

## PRESENTACION DE CASOS

## SINDROME DE EATON - LAMBERT -

Se presenta un paciente de 63 años con síndrome de Eaton-Lambert asociado a un carcinoma de células en avena en el pulmón. El paciente presentaba debilidad muscular proximal, ptosis palpebral izquierda que luego se hizo bilateral, cambios en el tono de la voz, dificultad para toser y para deglutir alimentos. Los Rx de tórax mostraron una imagen densa en el tercio superior del pulmón derecho y la broncoscopia demostró una masa tumoral que ocluía totalmente la luz del bronquio superior y parcialmente del bronquio intermediario derecho. La EMG demostró la facilitación post-ejercicio al estímulo repetitivo. Llamamos la atención sobre este síndrome en pacientes mayores de 50 años con sintomatología de miastenia y sobre la necesidad de buscar un carcinoma broncogénico.

## INTRODUCCION

El síndrome de Eaton-Lambert fue descrito por primera vez en 1957 (1) en pacientes con carcinoma broncogénico de la variedad de células pequeñas y con hallazgos electrofisiológicos propios de este síndrome miasténico que lo diferencian de la miastenia grave. Los pacientes relatan una debilidad muscular proximal (hombro-pelvis); el compromiso de la musculatura bulbar es muy esporádico; se presenta arreflexia en miembros inferiores; impotencia sexual; sequedad de las mucosas especialmente de la cavidad oral y raramente parestesias en extremidades. Se manifiesta en su mayoría en hombres mayores de 50 años (2). Los hallazgos electrofisiológicos consisten en la potencialización creciente, la facilitación y una reducción posterior de la respuesta muscular en la estimulación post-tetánica, con velocidad de conducción normal (3, 4, 5). Los pacientes tienen poca respuesta a la neostigmina y excelente a la guanidina y al calcio (3, 6), lo cual sugiere un defecto de la acetilcolina liberada (7), o un trastorno en el metabolismo del calcio (8).

Los últimos informes orientan su etiopatogenia a una enfermedad auto-inmune, donde una inmunoglobulina G bloquea la membrana presináptica, alterando a su vez la entrada del calcio y por lo tanto la liberación de acetilcolina (9). Se ha asociado a otras entidades auto-inmunes tales como anemia perniciosa (10), tirotoxicosis o hipotiroidismo (11, 12), sarcoidosis y síndrome de Sjögren (13). Los estudios de histocompatibilidad de estos pacientes muestran con frecuencia el HLA-B8 y HLA-DR-3 (14).

Presentación del caso; hombre de 63 años quien consultó el 21-11-86 por pérdida progresiva de la fuerza en las extremidades inferiores durante los últimos cinco meses esta debilidad aumentaba cuando caminaba dos a tres cuerdas, sin mejoría con el reposo. Hace cuatro meses notó una ptosis palpebral izquierda; hace tres meses ptosis palpebral derecha y

visión borrosa. Hace un mes notó que al hablar le iba cambiando el tono de la voz; le apareció una odinofagia para alimentos sólidos y no podía toser. Fumador de un paquete de cigarrillos al día por más de 20 años; se hospitalizó por una bronconeumonía que mejoró con antibióticos. Había perdido cinco kg con la enfermedad. Al examen se encontró T.A.: 120/70; Pulso: 108 F.R.: 18/mín. cardiopulmonar: normal, abdomen: normal. El examen neurológico mostró una leve paresia proximal en caderas (4/4); arreflexia rotuliana y aquiliana bilateral, ptosis palpebral con mayor compromiso en el párpado izquierdo. (Figura 1).

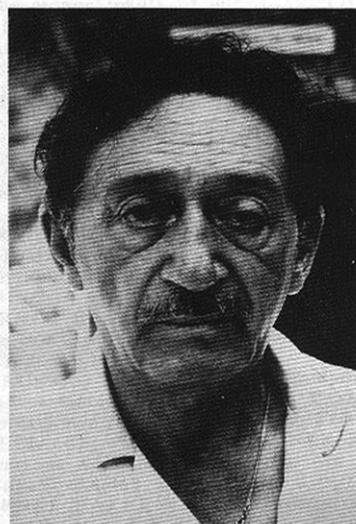


Figura 1. Se aprecia ptosis palpebral bilateral de predominio izquierdo.

