

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Presentación de un caso y revisión de la literatura

Se presenta el caso de una mujer de 31 años con cuadro de lupus eritematoso sistémico e historia clínica caracterizada por manifestaciones neurológicas y articulares, y con abortos espontáneos recidivantes en quien se descubrió la presencia de anticuerpos antifosfolípidos mediante análisis inmunoenzimático. Se hace una revisión del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, señalando las características de éstos, los principales elementos que constituyen el síndrome, las principales enfermedades asociadas, y los criterios diagnósticos actuales.

Presentación del caso

Mujer de 31 años de edad con la siguiente historia cronológica:

13 a 17 años: Episodios de migraña.

18 a 20 años: Sangrado gingival ocasional, aparecen episodios de artritis y crisis de ausencias; se le diagnostica hipertensión arterial sistémica.

24 a 27 años: Presenta cinco abortos espontáneos, entre la octava y decimosexta semana de gestación.

28 años: Continúa presentando artralgiyas y crisis de ausencias. Los estudios de laboratorio practicados mostraron anticuerpos antinucleares y anti DNA nativo negativos, VDRL reactivo cuatro diluciones, creatinina sérica 106.75 µmol/L (normal hasta 99.1 µmol/L).

29 años: Ingresa a centro hospitalario de Bogotá para estudio. Los análisis realizados dieron los siguientes resultados: anti DNA nativo negativo, C3 1.22 (N = 0.70 - 1.70 g/L), C4 0.10 (N = 0.20 - 0.50 g/L), plaquetas 132.0 10⁹/L, depuración de creatinina 0.76 mL/s, células L.E. negativas, FTA-ABS no reactivo, factor reumatoideo negativo, VSG 12 mm/h, hematocrito 0.44, leucocitos 7.6 10⁹/L, neutrófilos 0.64, bandas 0.04, linfocitos 0.31, monocitos 0.01. Una ecografía renal registró nefropatía inespecífica. Se practicó biopsia renal, la cual se informó como esclerosis de glómerulos en grados variables, atrofia tubular y fibrosis focal; el estudio por inmunofluorescencia demostró depósito mesangial focal IgM (++) , IgA (+) y fibrinógeno. El diagnóstico fue de glomeruloesclerosis focal secundaria compatible con nefritis intersticial. Se dio de alta con diagnóstico de hipertensión arterial, y secuelas de pielonefritis crónica.

31 años (1988): Se hacen más frecuentes los episodios de artralgiyas y se intensifican las crisis de ausencias. Ingresa al Hospital Universitario de Caldas para estudio. Los análisis paraclínicos señalaron: hematocrito 0.49, leucocitos 7.2 10⁹/L, segmentados 0.47, eosinófilos 0.13, linfocitos 0.40, reticulocitos 1.5%. En el extendido periférico se encontraron microcitos, algunos esferocitos, anisocitosis (+), poiquilocitosis (+), recuento de plaquetas 124.0 10⁹/L, ácido úrico 469.9 (N = 142 - 339 µmol/L), VSG 19 mm/h, N. ureico 7.5 (N < 6.78 mmol/L), creatinina sérica 114.3 µmol/L, depuración de cre-

Tabla 1. Elementos del síndrome.

Trombosis repetidas
Aborto espontáneo recurrente
- Compromiso neurológico
- Hipertensión pulmonar
- Livedo reticularis
- Ulceras en piernas
- Isquemia cutánea distal
- Necrosis cutánea diseminada
- Hipertensión arterial lábil
- Lesiones valvulares-aórticas y nútrales
- Trombocitopenia
- Reoclusiones de puentes coronarios
- Infarto del miocardio

atinina 0.90 mL/s, tiempo parcial de tromboplastina 57.4 segundos (N = 25 - 43 segundos), tiempo parcial de tromboplastina activado corregido 50/50 igual 38.7 segundos (plasma control 28.5 segundos), VDRL 4 diluciones, estudio de banda lúpica negativo, L.C.R citoquímico normal, inmunofluorescencia de L.C.R positivo para anticuerpos antinucleares. Un electroencefalograma fue normal.

Diagnóstico de egreso: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado a lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica.

Evolución y seguimiento: Se inició tratamiento con 10 mg diarios de prednisona y 400 mg de carbamacepina. Tres meses después el tiempo parcial de tromboplastina fue de 58 segundos (N = 23 - 44 segundos). La paciente está actualmente asintomática.

