

Síndrome antifosfolípido en Pediatría

Dr. D. Enrique González Pascual

Barcelona

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido ó síndrome de Hughes (SAF), es una enfermedad autoinmune, en la que se altera la coagulación sanguínea y se caracteriza por episodios trombóticos esporádicos impredecibles y en ocasiones con compromiso vital.

El proceso patológico más fundamental es la trombosis que produce la mayoría de las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes. La trombosis recurrente, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) y la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra el fosfolípido (aFL), en particular anticardiolipina (ACA) y/o anticoagulante lúpico (AL), definen el síndrome.

Las trombosis arterial y venosa, pueden estar presentes en el SAF, distinguiendo a este, de otros estados protrombóticos, como la deficiencia de protrombina C, S o anti-trombina, en los que solo aparece trombosis venosa. Cualquier órgano y cualquier tamaño de vaso (pequeño, mediano o grande) puede verse afectado en esta enfermedad, así que, el abanico de características clínicas es extremadamente amplio.

En pediatría, en los últimos años se han incrementado las publicaciones que dan información sobre la prevalencia y el espectro clínico de esta enfermedad.

El SAF se clasifica en primario cuando no se evidencia ninguna otra enfermedad, y secundario cuando se asocia a otras enfermedades principalmente LES y síndrome antifosfolípido catastrófico cuando ocurren múltiples trombosis en 3 o más órganos a la vez.

Hasta el momento se desconoce la incidencia y prevalencia del SAF en pediatría. Se han descrito casos aislados o series muy pequeñas. Ravelli y Martín revisaron 50 casos publicados en la literatura hasta 1997 que cumplían con el diagnóstico de SAF primario en menores de 16 años. De los 50 niños, 31 eran mujeres y 19 varones, la edad de inicio de los síntomas varió de 8 meses a 16 años (promedio de 10.2 años), todos los pacientes tuvieron uno o más episodios de trombosis vascular. La trombosis venosa en 35 pacientes, arterial en 22 y 7 tuvieron arterial

y venosa. Esta revisión demuestra que los niños con enfermedad tromboembólica sin causa aparente, se les debe de practicar determinaciones de aFL.

Male y cols realizó un seguimiento clínico de 95 niños con anticoagulante lúpico positivo; al momento del diagnóstico el 84% eran sanos y la presencia del AL se encontró de forma accidental, un 5% tenían complicaciones trombóticas, el 10% sangrados y 1 paciente LES. Al realizar el seguimiento clínico durante un promedio de 2,9 años, en ninguno de los niños asintomáticos se presentaron complicaciones y el AL fue transitorio en la mayoría de los pacientes.

La prevalencia de ACA y AL observados en pacientes pediátricos con LES oscila entre 30-70% y 10-42% respectivamente. La frecuencia de SAF en niños con LES se ha publicado hasta del 50%.

La presencia de aFL también ha sido investigada en otras enfermedades del tejido conectivo en la infancia. En la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), la prevalencia de ACA varió de 7% a 33%. En dermatomiositis juvenil (DMJ) se encontró un 2-21%.

Se han detectado aFL en otras enfermedades como infecciones, neoplasias, inflamatorias y en enfermedades autoinmunes y también en individuos sanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAF es una situación de hipercoagulabilidad que constituye actualmente la trombofilia adquirida más frecuente. Los pacientes con SAF pueden presentar trombosis tanto arteriales como venosas, distinguiéndose de otras trombofilias. Las numerosas manifestaciones clínicas descritas en el SAF son en su mayoría consecuencia de estos eventos trombóticos (Tabla 1).

Sistema Nervioso Central (SNC)

Las manifestaciones clínicas del SAF asociadas con el SNC incluyen episodios trombóticos arteriales, fenómenos psiquiátricos y una variedad de otros síndromes neurológicos no trombóticos. Parece claro que el SNC es un órgano diana para los aFL. Otras manifestaciones neurológicas

que se han asociado a la presencia de aFL son: corea, mielitis transversa, la epilepsia y en ocasiones la cefalea.

TABLA 1. Manifestaciones clínicas trombóticas del Síndrome antifosfolípido

Vaso afectado	Manifestación clínica
Venas	
Extremidades	Tromboflebitis. Trombosis Venosa Profunda
Hígado:	
Grandes vasos	Síndrome de Budd-Chiari
Pequeños vasos	Hepatomegalia. Transaminasas elevadas
Glándulas suprarrenales	Enfermedad de Addison
Pulmón	Tromboembolismo pulmonar Hipertensión pulmonar
Riñón	Trombosis de las venas renales
Ojos	Trombosis de las venas retinianas
Arterias	
Extremidades	Claudicación intermitente Gangrena
Cerebro:	
Mediano-gran vaso	Accidente cerebro-vascular
Pequeños vasos	Encefalopatía aguda Demencia multiinfarto
Corazón:	
Grandes vasos	Angina Infarto de miocardio
Pequeños vasos	Miocardopatía Arritmias
Hígado:	
Grandes vasos	Infarto hepático
Pequeños vasos	Hiperplasia nodular
Riñón:	
Grandes vasos	Infarto hepático
Pequeños vasos	Microangiopatía trombótica
Ojos	Trombosis de las arterias retinianas
Piel:	Lívido reticularis Úlceras cutáneas Hemorragias en "astilla"