Datos de Laboratorio: glucosa 222 mg%, urea 30.8 mg %; VDRL negativo. Hemograma: Leucocitos: 8.350, N: 82%, L: 17%, V.S.D.: 14 mm; Calcio: 4.8 Meq/L; Magnesio: 1,7 Meq/L; Potasio 3.9 Meq/L; ANA: negativos; la electroforesis de proteínas mostró aumento de las Alfa-2. 23% y disminución de las gammas 1.2.8%. Función pulmonar: disminución de la capacidad vital. EKG normal. Rx Tórax: Imagen densa en el tercio superior del pulmón derecho (Figura 2); a la broncoscopia se apreció masa tumoral que ocluía la luz del bronquio superior derecho (100%) y el bronquio intermediario (40%); el cepillado y la biopsia bronquial son leídas como carcinoma de células pequeñas (Figura 3).

La EMG con el test de estimulación repetitivo mostró facilitación post-ejercicio, facilitación post-estimulación repetitiva con trenes de impulso ascendentes tres por segundo hasta 20 por segundo, aumentando la amplitud hasta 900% (Figura 4). La conducción sensitiva y motora estaba levemente retra-



Figura 2. RX Tórax muestra imagen densa tercio superior pulmón derecho.

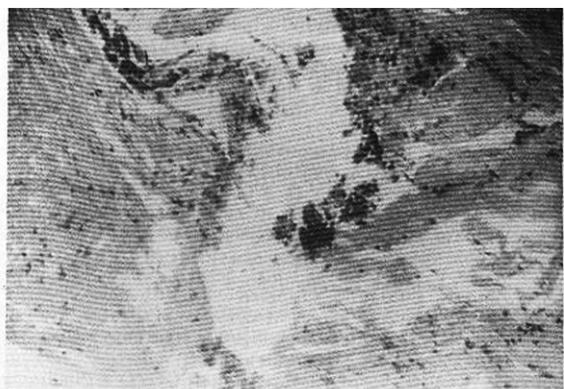


Figura 3. Biopsia de tumor bronquial donde predominan las células pequeñas (carcinoma) Coloración: hematoxilina - eosina. Aumento: 40 x.

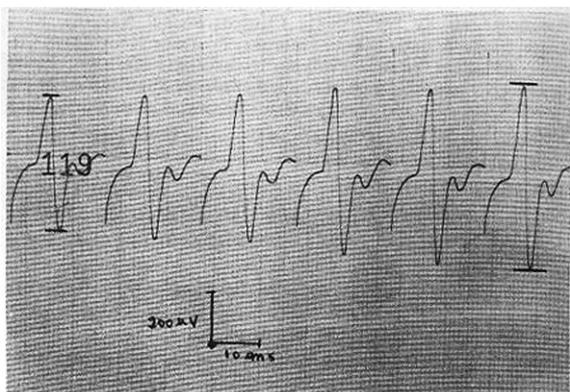


Figura 4. Se aprecia la facilitación en la respuesta muscular al estímulo eléctrico repetitivo a salvas de 20 por segundo.

sada: cubital derecha (sensitiva): 4.0 msec latencia distal; cubital derecha (motora): 5.8 msec latencia

distal. El paciente falleció al mes de haber salido del hospital.

#### DISCUSION

La presentación del Síndrome Miasténico como manifestación paraneoplástica del carcinoma bronquial es del 1% y el 90% son del tipo histológico de células en arena (15). En nuestro caso, dos años antes, en las Rx de tórax se evidenció la masa pulmonar; tenía el antecedente de tabaquismo y los síntomas musculares aparecieron a los 18 meses de iniciar la sintomatología respiratoria. En otros pacientes los síntomas neurológicos preceden a la localización del tumor a pesar de un seguimiento de varios años de su sintomatología miasténica (15)

La historia clínica del paciente nos hizo pensar al principio en una miastenia gravis, al efectuar la prueba del tensilón, hubo una mejoría transitoria, lo que no es frecuente en el síndrome miasténico (1.6). Los síntomas y los hallazgos a nivel oculobulbar son muy raros en el síndrome de Eaton-Lambert (17); ésto orientaba el diagnóstico más a miastenia gravis pues nuestro paciente tuvo síntomas y signos oculobulbares; revisando la literatura se han descrito casos de miastenia y síndrome miasténico en un mismo paciente (18). El diagnóstico del síndrome de Eaton-Lambert lo corroboraron los hallazgos electrofisiológicos; en la miastenia gravis se muestra un decremento de la amplitud del registro, lo contrario a lo que se encontró en este paciente.