En noviembre de 1988 se implemento la técnica de anticuerpos antifosfolípidos con análisis inmunoenzimático. Se usó microtécnica empleando placas precubiertas con fosfolípidos y luego saturadas. Si los anticuerpos antifosfolípidos están presentes en el plasma diluido, éstos se adhieren a los fosfolípidos de la placa y luego la reacción se identifica por el uso de un segundo anticuerpo anticabra con inmunoglobulina GAM unida a peroxidasa y adicionando peróxido de hidrógeno como sustrato.

El estudio se efectuó por duplicado utilizando plasma control positivo negativo y de referencia para la lectura de las densidades ópticas (D.O) de la prueba.

Los resultados obtenidos en la paciente fueron: D.O = 0.836 positivo. Valor control referencia: D.O = 0.507.

(Reactivos: STAGO DIAGNOSTICA, lotes: 8145 - 8231, identificación comercial: ASSERACHROM APA.

Revisión de la literatura

Historia: El primer tipo de antifosfolípidos fue descubierto por Wassermann, y bautizado por Pangborn como anticardiolipina por su propiedad de reaccionar con antígenos de corazón de bovino. A partir de la Segunda Guerra Mundial, en análisis de rutina practicados a soldados norteamericanos, se conoció la posibilidad de positivos falsos de VDRL. En 1952, Conley y Houtmann (1) describieron pacientes con lupus eri-

tematosa sistémica que presentaban anomalías en las pruebas de coagulación, y Bowie en 1963 notó la ocurrencia de fenómenos trombóticos en estos pacientes (2). Feinstein y Rapaport en 1972 denominaron como "anticoagulante lúpico" al segundo grupo de anticuerpos antifosfolípidos (2). Más adelante, en 1980, Soulier y Boffa bautizaron con su nombre un síndrome compuesto por trombosis, abortos a repetición y anticoagulante circulante (3). Harris demostró en 1983 una estrecha relación entre anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, con diversas enfermedades autoinmunes (2). Hughes y col. en el mismo año describieron un síndrome de trombosis, aborto habitual, enfermedad neurológica y trombocitopenia. Los más recientes trabajos, como el de Triplett (1), Asherson y col. (4) y Hughes (5) han complementado la descripción de estos cuadros y propuesto la denominación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Características de los anticuerpos antifosfolípidos. Se han considerado dentro del grupo de los anticuerpos antifosfolípidos, el VDRL, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina. Probablemente existan otros anticuerpos que reaccionan con lípidos cerebrales y determinantes de superficie celular.

Se han identificado los tipos de IgG IgA e IgM, lo mismo que tipos mixtos (3, 6), asociándose el primero de ellos a un mayor compromiso clínico y el tipo IgM a fenómenos secundarios a drogas (1) y a enfermedades infecciosas como la sífilis.

Paradójicamente, la tendencia de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos es hacia la presentación de fenómenos trombóticos repetitivos y no a la hemorragia; estas acciones trombogénicas se han explicado por diversos mecanismos: 1) inhibición de la liberación de ácido araquidónico desde el endotelio vascular, con la consiguiente disminución de las prostaciclina, 2) inhibición de la fibrinólisis mediada por la calicreína, 3) alteración en la activación de la proteína C, 4) déficit de la proteína S, que es cofactor de la proteína C, 5) inhibición de la antitrombina III, 6) activación directa de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (7). Probablemente haya más de un mecanismo implicado (8,9).

Estos pacientes sólo presentan fenómenos hemorrágicos si existen problemas asociados de tipo hipoprotrombinemia, trombocitopenia o defectos cualitativos de las plaquetas (6).

En 1980, Mueh y col. (6) publicaron un estudio de pacientes que presentaban trombosis y anticoagulante lúpico, encontrando una estrecha relación con la presencia de anticuerpos antinucleares séricos. Sin embargo, las publicaciones posteriores resaltaron la elevada frecuencia con la que estos pacientes tienen ANA negativos; al parecer los anticuerpos antifosfolípidos y los anticuerpos antinucleares son dos grupos diferentes, y sólo un pequeño subgrupo resulta positivo para ambos (3).

Elementos del síndrome. Desde descripciones iniciales de trombosis, abortos habituales y anticoagulantes varias características clínicas han sido referidas por los investigadores

que se han ocupado del tema y es así como en la actualidad se ha configurado un amplio cuadro clínico con diferentes elementos (Tabla 1).