Afectación cardíaca

El SAF presenta diversas manifestaciones cardíacas. Las más importantes son: la enfermedad valvular, la enfermedad arterial coronaria y menos habitualmente la miocardiopatía y los trombos cardíacos. Estas lesiones aparecen en el SAF primario y en el secundario a LES.

Afectación pulmonar

Las manifestaciones pulmonares del SAF incluyen el tromboembolismo y la hipertensión pulmonar y con menos frecuencia, trombosis de la microvasculatura pulmonar y hemorragia alveolar.

Afectación renal

Los diferentes tipos de afectación renal en pacientes con SAF incluyen los siguientes: trombosis de capilares glomerulares, microangiopatía trombótica, necrosis cortical, trombosis o estenosis de la arteria renal y trombosis de la vena renal.

La hipertensión arterial es la manifestación clínica más frecuente presente en más del 70% de los pacientes.

Afectación cutánea

La lívido reticularis es la manifestación más frecuente a la presencia de aFL. Otra manifestación frecuente son las úlceras cutáneas, también la necrosis difusa superficial de la piel que se da en nalgas y en miembros inferiores.

Manifestaciones hematológicas

La más frecuente es la trombocitopenia moderada (50.000-100.000 plaquetas/mm³). La anemia hemolítica se ha descrito, pero es infrecuente.

Manifestaciones obstétricas

Los abortos de repetición junto con la trombosis, son las dos manifestaciones más estrechamente relacionadas con la presencia de aFL. Otras complicaciones obstétricas asociadas son: el retraso de crecimiento intrauterino, prematuridad, sufrimiento fetal, muerte fetal y pre-eclampsia.

Manifestaciones oculares

La isquemia aguda ocular es una característica fundamental del SAF, siendo el hallazgo más frecuente la afectación de los vasos retinianos y coroides.

Necrosis ósea vascular

Es una complicación poco frecuente pero se ha descrito.

Afectación del oído.

En algunos pacientes con SAF puede aparecer una sordera súbita neurosensorial.

Síndrome catastrófico

Se denomina SAF catastrófico a una determinada presentación clínica del síndrome que consiste en múltiples trombosis, ocurriendo simultáneamente o en un breve espacio de tiempo, afectando a 3 o más órganos. La afectación renal es la más frecuente (78%), seguidas por la pulmonar (56%), cardíaca (50%), piel (50%) y neurológicas (30%). Un 25% de pacientes presentan coagulación intravascular diseminada. La tasa de mortalidad esta en un 50% y la causa de muerte suele ser el fallo multiorgánico.

Trombosis neonatal

Es un hecho raro, es por tanto interesante la descripción de algunos casos de trombosis neonatal en aorta, renal y cava en hijos de madres aFL positivos.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Tal como sucede en otras enfermedades autoinmunes, se han postulado una serie de criterios clínicos y de laboratorio que permiten clasificar a los pacientes con SAF. En 1998 en Sapporo se alcanzó un consenso internacional que fueron publicados en 1999 y posteriormente han sido validados (Tabla2).

TABLA 2. Manifestaciones clínicas trombóticas del Síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos
<p>1.- Trombosis: Uno o más episodios de trombosis arterial o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmado por técnicas de imagen o por histología en ausencia de signos evidentes de inflamación vascular.</p> <p>2.- Complicaciones obstétricas:</p> <p>a- Una o más muertes fetales sin otras causas identificables, con morfología normal del feto y después de la 10 semana de gestación.</p> <p>b- Uno o más nacimientos prematuros (antes de la 34 semana de gestación), con morfología normal del neonato, debidas a pre-eclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria.</p> <p>c- Tres o más abortos consecutivos, no explicados por otras causas (anormalidades anatómicas u hormonales de la madre o alteraciones cromosómicas) antes de la 10 semana de gestación.</p>
Criterios de laboratorio
<p>1.- Anticuerpos anticardiolipina positivos isotipo IgG o IgM, a títulos medios o altos, en más de 2 ocasiones con un intervalo de más de 6 semanas, medidos por ELISA estandarizado para anticuerpos anticardiolipina β2- glucoproteína 1 dependientes.</p> <p>2.- Anticoagulante lúpico positivo, en más de 2 ocasiones, al menos con 6 semanas de intervalo, detectado según las normas de Trombosis y Hemostasia.</p>

Nota: Se considera síndrome antifosfolípido definido, cuando se cumplen al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio.