En cuanto al tratamiento se ha sugerido la guanidina a dosis de 30 mgs/kg/día, aumentándola diariamente y vigilando sus efectos colaterales a nivel renal y hematológico (19). La 4 -amino-piridina también se ha informado como droga de elección (20). Los esteroides como la prednisona se dan a dosis de 1 mg/kg/día, con una buena respuesta (14). Se ha utilizado la plasmáferesis para disminuir un factor circulante (IgG) con buenos resultados (21-24). La electroforesis de proteínas mostró una hipo-gammaglobulinemia, (12.8%) lo cual no es usual, pues aunque no estaba recibiendo inmunosupresores es probable que el tumor estuviera produciendo inhibición a nivel humoral.

Creemos que éste es el primer caso publicado como síndrome de Eaton Lambert en nuestro medio, revisando la literatura colombiana sólo existe la presentación de un caso sobre enfermedad de la motoneurona (Esclerosis Lateral Amiotrófica) con test de potencialización positiva a quien se le encontró un carcinoma renal (25). Es interesante tener en cuenta que pacientes mayores de 50 años, con sintomatología de síndrome miasténico, pueden tener un tumor pulmonar.

#### SUMMARY

A 63 year-old male with an Eaton-Lambert syndrome associated to an oat celi carcinoma of the lung is reported. He presented with proximal muscle weakness, bilateral ptosis, dysphonia and dysphagia.

Chest X ray revealed a dense infiltrate in the right upper lobe and bronchoscopy discovered an obstructing endobronchial mass of the right upper bronchus. Histological examination of a bronchial brushing specimen was reported as oat cell carcinoma. The EMG showed the typical findings of this syndrome. The authors emphasize the need of searching for bronchial carcinoma in patients over 50 years of age and symptoms of myasthenia gravis.

CS URIBE  
A MUÑOZ  
R NAVARRO  
I JIMENEZ  
A ARANA  
E ZAKZUK

#### REFERENCIAS

- 1.- EATON LM, LAMBERT EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit. *JAMA* 1957; 163: 1117-1124.
- 2.- EATON LM, LAMBERT EH, ROOKE ED, HOGSON CH. Myasthenia and malignant intrathoracic tumor. *Clin Med North Am* 1960; 44: 977-988.
- 3.- ELMQUIST D, LAMBERT EH. Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometime associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1968; 43: 689-713.
- 4.- RUIZ J, LOPEZ F, MASA C, et al. Síndrome de Eaton Lambert asociado a carcinoma bronquial. Presentación de un caso. *Rev Clin Esp* 1980; 157: 279-282.
- 5.- HOFMAN W, KUNDIK J, FARRELL D. The pseudo-myasthenic syndrome of Eaton-Lambert; a electrophysiological study. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1967; 23: 214-224.
- 6.- MCQUILLEM M, RICHARD J. The nature of the defect in the Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 1974; 17: 527-536.
- 7.- LAMBERT E, EATON L. Quantal components of end plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann NY Acad USA* 1971; 183: 183-199.
- 8.- PUMPLIN D, REESE T, LLINAS R. Are the presynaptic membrane particles calcium channel? *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7210-7213.
- 9.- FUKUNAGA H, ENGEL A, LANG B, et al. Passive transfer of Lambert-Eaton Myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes and disorganizes the presynaptic membrane active zones. *Neurology*. 1983; (Suppl 2): 156.
- 10.- GUTMANN L, GROSBY T, MASAHARN T, MARTIN J. The Eaton-Lambert Syndrome and autoimmune disorders. *Am J Med* 1972; 53: 354-356.
- 11.- INGBAR S, WOEBER K. The thyroid gland. In: *Text book of endocrinology*. Philadelphia: W. Saunders. 1968; 117-247.
- 12.- NORRIS F. Neuromuscular transmission in thyroid disease. *Ann Intern Med* 1966; 64: 81.
- 13.- BROWN J, NELSON J, HERRMANN C. Sjögren's syndrome with myopathic and myasthenic features, *bull. Los Angeles Neurol Soc* 1968; 93: 9.
- 14.- NEWSOM-DAVIS J, MURRAY N, WILLCOX, LANG C, WELSH K. (L.E.M.S.) Immunogenetic characteristics and response to immunosuppressive drug treatment. *Neurology*. 1983; 33 (suppl 2): 156
- 15.- BRADLEY W, ADAMNS R. Myasthenia Gravis, neuromuscular junction disorders and episodic muscular weakness. In: *Harrison's principles of internal Medicine* New York: McGraw-Hill. 1983; 2193-2196.
- 16.- HENRIKSSON K, NILSSON O, ROSE I, SCHILLER H. Clinical neurophysiological and morphological finding in Eaton-Lambert Syndrome. *Acta Neurol Scan* 1977; 56: 117-140.
- 17.- ADAMS R, VICTOR M., Myasthenia Gravis and episodic forms of muscular weakness. In: *Principles of Neurology* New York: McGraw-Hill 1985; 1074-1084.
- 18.- LISAK RP, BARCHI RL eds. *Myasthenia Gravis*. Philadelphia: Saunders 1982; 23-25.
- 19.- CASTAIGNE P, RONDOT P, FARDENAU M, et al. Syndrome Myasthenique de Lambert-Eaton; Etude clinique, électrophysiologique, histologique et ultrastructurale. *Rev Neurol (Paris)* 1977; 10: 513-531.
- 20.- LUNDH H, NILSSON H, ROSEN I. 4-Aminopyridine a new drug tested in the treatment of Eaton-Lambert Syndrome. *Neurol Neurosurgery and Psyc* 1977; 40: 1109-1112.
- 21.- DAN P. Plasmapheresis therapeutic or experimental procedure? *Arch Neurol* 1984; 41: 647-651.
- 22.- KRANZ H, CADDY D, WILLIAMS A, GAY W. Myasthenic Syndrome effect of Coline, plasmapheresis and test for circulating factor. *Neurol Neurosurg and Psyc* 1980; 43: 483-485.
- 23.- DAN P, LINSTRAM P y CASSEL C. et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 1977; 297: 1134-1140.
- 24.- LISAK R. Plasma exchange in Neurologic Diseases. *Arch Neurol* 1984; 41: 654-656.
- 25.- VALLEJO E, PARDO R, ORBEGOZO J. Síndrome de neurona motora como manifestación paraneoplásica. *Neurología en Colombia* 1982; 45-60.

