los tamaños incluyendo el cayado aórtico, carótidas, vasos pulmonares y pequeños capilares de la piel.³

Entre los rasgos neurológicos del síndrome, la isquemia cerebral es el más importante, la RNM demuestra infartos múltiples o aislados; su forma de presentación abarca también los cuadros psiquiátricos. La migraña es común y frecuentemente se presenta muchos años antes del diagnósti-

co, de la misma manera que la amaurosis fugaz. La epilepsia y la corea y otros trastornos del movimiento asociados con el síndrome curiosamente mejoran con el tratamiento anticoagulante. La mielopatía transversa, aunque rara, está fuertemente ligada al SAF.

La frecuencia de infarto de miocardio es desconocida. La afección de la válvula mitral (en especial) en pacientes con el síndrome primario o secundario es común. Una serie indica que 38% de pacientes con LES y SAF tuvieron trastornos valvulares. Grandes trombos intracardíacos pueden ser confundidos con mixoma auricular.¹¹

El compromiso renal puede manifestarse por trombos venosos bilaterales. El SAF es una importante causa de trombosis glomerular en el LES y otras nefropatías. Se halló que la trombosis glomerular es un importante indicador de una futura glomerulosclerosis en el LES. Estos pacientes pueden presentar hipertensión arterial e insuficiencia renal secundaria a las trombosis de los glomérulos renales.

Se ha observado el desarrollo de enfermedad de Addison causada por trombosis adrenal en el cuadro del SAF.

El compromiso gastrointestinal puede manifestarse por isquemia intestinal y síndrome de Budd Chiari.

El cuadro dermatológico se caracteriza por el livedo reticularis, que es un rasgo prominente, úlceras recurrentes, nódulos y áreas de necrosis cutánea, cianosis digital distal y gangrena digital.

La trombocitopenia es parte del síndrome; en el 25% de los pacientes es común encontrar cifras de plaquetas entre 50.000 y 150.000.³

Se han descripto criterios para el diagnóstico de síndrome antifosfolípídico de acuerdo a las características clínicas y a las pruebas de laboratorio. Se consideran criterios mayores:

- trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, etc.) o arterial (infarto cerebral, infarto miocárdico, etc.);
- aborto espontáneo;
- trombocitopenia.

Otros criterios clínicos son: alteración de las válvulas cardíacas, prueba de Coombs positiva, livedo reticularis, migraña, úlceras de piernas, corea, necrosis avascular, etc.

Las pruebas confirmatorias son:

- Ac anticardiolipina tipo IgG > 20 unidades, IgM > 20 unidades o ambos;
- prueba de anticoagulante lúpico positiva.

El diagnóstico se establece únicamente cuando existe al menos un criterio clínico mayor y por lo menos una prueba confirmatoria positiva.¹²

En cuanto al tratamiento de este síndrome, las medidas específicas son la anticoagulación prolongada. La mayor parte de los investigadores recomienda el uso de warfarina y aspirina a dosis antiagregante.¹³ Actualmente no está indicado el uso de inmunosupresores, ya que estos fármacos tienen numerosos efectos secundarios a largo plazo y no parecen eliminar la presencia de Ac. Según Hughes y Khamastha, los pacientes a los que se administraba esta medicación para el control del LES presentaron una tasa de recurrencia trombótica similar a la de los que no la recibían.

Muchos autores informan excelentes resultados con heparina de bajo peso molecular por su vida media más prolongada y control más fácil y preciso, midiendo anti-factor Xa.

En los casos de SAF catastrófico puede instaurarse precozmente plasmaféresis junto a la anticoagulación intensa.¹⁴

Agradecimientos

A la doctora Stella Rasse, médica nefróloga del HIEMI "Don Vittorio Tetamanti", y al doctor Hugo Scherbarth, médico reumatólogo del HIGA "Dr. Oscar Alende". ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Cassidy JT, Petty R. Systemic Lupus Erythematosus. En: Cassidy JT and Petty R. Textbook of Pediatric Rheumatology. 3ª ed. USA: WB Saunders Co, 1995: 260-322.
2. Roubey AS. Immunology of the antiphospholipid syndrome: Antibody, antigens and autoimmune response. *Thromb Haemost* 1999; 82: 656-661.
3. Hughes G. Lupus arthritis research. St. Thomas' Hospital London. *Lancet* 1993; 342: 341-342.
4. Said PB, Martinuzzo ME, Carreras LO. Fisiopatología del síndrome antifosfolípido. *Sangre* 1993; 38(2):131-138.
5. Celli C, Gharavi A. Origin and pathogenesis of antiphospholipid antibody. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(6):723-732.
6. Garay S y col. Anticuerpos anti β 2GPI en enfermedades autoinmunes juveniles. *Rev Arg Reumatol* 2000; 11 (Supl 1):S13.
7. Loizou S, Cazabon JK, Walport MJ y col. Simi-

- larities of specificity and cofactor dependence in serum antiphospholipid antibody from patients with human Parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:103-108.
8. Bick RL, Baker WF. Síndrome antifosfolípido y de trombosis. *Med Clin North Am* 1994; 2:685-703.
 9. Barana M. y col. Anticuerpos antifosfolípidos en niños con LES. *Rev Arg Reumatol* 2000; 11 (Supl 1):S12.
 10. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani G, Gil A, Lavilla P y col. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 year period. *Medicine* 1999; 78:167-175.
 11. Espinola-Zavaleta N, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137(5):973-978.
 12. Harris EN. Diagnóstico y tratamiento del síndrome antifosfolípido. *Hosp Pract* 1995; 4:22-31.
 13. Khamashta MA, Cuadro MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibodies syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
 14. Lokshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19(1):235.