Detección de los anticuerpos antifosfolípidos (aFL)

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden determinarse por varios métodos de laboratorio, los más útiles para la identificación de pacientes con SAF son las pruebas que determinan el anticoagulante lúpico (AL) y los anticardiolipina (ACA). La prueba más sensible para la detección de SAF es la determinación de ACA. Los dos isotipos que se determinan IgG e IgM se expresan como unidades GPL y MPL respectivamente. Habitualmente los resultados se describen como niveles bajos, medios o altos que corresponden a menos de 20 unidades, entre 20 y 60 o superiores a 60 respectivamente. La especificidad de los ACA para el SAF se incrementa con el aumento de los títulos y el isotipo IgG es más específico que el IgM.

El hecho de que un 30% de pacientes aproximadamente, no coexistan el AL y los ACA, hace necesaria la realización de ambas pruebas a fin de determinar el mayor número posible de pacientes con SAF.

EPIDEMIOLOGÍA

Es objeto de muchas investigaciones. Los aFL pueden detectarse alrededor del 1% de la población normal y sobre el 3% de la población mayor de 65 años, sin que tengan manifestaciones clínicas de SAF. No hay estudios que permitan saber cuantos de éstos pacientes desarrollarán manifestaciones clínicas de SAF con el tiempo. Un 30-40% de pacientes con LES tienen aFL positivos y parece ser que

un 50% de estos pacientes desarrollarán trombosis en los siguientes 10-20 años a la determinación positiva de aFL.

PATOGENIA

El mecanismo exacto por el que los aFL pueden dar lugar a trombosis todavía no se conoce. Se han propuesto distintas teorías para explicar la naturaleza protrombótica del SAF que incluyen: los efectos sobre células endoteliales, sobre diferentes componentes de la coagulación y sobre las plaquetas.

Hay datos que sugieren que la oxidación de los fosfolípidos, es necesaria para que sean reconocidos por los aFL. De hecho los ACA, se unen a la cardiolipina oxidada pero no a la que no ha sufrido oxidación. Se ha demostrado que algunos ACA tienen reacción cruzada con los anticuerpos anti-LDL oxidada. Esto abre un campo importante sobre la contribución de los aFL al desarrollo de la arteriosclerosis.

La relación entre las plaquetas y las complicaciones trombóticas, tampoco esta definitivamente establecida, aunque los aFL reaccionan con complejos donde los aFL están cargados negativamente. Se piensa que las plaquetas de los pacientes con SAF deberían circular de forma activada para permitir la unión de los aFL. Los niveles elevados del marcador de activación plaquetar β trombomodulina en pacientes con SAF y el incremento de microvesículas plaquetares en pacientes con SAF y trombosis, puede apoyar esta teoría. Si existe una activación plaquetaria en el curso del SAF, ésta podría participar en los mecanismos patogénicos de la trombosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El SAF presenta la particularidad rara en otras trombofilias, de producir tanto trombosis arterial, como venosas. Otras entidades en las que también aparecen los dos tipos de trombosis, se deben excluir como: la homocistinuria, enfermedades mieloproliferativas y síndrome de hiperviscosidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SAF debe plantearse a nivel de aquellos pacientes que tienen aFL positivos, pero todavía no han desarrollado trombosis, o bien de aquellos pacientes que ya han tenido uno o varios episodios trombóticos, para evitar las recurrencias.

PROFILAXIS TROMBÓTICA PRIMARIA

No hay acuerdo actualmente sobre como deben de ser tratados los pacientes con aFL positivos para prevenir la primera trombosis. Se deben evitar o controlar otros factores de riesgo trombótico adicionales como el tabaquismo, la ingesta de anticonceptivos orales, la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes, la inmovilización, el síndrome nefrótico, etc.

Respecto al tratamiento médico, la práctica más común, es el tratamiento con dosis bajas de Aspirina (75-100 mgs/día). No hay datos sobre la eficacia de otros fármacos antiagregantes en pacientes con SAF.

Lo aconsejable mientras no haya estudios prospectivos que avalen otra alternativa, es tratar con dosis bajas de Aspirina a todos aquellos pacientes con AL o ACA persistentemente positivos, sobre todo si son isotipos IgG a títulos medios o altos.

PREVENCIÓN DE LAS RECURRENCIAS TROMBÓTICAS

Los pacientes con SAF que han tenido una trombosis inicial tienen un riesgo alto de sufrir nuevos eventos trombóticos. El tratamiento óptimo para prevenir estas recurrencias es todavía objeto de debate.

