

Eventos Trombóticos Recurrentes como Forma de Debut de Lupus Eritematoso Sistémico: Reporte de Caso.

Recurrent Thrombotic Events as a Form of Systemic lupus Erythematosus Debut: Case Report

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7948872>

Dirección para correspondencia:

mdrobertoguti@gmail.com

Fecha de recepción: 03 / 03 / 2023

Fecha de aceptación: 25 / 04 / 2023

Fecha de publicación: 02 / 06 / 2023

Resumen

El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de la membrana. La complicación más

Autores:

Gutiérrez Gómez Roberto 1

Servicio de Nefrología

Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón

Ministerio de Salud Pública del Ecuador

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6075-0362>

Briones Figueroa Andrea 2

Servicio de Reumatología

Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón

Ministerio de Salud Pública del Ecuador

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9149-7355>

Sarmiento Cabrera Madeleine 3

Servicio de Nefrología

Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón

Ministerio de Salud Pública del Ecuador

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9325-7731>

Gutiérrez Gómez Ricardo 4

Clínica Guayaquil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-2797>

temida es el síndrome antifosfolípido catastrófico, condición poco frecuente con reporte de casos limitados en la literatura.

Presentamos el caso de una mujer con

antecedentes de abortos recurrentes, que debuta con trombosis arteriales y venosas múltiples, con diagnóstico reciente de lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido catastrófico con compromiso neurológico, cardíaco, pulmonar, vascular periférico y renal.

Palabras claves: Síndrome antifosfolípido – Trombosis – Lupus eritematoso sistémico.

Abstract

Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of antibodies directed against membrane phospholipids. The most feared complication is catastrophic antiphospholipid syndrome, a rare condition with limited case reports in the literature.

We present the case of a woman with a history of recurrent miscarriages, who debuted with multiple arterial and venous thromboses, with a recent diagnosis of systemic lupus erythematosus and catastrophic antiphospholipid syndrome with neurological, cardiac, pulmonary, peripheral vascular, and renal involvement.

Keywords: Antiphospholipid syndrome – Thrombosis – Systemic lupus erythematosus

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la presencia de eventos trombóticos y/u obstétricos que ocurren en pacientes con anticuerpos

dirigidos contra los fosfolípidos de la membrana, también llamados anticuerpos antifosfolípidos (aPL) de manera persistente.⁽¹⁾

El SAF puede presentarse de forma aislada o secundaria a otras enfermedades sistémicas, siendo el lupus eritematoso sistémico (LES) la más frecuente, reportándose su asociación en un 20-30%.^{(2),(3)}

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc) es una condición clínica que se caracteriza por la presencia de eventos trombóticos en tres o más órganos, simultáneamente o en un corto período de tiempo, acompañado de trombocitopenia o hemólisis. Aunque se presenta en menos del 1% de los sujetos con SAF, constituye una situación con alta mortalidad por lo que requiere un alto índice de sospecha clínica y tratamiento oportuno.^{(4),(1)}

El tratamiento del SAFc incluye la anticoagulación, la terapia inmunosupresora con corticoesteroides y el uso de plasmaféresis o inmunoglobulinas. En la actualidad, se recomienda la utilización de estas tres estrategias terapéuticas ya que ha demostrado ser superior al uso individual de cada una de ellas.^{(5),(6),(7)}

Presentamos el caso clínico de una paciente con diagnóstico reciente de lupus eritematoso sistémico que debuta con SAFc probable, con compromiso neurológico, cardíaco, pulmonar,

vascular periférico y renal, tratada de forma precoz con corticoesteroides y anticoagulación con mejoría clínica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 47 años atendida inicialmente en otra institución por clínica compatible con insuficiencia cardiaca por lo que se realiza un primer ecocardiograma transtorácico que mostró una fracción de eyección de ventrículo izquierdo deprimida, derrame pericárdico y un trombo intracavitario. Además, presentó hemiplejía derecha, con hallazgo en la resonancia magnética cerebral de infartos en múltiples territorios: lóbulo parietal derecho, hemisferios cerebelosos y ganglios basales

izquierdos, sin alteraciones en el estudio de angiografía, trombosis de vena subclavia izquierda detectada por ecografía Doppler y derrame pleural bilateral en la tomografía de tórax. En los exámenes de laboratorio presentó deterioro de la función renal con creatinina 1,8 mg/dl, hemoglobina 10,10 g/dl y proteinuria de 495 mg/24 horas. El estudio inmunológico reveló anticuerpos antinucleares positivos y niveles de C3 y C4 bajos, por lo que se diagnostica de Lupus eritematoso sistémico, se indica tratamiento con corticoides, hidroxicloroquina y anticoagulación, pero la paciente abandona posteriormente el tratamiento por cuenta propia (Tabla 1).