Dr Carlos Santiago Uribe, Profesor titular. Jefe Sección Neurología Clínica Depto Medicina Interna. Alfredo Muñoz, Residente III de Neurología Clínica; Rafael Navarro, Residente III de Fisiatría; Iván Jiménez, Profesor Neurología Clínica; Abraham Arana, Profesor Neurología Clínica; Elvira Zakzuk, Residente III de Medicina Interna. Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente de Paúl Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Uribe.

#### EL SINDROME DE ANTICARDIOLIPINA

Los anticuerpos anticardiolipina han generado extraordinario interés en los últimos años, entre otras razones, por su asociación con trombosis arterio-venosas recurrentes, trombocitopenia y aborto espontáneo. Presentamos el caso de un paciente con múltiples

y recurrentes trombosis venosas, en quien se encontraron altos títulos de anticuerpo anticardiolipina; hacemos además una breve revisión del tema con particular atención a su evolución desde la descripción del anticoagulante lúpico, y discutimos la fisiopatología, asociaciones clínicas e implicaciones terapéuticas de este interesante síndrome ahora conocido como el síndrome de anticardiolipina.

## INTRODUCCION

La cardioplipina es un fosfolípido constituyente normal de la membrana celular de mamíferos. El anticuerpo anticardioplipina (AAC), el anticoagulante lúpico (AL) y el anticuerpo responsable por el VDRL falso positivo pertenecen al grupo conocido como anticuerpos antifosfolípidos (1). Numerosos estudios han mostrado una relación entre estos anticuerpos, particularmente el AAC y las trombosis arterio-venosas (1), los abortos a repetición (2), la trombocitopenia (3), la hipertensión pulmonar (4), el tromboembolismo pulmonar (5), los desórdenes neurológicos (6), el síndrome de Budd-Chiari (7), la prueba de Coombs positiva (8) y varios otros desórdenes dermatológicos (9). Más recientemente, se han incluido en esta lista de asociaciones los pacientes jóvenes con infarto de miocardio (10, 11) e individuos con livedo reticularis (12) e hipertensión lábil; esta asociación con tal gama de entidades, ha producido extraordinario interés en variados campos de la medicina. Con el fin de discutir los aspectos fisiopatológicos y revisar las implicaciones terapéuticas de este interesante síndrome, hemos decidido presentar un caso ilustrativo visto recientemente en nuestro hospital.