Las trombosis repetidas comprometen tanto el árbol arterial como el venoso, pero son más frecuentes en éste último. Las arterias intracraneales, coronarias, retinianas y mesentéricas son las más comúnmente afectadas, aun cuando se han descrito fenómenos de la misma índole en femorales, renales, tronco celiaco e incluso síndrome del arco aórtico (5). Las trombosis ocurren especialmente en miembros inferiores y en los sistemas hepático, renal, axilar y cava inferior (7, 10, 11).

Se ha descrito la predisposición de algunas mujeres con anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina, a presentar abortos espontáneos y repetidos. Algunos autores afirman que esta relación no puede establecerse con el VDRL positivo falso. Respecto al anticoagulante lúpico, de 30 a 89% de las mujeres que lo presentan sufren abortos espontáneos en el primer trimestre o muerte fetal intrauterina (3, 7, 9, 12-14). En cuanto a la anticardiolipina, cuando ésta es positiva en cifras mayores de 7 SD, se presenta una alta correlación con abortos (15). La cuantificación de niveles de anticardiolipina alcanza una especificidad de 80% (16).

Se ha invocado la inhibición de la prostaciclina de los vasos placentarios por parte de los anticuerpos antifosfolípidos, causando constricción y trombosis (7). Las placentas son pequeñas y muestran extensas zonas de infarto (1).

Los pacientes con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos pueden tener compromiso neurológico de distintos orígenes. El primero de ellos puede ser la consecuencia directa de la acción de los anticuerpos manifestándose entonces como cuadros de migraña, trastornos convulsivos y afines, isquemia cerebral transitoria y trombosis centrales (5, 7, 17, 18). Cuando este síndrome se presenta, como es frecuente, asociado a un lupus eritematoso sistémico, puede presentar toda la gama de fenómenos neuropsiquiátricos de este último.

Otros trastornos descritos como complicaciones no trombóticas son la corea, la mielitis transversa, el síndrome de Guillain Barré, la amaurosis fugax y la demencia multifarica (1, 5). En quienes presentan corea se han encontrado niveles especialmente altos de anticuerpos anticardiolipina (4).

Principales enfermedades asociadas al síndrome. Inicialmente fue descrita la asociación con lupus eritematoso sistémico; posteriormente esta relación se ha ampliado a otras enfermedades del tejido conectivo como la artritis reumatoidea y el síndrome de Sjögren. Otras entidades que también han sido incluidas son cierto tipo de neoplasias, el síndrome de Behcet, el síndrome de Budd-Chiari, la enfermedad de Degos, el síndrome de Sneddon y la púrpura trombocitopénica.

Los anticuerpos antifosfolípidos deben buscarse en presencia de *livedo reticularis*, trombocitopenia, flebitis inexplicada, enfermedades cerebro-vasculares o hipertensión pulmonar en personas jóvenes, y en mujeres con más de dos abortos (1,3, 5).

Criterios diagnósticos. Triplett (1) propone los siguientes

tes: **1. Clínicos:** trombosis venosas, trombosis arteriales, aborto recurrente y trombocitopenia. **2. Laboratorio:** anticuerpos anticardiolipina IgG, prolongación tiempo parcial de tromboplastina corregido, anticuerpos anticardiolipina IgM y tiempo parcial de tromboplastina prolongado.

Se considera positivo el diagnóstico cuando hay un criterio clínico y uno de laboratorio. Este último debe ser positivo en dos ocasiones diferentes con ocho semanas de intervalo.

Tratamiento. No se ha definido claramente dada la escasa descripción del síndrome como tal, y por lo tanto carecemos de información sobre resultados a largo plazo. Algunos autores (4) consideran que debe intentarse anticoagulación oral indefinida desde el momento mismo del diagnóstico, en tanto otros (7) sugieren iniciarla sólo después de por lo menos un episodio de trombosis.

En cuanto al uso de esteroides no hay uniformidad de criterios. Algunos recomiendan en el episodio agudo el uso de cargas de metilprednisolona (19), otros recomiendan iniciar dosis bajas de prednisona oral, 10 a 15 mg/día (5), mientras que Harris (7) está en contra del uso de esteroides o inmunosupresores, a no ser que haya recurrencia de trombosis a pesar de la anticoagulación.

En relación con los abortos se han informado éxitos especialmente si el tratamiento comienza antes del embarazo con dosis de 75 mg diarios de aspirina junto con prednisona 40 a 60 mg/día (1). También se han informado resultados satisfactorios con prednisona y azatioprina, y con aspirina y dipiridamol, pero estos resultados han sido obtenidos en pocos pacientes.