Tabla No. 1: Exámenes de laboratorio iniciales

LABORATORIOS	RESULTADOS INGRESOS	RESULTADOS 1 MES POSTERIOR	VALORES DE REFERENCIA
Leucocitos	7,7	7,5	4 - 10/mm ³
Neutrófilos	65	76,3	55 - 70%
Linfocitos	16	16,3	17 - 45 %
Hemoglobina	10,9	11,6	13 - 17 g/dl
Hematocrito	34,5	38,7	40 - 54 %
Plaquetas	256	396	150 - 500 /mm ³
TGO	570	32	15 - 37 U/L
TGP	1100	19	13 - 59 U/L
LDH	352	168	Hasta 250 U/L
ANA	Positivo	-	Menor 1:40
AntiDNA ds IF	Positivo	-	Positivo 1:10 o mayor
C3	54	-	88 - 201 mg/dl
C4	10	-	15 - 45 mg/dl
Anca P	negativo	-	Positivo mayor a 21
CA 125	121.3	-	2.6-18 U/ML
Péptido natriurético BNP	27653	11791	Hasta 450 pg/ml
Beta 2 microglobulina	-	5646	600 - 2280 ng/ml
Anticoagulante lúpico	Positivo	1.26	Positivo > 1,2
Anticardiolipina IgG	-	Negativo	
Anticardiolipina IgM	-	Negativo	
Anti B2 Glicopr 1 IgG	-	6.02	Positivo > 25
Anti B2 Glicopr 1 IgM	-	3	Positivo > 25
TP	-	31,3	12 - 14 seg.
TPT	-	45,2	22 - 36,1 seg.
RIN	-	2,87	0.8 - 1.2

Tras dejar el tratamiento la paciente presentó empeoramiento clínico marcado con edema de miembros inferiores y disnea progresiva, clase funcional II – III, ingresando en nuestro centro. Al reinterrogatorio refirió haber tenido 6 abortos espontáneos sin poder especificar la semana de gestación. Se realizó nueva tomografía de tórax con contraste mostró imágenes sugestivas de tromboembolismo pulmonar crónico. El ecocardiograma doppler informó

cardiomiopatía con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo, hipocinesia global con paredes septoinferior y pared inferior de aspecto infiltrativo y fibrótico, sin presencia de trombo intracavitario en relación con estudio previo. Se repiten los estudios de neuroimagen donde no se evidenció cambios de las lesiones en relación con las antes descritas. (Figura 1)

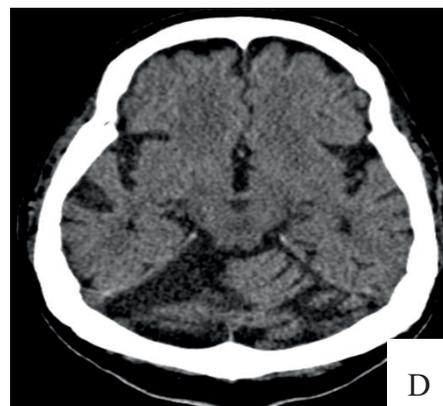
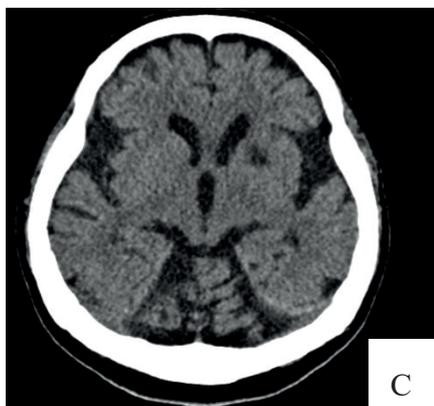
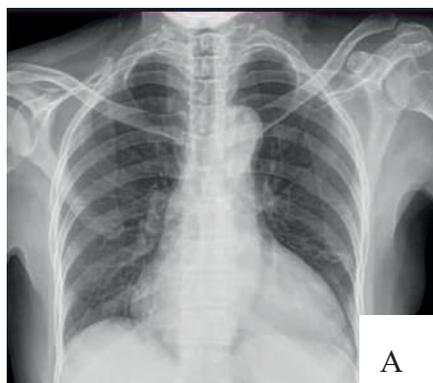


Figura 1: Eventos trombóticos sistémicos.

A) Radiografía de tórax: área cardíaca aumentada, no lesiones intersticiales.