**Rt gupwels p" f gñl Ecuq0** El paciente es un joven negro de 19 años de edad, carpintero de profesión, remitido al hospital universitario BGSM de WFU (Bowman Gray School of Medicine of Wake Forest University) por trombosis venosas a repetición. El paciente refirió inicialmente un cuadro de 2 semanas de evolución consistente en edema y dolor en el lado derecho del cuello, acompañado de fiebre no cuantificada; este episodio fue diagnosticado como trombosis yugular, por lo que fue heparinizado durante una semana y sus síntomas desaparecieron. Dos días después de salir del hospital, notó edema en la zona antecubital derecha y en ambos muslos, de intensidad tal que lo imposibilitó para la marcha, razón por la que fue remitido a este hospital. Sus antecedentes personales mostraron el uso ocasional de drogas intravenosas, abuso de alcohol y fumador de aproximadamente 20 cigarrillos al día. La historia familiar fue negativa para desórdenes de coagulación y al parecer la madre había sufrido varios infartos del miocardio a la edad de 30 años. En el examen físico de ingreso sus signos vitales fueron normales; el muslo derecho era doloroso a la palpación y su circunferencia fue de 54 cms comparada con la del izquierdo de 44 cms, la vena antecubital derecha estaba engrosada.

Los exámenes de laboratorio más relevantes mostraron: Hb 8.7 gr/100 ml con algunos microcitos en el extendido periférico, VSG 90 mm/hr, el recuento de leucocitos y plaquetas normal; los electrolitos, la química sanguínea, el estudio de coagulación y el perfil hepático normales. La radiografía del tórax y EKG normales. La pletismografía venosa fue altamente sospechosa de trombosis venosa del muslo derecho, razón por la que inmediatamente se le instituyó anticoagulación con heparina. Posteriormente un perfil inmunológico mostró ANA con

patrón citoplasmático 1:200, factor reumatoideo positivo 1:2.560, C<sub>3</sub> normal, C<sub>4</sub> y CH<sub>50</sub> discretamente elevados; la prueba para complejos inmunes positiva 2+, los anticuerpos anti-DNA, anti-músculo liso y anti-mitocondriales fueron negativos. Los anticuerpos anticardioplipina IgG e IgM fueron positivos en 5 desviaciones estándar (DE) por encima del control normal.

El paciente evolucionó favorablemente con heparina y antibióticos; sin embargo, no asistió a controles después de su hospitalización y después de cinco meses regresó al hospital con una recurrencia de trombosis venosa del muslo derecho, poco después de suspender el tratamiento con anticoagulantes orales.

La etiología de las múltiples trombosis venosas en este paciente no fue aparente en un comienzo; sospechamos una entidad infecciosa y con historia de abuso de drogas intravenosas, pensamos en endocarditis bacteriana; este diagnóstico fue descartado con hemocultivos negativos, ecocardiograma normal, la ausencia de leucocitosis y de otras manifestaciones periféricas de endocarditis. Aunque la historia, el examen físico y los exámenes de laboratorio no sugerían malignidad como causa de las trombosis, se le practicaron tomografía abdominal y biopsia de médula ósea que fueron normales; un perfil de coagulación normal, así como niveles normales de antitrombina III y de proteína C que excluyeron coagulopatía.

La presentación de este paciente con trombosis de las venas yugular y antecubital, es particularmente rara, aunque más tarde desarrolló trombosis de las venas de los miembros inferiores; por otro lado, la pronta respuesta clínica a la anticoagulación con recidiva poco después de suspendido este tratamiento, favorecen fuertemente el diagnóstico de múltiples trombosis venosas en un hombre joven sin otros factores de riesgo, excepto por la presencia de altos títulos de AAC. Hechas estas consideraciones y aunque no tenemos una buena explicación para la presencia de ANA positivos, título alto de factor reumatoideo niveles detectables de complejos inmunes y eritrosedimentación acelerada, no disponemos tampoco de evidencias de un proceso vasculítico o inflamatorio subyacente. El seguimiento de este paciente, por lo tanto es mandatorio y creemos que debe darse particular atención a la aparición de características lúpicas o de otra enfermedad colágeno-vascular.