SUMMARY

A 31 years-old woman with systemic lupus erythematosus and history of neurologic and articular manifestations, and recurrent spontaneous abortions is reported. The presence of antiphospholipid antibodies was shown by enzyme immunoassay. The syndrome is reviewed with emphasis on its clinical characteristics, its common associated diseases and its current diagnostic criteria.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Jorge Raad Aljure, Jefe del Laboratorio Médico Clínico de Manizales, su ayuda en la adecuación y desarrollo de la técnica para la detección de anticuerpos antifosfolípidos y a la señorita Amanda Campuzano J. por su labor de secretariado.

C. NADER
A. BOTERO

REFERENCIAS

1. **Triplet DA.** Clinical significance of antiphospholipid antibodies. *ASCC. Thrombosis and hemostasis check samplet.* 1988; **7:** 88-91.
2. **Hughes GV, Asherson RA.** Atypical lupus with special reference to ANA negative lupus and lupus subsets. *Advances in nephrology.* 1985; **14:** 333-346.
3. **Grob JJ, Bonerandi JJ.** Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1986; **15:** 211-219.
4. **Asherson RA, Derksen R, Harris EN et al.** Chorea in systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: association with antiphospholipid antibodies. *Sem Arth Rheum* 1984; **16:** 253-259.
5. **Hughes GV.** *Connective tissue diseases.* 3a. ed. Oxford. Blackwell scientific publications 1987:72-79
6. **Hueb JR, Herbst KD, Rapaport SI.** Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980; **92:** 156-159.
7. **Harris EN, Phil N, Asherson RA et al.** Antiphospholipid antibodies - autoantibodies with a difference. *Ann Rev Med* 1988; **39:** 261-271.
8. **Blatt M, Martine D.** The lupus anticoagulant. *Arch Pathol Lab Med* 1987; **3:** 113-114.
9. **Feinstein DI.** Lupus anticoagulant, thrombosis and fetal loss. *N Engl J Med* 1983; **313:** 1348-1350.
10. **Peck B, Hoffman GJ, Frank WA.** Thrombopnephritis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1978; **240:** 1728-1730.
11. **Elias M.** Thromboembolism in patients with the lupus - type circulant anticoagulant. *Arch Intern Med* 1984; **144:** 510-515.
12. **Isbister JP, Pittiglio DH.** *Clinical hematology* 1a. ed. Londres. Williams and Wilkins 1988:115-120.
13. **Carreras LD, Machin SJ, Deman R et al.** Arterial thrombosis intrauterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; **1:** 244-246.
14. **Branch DW, Scott JR, Kochenour NK et al.** Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N Engl J Med* 1985; **313:** 1322-1326.
15. **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.
16. **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.
17. **Hughes GV.** Autoantibodies in lupus and its variants. Experience in 1000 patients. *Br Med J* 1984; **89:** 339-342.
18. **Adelman DC, Saltiel E, Klinenberg JR.** The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview. *Sem Arth Rheum* 1988; **15:** 185-199.
19. **Herkes GK, Cohen MG, Podgorski M, Webb J.** Cerebral systemic lupus erythematosus with apnea in a patient with cardiolipin antibodies and oligoclonal bands. *J Rheumatol* 1988; **15:** 523-524.
20. **Merli GJ, Martínez J.** Prophylaxis for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the surgical patient. *Med Clin North Am* 1987; **71:** 377-397.
21. **Rosenberg AM, Bingham RN, Fong K.** Antinuclear antibodies during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; **68:** 560-652.
22. **Tsokos GC, Tsokos M, Le Riche GH.** A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patient with systemic lupus erythematosus. *Sem Arth Rheum* 1986; **16:** 70-78.
23. **Rippey JH, Carter S, Hood P, Carter JB.** Problems in ANA test interpretations: a comparison of two substrates. *Diagnostic Immunologic* 1985; **3:** 43-46.
24. **Bryant GL, Weinblat ME, Rumbaugh C, Coblyn S.** Cerebral vasculopathy: an analysis of sixteen cases. *Sem Arth Rheum* 1986; **15:** 297-302.

Dr. Carlos Nader Nader f. Profesor Titular de Medicina. Jefe Departamento Medicina Interna; Dra. Angela Botero Botero: Docente Especial de Medicina. Coordinador Servicios Intermedios A Departamento de Medicina Interna. Universidad de Caldas y Hospital Universitario de Caldas. Manizales, Colombia.