B) Tomografía computada de tórax con contraste: Ventana pulmonar: se observa imagen nodular con área cavitada y halo hipodenso que mide 15mm x 13mm en íntimo contacto

con la cisura a nivel del segmento anterior del lóbulo inferior derecho y en campo pulmonar izquierdo se identifica otra imagen de aspecto pseudonodular en el segmento superior del lóbulo inferior derecho de 14mm.

C y D) Tomografía de cerebro : infartos

crónicos en hemisferio cerebeloso derecho, territorio profundo de arteria cerebral media izquierda, cabeza del núcleo caudado izquierdo y región frontal cortical derecha.

Durante el ingreso se constató afectación renal con creatinina 2,12 mg/dl, ecografía renal normal, sedimento urinario con microhematuria, leucocitopuria, urocultivo negativo y proteinuria de 900 mg/24 horas. En la tabla 1 se detalla los resultados de laboratorio al mes de su ingreso, incluyendo el estudio inmunológico, donde se recabó el anticoagulante lúpico positivo.

Ante los múltiples eventos tromboticos con compromiso cerebral, cardiopulmonar, renal y vascular periférico dentro de 1 semana, se hace el diagnóstico de probable SAF catastrófico como forma de debut de LES, por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona 500 mg /día por vía intravenosa durante 3 días y anticoagulación con warfarina. Por limitaciones técnicas no se pudo iniciar tratamiento con plasmaféresis. La paciente evolucionó de manera favorable, se mantiene con corticoterapia oral y micofenolato, así como anticoagulación oral con warfarina, sin presentar nuevos eventos tromboticos hasta el momento.

Discusión

EL SAF se considera una trombofilia autoinmune adquirida que se caracteriza por la presencia de trombosis vasculares asociadas a anticuerpos antifosfolípidos

persistentes, con una prevalencia predominante a favor de las mujeres, en particular en embarazadas. Según Cohen, et al. (2020), la forma más grave del SAF es el SAFc cuya mortalidad se encuentra cercana al 40% por lo que requiere tratamiento oportuno. ⁽⁸⁾

Asherson et al. (2006) describen el SAFc como una forma rara y potencialmente mortal del SAF, en el cual se producen múltiples trombosis en órganos vitales en un corto período de tiempo. En un estudio realizado por Rodríguez et al. (2016) se analizaron 500 pacientes con SAFc y se encontró que el 40% estaba asociado a una enfermedad autoinmune, principalmente el LES, hasta en un 75% de este subgrupo. En estos pacientes, el SAFc fue el debut del SAF en un 45%. ⁽¹⁰⁾

Está bien descrito en varios estudios acerca de la eficacia del tratamiento anticoagulante, es así como Arnau L. y col. (2015), realizaron un metaanálisis sobre el tratamiento anticoagulante en pacientes asintomáticos con aPL positivos de alto riesgo, donde se evidenció que el uso de anticoagulantes disminuía el riesgo de trombosis, en especial en eventos arteriales. ^{(11), (12)}

Por su parte en los pacientes con diagnóstico de LES, en un metaanálisis realizado por Arnaud L. en 2014, se describía la asociación de menor riesgo de trombosis tras el uso óptimo de anticoagulantes. ⁽¹²⁾

Por tanto, la opción terapéutica de primera línea en SAF se encuentra la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK), teniendo como segunda opción la heparina de bajo peso molecular (HBPM). En concordancia a los estudios actualizados, los anticoagulantes directos como rivaroxaban no se aconsejan en el uso de forma frecuente.

El caso clínico presentado describe una mujer de 47 años, que debuta con trombosis sistémicas recurrentes con compromiso de varios órganos, con diagnóstico de SAF secundario a LES. Se diagnostica de SAFc probable según los criterios de clasificación propuestos debido a la presencia de trombosis de más de 3 órganos dentro de la misma semana, confirmándose la presencia de anti-coagulante lúpico, pero sin conseguirse la demostración histopatológica de oclusión de pequeño vaso.⁽¹³⁾

Nuestra paciente fue tratada con corticoterapia intravenosa y anticoagulación oral consiguiendo mejoría clínica sin recurrencia de trombosis. La guía de manejo de la European League Against Rheumatism (EULAR) recomienda que el tratamiento del SAFc se base en la combinación de anticoagulación, terapia inmunosupresora con corticoesteroides y el uso de plasmaféresis o inmunoglobulinas.⁽⁵⁾

En cuanto a la anticoagulación, se prefiere como primera opción el uso de heparina,

que inhibe la formación de nuevos trombos, degrada los trombos existentes y posee actividad antiinflamatoria que impide la unión de los aPL a las células diana e inhibe el depósito de complemento. Inicialmente, se suele tratar con heparina no fraccionada, siendo reemplazada, posteriormente, por heparina de bajo peso molecular, y, finalmente, por antagonistas de la vitamina K.^{(5) (14)}

En relación con la plasmaféresis, tiene la finalidad de remover los anticuerpos antifosfolípidos y citoquinas, siendo especialmente recomendado su uso en pacientes con características clínicas de trombosis microangiopática. A pesar de haber valorado la realización de esta técnica, en nuestro caso, no fue posible su uso debido a limitaciones técnicas en nuestro centro.