## DISCUSION

En 1952 se reportó la presencia de un anticoagulante circulante en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (13). en 1955 se reportó el mismo factor en un paciente con VDRL falso positivo y sin LES (14). En 1963 se estableció que el AL es un fenómeno in vitro y que los pacientes tienen mayor tendencia a presentar trombosis que hemorragias

(15, 16). En una excelente revisión en 1974, Lechner mostró una incidencia del 26.6% de trombosis arteriales y venosas en 64 pacientes con AL positivo; al tiempo que la trombosis fue muy rara en un grupo de 520 pacientes con lupus y sin el AL (17). Otras series en 1982 (18) y 1985 (19) han corroborado estos hallazgos, y ampliado el espectro de manifestaciones del síndrome a los casos de abortos a repetición en mujeres portadoras del AL con o sin características de LES (2,6). Quizás el desarrollo más importante en este campo es el debido a los trabajos de Harris y colaboradores, quienes usando ELISA, estandarizaron la técnica para medir el AAC (20). Esto ha permitido la comparación entre diversos estudios y se espera que hará posible la identificación de subgrupos y asociaciones con mayor reproducibilidad y sensibilidad.

Carreras y colaboradores (21) han propuesto un mecanismo que explica las trombosis inducidas por el AAC; según ellos, este anticuerpo inhibe la producción de prostaciclina en la pared vascular; estos autores demostraron que la fracción IgG del AAC reduce la liberación de prostaciclina en el miometrio humano y en secciones de aorta de ratones, aparentemente a través de inhibición de la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular. Otra hipótesis sugiere que el AL es un inhibidor de la pre-kalitreína y así limita la actividad del sistema fibrinolítico; la pre-kalitreína es un cofactor para la activación del plasminógeno por el Factor XII (22). Finalmente, la más reciente hipótesis (23) explica el fenómeno trombótico por una reducción de la trombomodulina, un cofactor de origen endotelial que activa la proteína C a través de la trombina; es entonces razonable asumir que su supresión inhibiría la acción anticoagulante de la proteína C. No obstante, aún no hay acuerdo respecto al verdadero mecanismo fisiopatológico de los anticuerpos antifosfolípidos (24, 25).

Aproximadamente del 40 al 60% de los pacientes con LES tienen niveles detectables de AAC; (20, 26) sin embargo, títulos altos de AAC pueden presentarse en individuos sin LES (27) lo que sugiere que el síndrome de anticardiolipina no está limitado únicamente a los pacientes con lupus; de hecho, la principal característica del síndrome son las trombosis recurrentes. Como ocurre con el AL, las trombosis son más comunes en las venas de los miembros inferiores, sin que ello excluya la posibilidad de trombosis de las venas hepáticas, síndromes de vena cava superior e inferior, infarto del miocardio, infarto cerebral, tromboembolismo pulmonar e hipertensión pulmonar (4, 28). Aunque en 1984, Harris y colaboradores (3) demostraron una asociación entre AAC y trombocitopenia y que esta asociación ya se había visto con el AL (19), más recientes publicaciones no han logrado establecer tales asociaciones; esto es válido inclusive para pacientes con lupus, infarto cerebral y altos títulos de AAC (29,30).

Otra manifestación muy llamativa del síndrome es

la pérdida fetal a repetición (2); ha sido tan fuerte esta asociación que algunos autores consideran mandatoria la medición de AAC en mujeres embarazadas que sufren LES (31) y en aquellas con abortos recurrentes sin LES; de otro lado, no está claro aún el significado de la hipotrofia placentaria vista comúnmente en estos casos; se han invocado varias teorías para explicarla: infartos múltiples, reducción del flujo sanguíneo debido a lesiones vasculares o una disminución en la transferencia de nutrientes maternos (32). Además de accidentes cerebro-vasculares, corea y epilepsia, también se han asociado al síndrome otras neuropatías menos comunes como la esclerosis lupoi-de y la neuropatía de Jamaica (27).

La prueba de Harris, aunque muy sensitiva, tiene muy poca especificidad en la detección de AAC. Además de todos los desórdenes que hemos mencionado asociados al síndrome de anticardiolipina, ahora hay reportes de altos niveles de AAC en infecciones agudas (33) y en hipergamaglobulinemia (34); de ahí que el valor predictivo de la prueba no es muy claro todavía, aunque hay enorme evidencia de que a mayor título de AAC, es mayor el riesgo de trombosis. Por ejemplo, títulos por encima de 10 DE tienen una especificidad por trombosis hasta del 92%, y una sensibilidad del 30% aproximadamente (35); a títulos de 5 DE, como el visto en nuestro paciente, se calcula que la sensibilidad es del 50-66%, la especificidad del 75-85% y el valor predictivo es casi del 60%.