PREVENCIÓN DE LAS RECURRENCIAS VENOSAS

Varios estudios retrospectivos encuentran pocas o ninguna recurrencia cuando el RIN es ≥ 3.0 . Según los últimos estudios, en las trombosis venosas primarias, mantener un RIN entre 2.0 y 3.0 es suficiente para evitar recurrencias trombóticas.

Una vez el paciente ha resultado positivo con aFL y ha presentado una complicación trombótica importante, el tratamiento estándar es la anticoagulación permanente y no hay necesidad de realizar más determinaciones de aFL. ¿Deberían repetirse las determinaciones de aFL a lo largo del tiempo? No se sabe si el riesgo de trombosis disminuye cuando los aFL se negativizan y muchos clínicos interrumpen la anticoagulación en estas circunstancias.

PREVENCIÓN DE LAS RECURRENCIAS ARTERIALES

Las trombosis arteriales más frecuentes con aFL son los accidentes cerebrovasculares (ACV), los accidentes isquémicos transitorios y el infarto de miocardio.

Debido a la alta tasa de recurrencias trombóticas asociadas con la presencia de aFL y la alta mortalidad y morbilidad asociada a ACV e infarto de miocardio, la anticoagulación por tiempo indefinido es la opción más ampliamente aceptada.

TRATAMIENTO DE TROMBOSIS ARTERIALES

Heparina sódica intravenosa (1000 U/hora) durante un mínimo de 5 días, con controles seriados del TTPa. A partir del tercer día se administra acenocumarol (Sintrom) a razón de un comprimido al día, con controles diarios del RIN. Cuando éste se sitúe en 2.0 y 3.0 se suspende la heparina. El tratamiento anticoagulante por vía oral se seguirá de forma indefinida manteniendo un RIN entre 1.5-2.0 siempre teniendo en cuenta la edad del paciente y el peso, que presentará variaciones importantes respecto al adulto.

TROMBOSIS VENOSA

Se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulante, siguiendo en mismo esque-

ma que el apartado anterior. En el caso de tromboembolismo pulmonar, se ha de valorar el uso de fibrinolíticos.

TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN VALVULAR CARDÍACA

En caso de engrosamiento valvular, se puede iniciar tratamiento con AAS a 100 mgs/día.

Si en la ecocardiografía existe evidencia de vegetaciones, se inicia tratamiento con anticoagulantes orales, manteniéndolos de manera indefinida con controles de RIN.

La indicación quirúrgica se hará con criterios cardiológico.

PRONÓSTICO

Al ser el SAF una enfermedad cuyo conocimiento es relativamente reciente, hay pocos estudios sobre el pronóstico de estos pacientes. El pronóstico va a depender sobre todo del desarrollo de trombosis y la localización de las mismas. El pronóstico de pacientes con aFL y sin trombosis, es incierto.

BIBLIOGRAFÍA

- Font J, Kamashta M, Vilardell Lupus Eritematoso Sistémico 2ª edición Ed MRA. Barcelona.2002.
- Cuadrado M.J, Hughes G. RV. Síndrome antifosfolípido de Hughes: características clínicas. *Rheum Dis Clin of North Am* 2001;3:9-20.
- Khamashta M.A. Criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido. *Rheum Dis Clin of North Am* 2001; 3:1-9.
- González Pascual E, Jiménez R. Enfermedad de Kawasaki: su incidencia en nuestro medio. *An Esp Pediatr* 1999; 51:111-119.
- González Pascual E. Manual práctico de reumatología pediátrica. Ed MRA. Barcelona.1999.
- Ravelli A, Martín A. Antiphospholipid antibody syndrome in Pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:657-676.
- Male C, Lecner K, Elchinger S, Kyrle P. Clinic significance of lupus anticoagulant in children. *J. Pediatr* 1999;134:199-205.
- Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikly M, Pallares L. Chorea in the antiphospholipid syndrome clinical, Radiologic and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)*,1997;76:2003-212.
- Falcini F, Taccetti G, Ermini M, Trapani S, Matucci Cerinic M. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1997;24:389-392.
- Campos LMA, Kis MH, D'Amico EA and Almeida Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:820-826.
- Ravelli A, Caporali R, Di Fuccia G, Zonta L, Montecucco C, Martini A. Anticardiolipin antibodies in pediatric Systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:398-402.
- Von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr* 1996;129:339-345.
- Von Scheven, Glidden D, Elder E. Anti- $\beta 2$ -Glycoprotein I Antibodies in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome *Arth Rheum* 2002;47:414-420.
- Avcin T, Cimaz R, Meroni PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus* 2002;11:4-10.
- De Veber G, Andrew M, Adams C et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New Engl J Med* 2001;345:417-423.