Conclusión

El presente caso ilustra una forma de debut inusual de LES y la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz ante la sospecha de SAFc. Asimismo, resalta la importancia del manejo clínico interdisciplinario en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo

no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

EL autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Contribución de autores

RG y AB fueron los principales autores del estudio. RG contribuyó con la introducción. Ricardo Gutiérrez y MD realizaron la descripción del caso. RG, GM y AB se encargaron de la discusión del caso. Todos los autores contribuyeron en la revisión total del manuscrito, el análisis crítico de los contenidos y las correcciones pertinentes. Todos los autores han leído y aprobado el contenido del manuscrito.

Referencias Bibliograficas.

1. Ruiz-Irastorza, G. (2011). Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis & Rheumatism*, 63(2), 391–397.
2. García, D., Erkan, D. (2018) Diagnosis and Management of the antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 378(21): 2010–2021. doi: 10.1056/NEJMr170545
3. Levine, J. S., Branch, D. W., & Rauch, J. (2002). The antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine*, 346(10), 752–763. doi.org/10.1056/NEJMr002974
4. Asherson, R., Cervera, R., de Groot, P., Erkan, D., Boffa, M., Piette, J., et al. (2003). Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 12(7): 530–534. doi: 10.1191/0961203303lu394oa
5. Tektonidou, M. G., Andreoli, L., Limper, M., Tincani, A., & Ward, M. M. (2019). Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD open*, 5(1), e000924. doi.org/10.1136/rm-dopen-2019-000924
6. Erkan, D., Aguiar, C. L., Andrade, D., Cohen, H., Cuadrado, M. J., Danowski, A., Levy, R. A., Ortel, T. L., Rahman, A., Salmon, J. E., Tektonidou, M. G., Willis, R., & Lockshin, M. D. (2014). 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmunity reviews*, 13(6), 685–696. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.053
7. Cervera, R., Khamashta, M. A., Shoenfeld, Y., Camps, M. T., Jacobsen, S., Kiss, E., Zehner, M. M., Tincani, A., Kontopoulou-Griva, I., Galeazzi, M., Bellisai, F., Meroni, P. L., Derksen, R. H., de Groot, P. G., Gromnica-Ihle, E., Baleva, M., Mosca, M., Bombardieri, S., Houssiau, F.,

- Gris, J. C., ... Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) (2009). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(9), 1428–1432. doi.org/10.1136/ard.2008.093179
8. Cohen, H., Cuadrado, M. J., Erkan, D., Duarte-Garcia, A., Isenberg, D. A., Knight, J. S., Ortel, T. L., Rahman, A., Salmon, J. E., Tektonidou, M. G., Williams, D. J., Willis, R., Woller, S. C., & Andrade, D. (2020). 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus*, 29(12), 1571–1593. doi.org/10.1177/0961203320950461
9. Asherson R. A. (2006). The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmunity reviews*, 6(2), 64–67. doi.org/10.1016/j.autrev.2006.06.005
10. Rodríguez-Pintó, I., Moitinho, M., Santacreu, I., Shoenfeld, Y., Erkan, D., Espinosa, G., & Cervera, R. (2016). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmunity Reviews*, 15(12), 1120–1124. doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.010
11. Tektonidou, M., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., et al (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78: 1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
12. Knight, J. S., Branch, D. W., & Ortel, T. L. (2023). Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*, e069717. doi.org/10.1136/bmj-2021-069717
13. Arnaud, L., Mathian, A., Devilliers, H., Ruffatti, A., Tektonidou, M., Forastiero, R., Pengo, V., Lambert, M., Lefevre, G., Martinez-Zamora, M. A., Balasch, J., Wahl, D., & Amoura, Z. (2015). Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity reviews*, 14(3), 192–200. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.019
14. Cervera, R., Font, J., Gomez-Puerta, J., Espinosa, G., Cucho, M., Bucciarelli, S., et al. (2005). Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64: 1205–1209.

15. Cohen, D., Berger, S. P., Steup-Beekman, G. M., Bloemenkamp, K. W., & Bajema, I. M. (2010). Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c2541. doi.org/10.1136/bmj.c2541