Actualmente no hay acuerdo sobre cómo tratar pacientes con títulos altos de AAC. Es erróneo recomendar anticoagulación para todos los pacientes, debido a que hay individuos completamente asintomáticos con altos títulos de AAC (29). Ningún estudio ha demostrado efectividad en prevenir trombosis con el uso profiláctico de corticoesteroides, anticoagulantes o agentes antiplaquetarios; la experiencia de la Clínica Mayo sugiere fuertemente la anticoagulación en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos que ya han desarrollado trombosis (36) y puede inclusive existir alguna indicación de usar agentes inmunosupresores en aquellos pacientes con infarto cerebral o del miocardio, en quienes una trombosis recurrente podría ser fatal (37). La duración de la terapia, por supuesto, es muy controvertida; la experiencia ha mostrado que los niveles de anticuerpos tienden a permanecer altos por largos períodos de tiempo y que la respuesta a los corticoídes y otros inmunosupresores es totalmente impredecible (5); sin embargo, los anticoagulantes orales parecen ser efectivos en prevenir la recurrencia en la mayoría de pacientes estudiados (35); infortunadamente, la trombosis a menudo ocurre poco después de suspender la terapia (38). En resumen, se recomienda anticoagulación oral y/o terapia antiplaquetaria prolongada para aquellos pacientes con AAC y que han sufrido al menos un episodio de trombosis; dejando el uso de corticoesteroides e inmunosupresores reservado a aquellos casos de trombosis recurrente a pesar de la anticoagulación.

Siempre surgirá la pregunta de si la presencia de anticuerpos explica la causa de una entidad; la relación causal se ha podido explicar en muy pocas entidades; tal es el caso de la miastenia gravis, pero no podemos decir lo mismo de los anticuerpos antimio-cardio en el infarto del miocardio; nos hacemos la misma pregunta con respecto a la trombosis y el AAC; es la presencia del AAC simplemente un epifenómeno causado quizás por un desorden subyacente, que a su vez puede causar trombosis, o es realmente el agente causal? Nuestro caso demuestra típicamente este dilema; pudo nuestro paciente haber tenido una entidad subyacente, que lo llevó a múltiples eventos trombóticos e incidentalmente a producir AAC o ¿fueron estos anticuerpos los responsables de las trombo-sis? Esta es una pregunta para la cual no tenemos una respuesta.

La investigación en este campo es incipiente, pero debido a la ubicuidad de los fosfolípidos en la naturaleza, esperamos que el conocimiento del origen de estos anticuerpos llevará a un mejor entendimiento de los auto-anticuerpos en general y de ahí a un enfoque más apropiado de muchas enfermedades que hoy en día asociamos con fenómenos auto-inmunes.

#### SUMMARY

Anticardiolipin antibodies have generated extraordinary interest in recent years because of their association with multiple disorders, including venous and arterial thrombosis, recurrent abortions and thrombocytopenia. A case of multiple venous thrombosis in association with high anticardiolipin antibody levels is reported. The historical development of research in this area is reviewed with particular attention to its evolution from work on the Lupus Anticoagulant. Possible mechanism of anticardiolipin-induced thrombosis are discussed as well as the many clinical disorders now included under the "Anticardiolipin Syndrome". Finally, recent statistical as well as management implications are presented.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración técnica y secretarial de Myriam Jeannette Reyes Strauss.

KW STRAUSS  
H GONZALEZ

#### REFERENCIAS

- 1.- ASHERSON RA, MACKWORTH-YOUNG CG, HARRIS EN, GHARAVI AE, HUGHES GRV. Multiple venous and arterial thromboses associated with the lupus anticoagulant and antibodies to cardiolipin in the absence of SLE. *Rheumatol Int* 1985;5:91-93.
- 2.- DERUE GJ, ENGLERT HJ, HARRIS EN et al. Fetal loss in systemic lupus: association with anticardiolipin antibodies. *J Obstet Gynaecol* 1985; 5: 207-209.
- 3.- HARRIS EN, ASHERSON RA, GHARAVI AE, et al. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol* 1985; 59: 227-230.
- 4.- ASHERSON RA, MACKWORTH-YOUNG CG, BOEY ML. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1973;287: 1024-1025.
- 5.- ELIAS M, ELDOR A. Thromboembolism in patients with the 'lupus'-type circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 1984; 144: 510-515.
- 6.- HUGHES GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 187: 1088-1089.
- 7.- MACKWORTH-YOUNG CG, MELIA WM, HARRIS EN, GHARAVI AE. et al. The Budd-Chiari syndrome: possible pathogenetic role of antiphospholipid antibodies. *J Hepatol* 1986; 3: 83-86.
- 8.- HARRIS EN, GHARAVI AE, HUGHES GRV. Antiphospholipid Antibodies, *Clin Rheum Dis* 1985; 11: 591-609.
- 9.- SONTHEIMER RD. The anticardiolipin syndrome: a new way to slice an old pie, or a new pie to slice? *Arch Dermatol* 1987; 123: 590-595.
- 10.- HUGHES GRV. Editorial: The Anticardiolipin Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 285-286.
- 11.- HAMSTEN A, NORBERG R. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet* 1986; i: 113-115.
- 12.- WEINSTEIN C, MILLER MH, AXTENS R, et al. Livedo Reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987; 123: 596-600.
- 13.- CONLEY CL, HARTMANN RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621-622.
- 14.- FRICK PG. Acquired circulating anticoagulants in systemic 'collagen disease.' Auto-immune thromboplastin deficiency. *Blood* 1955; 10: 691-706.
- 15.- EINHORN DI, RAPAPORT SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75-95.
- 16.- BOWIE EJW, THOMPSON JH, PASCUZZI CA, OWEN CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-430.
- 17.- LECHNER K. Acquired inhibitors in nonhemophilic patients. *Haemostasis* 1974; 3:65-93.
- 18.- CARRERAS LO, VERMYLEN JG. 'Lupus' anticoagulant and thrombosis: possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48: 38-40.
- 19.- LECHNER K, PABINGER-FASCHING I. Lupus anticoagulants and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature. *Haemostasis* 1985; 15: 254-262.
- 20.- HARRIS EN, GHARAVI AE, BOEY ML, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; ii: 1211-1214.
- 21.- CARRERAS LO, DEFREYN G, MACHIN SJ, et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and 'lupus' anticoagulant: detection of immunoglobulin interferin with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; i: 244-246.
- 22.- SANFELIPPO MJ, DRAYNA CJ. Pre-kallikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 275-279.
- 23.- COMP PC, DEBAULT LE, ESMON NL, et al. Human thrombomodulin is inhibited by IgG from two patients with nonspecific anticoagulants. *Blood* 1983; 62: 299.
- 24.- GHARAVI AE, HARRIS EN, ASHERSON RA, HUGHES GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 2: 47-51.
- 25.- MARCUS DM, SCHWARTING GA. Immunochemical properties of glycolipids and phospholipids. *Adv Immunol* 1976; 23: 203-240.
- 26.- HARRIS EN, GHARAVI AE, ASHERSON RA, et al. Cerebral infarction in systemic lupus: association with

- anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 47-51.
- 27.- HUGHES GRV, HARRIS EN, GHARAVI AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
- 28.- VERMYLEN J, BLOCKMANS D, SPITZ B, DECKMYN H. Thrombosis and immune disorders. *Clin Haematol* 1986; 15: 393-412.
- 29.- STURFELT G, NIVED O, NORBERG R, et al. Anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 382-388.
- 30.- LOCKSHIN MD. Editorial. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 471-472.
- 31.- LOCKSHIN MD, DRUZIN ML, GOEI S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985; 313: 152-156.
- 32.- LÜBBE WF, BUTLER WS, PALMER SJ, LIGGINS GC. Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 357-363.
- 33.- VAARALA D, PALOSUE T, KLEEMOLA M, et al. Anticardiolipin response in acute infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8-15.
- 34.- LENZI R, RAND JH, SPIERA H. Anticardiolipin antibodies in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1392.
- 35.- HARRIS EN, CHAN JK, ASHERSON RA, et al. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2153-2156.
- 36.- GASTIN-EAU DA, KAZMIER EJ, NICHOLS WI, BOWIE EJW. Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hematol* 1985; 19: 265-275.
- 37.- HARRIS EN, HUGHES GRV, GHARAVI AE. Anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 187-190.
- 38.- ASHERSON RA, CHAN JKH, HARRIS EN, et al. Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 823-25.

---

Dr Kenneth W. Strauss, Residente de Medicina Interna; Dr Hermann González. "Research Fellow" en Reumatología. Bowman-Gray School of Medicine Winston-Salem, North Carolina U.S.A.

Solicitud de separatas al Dr. Strauss.