

## PRESENTACIÓN DE CASO

# Síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico en un hombre

Franco J. Vallejo<sup>1</sup>, Lucy García R.<sup>2</sup>, Luis Fernando Medina<sup>3</sup>, Claudia Juliana Díaz<sup>4</sup>

### Resumen

Paciente de sexo masculino de 23 años con síntomas de una semana de evolución de cambios en el comportamiento, y seis meses de pérdida de peso, eritema malar y palpebral, úlceras orales, se le detecta anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos, planteándose como diagnóstico, lupus eritematoso sistémico (LES). El paciente permanece controlado durante tres años; al cabo de los cuales aparecen lesiones cutáneas ulceradas y necróticas en el tronco, acompañado de anticuerpos antifosfolípidos positivos, hallazgos que nos permiten diagnosticar síndrome antifosfolípido (SAF) secundario a LES.

Se considera el caso interesante por su escasa ocurrencia en el sexo masculino y por su severidad probablemente relacionada con la asociación LES y SAF.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, anticoagulante lúpico.

### Summary

**A 23 years old man, with 1 week of changes in the behavior, and six months of lost of weight,**

**erythema malar, palpebral, oral ulcers, with antinuclear antibodies positive, and complement low, with this is considered the diagnosis of systemic erythematosus lupus (SLE). The patient remains controlled during three years; when he begins necrotic cutaneous ulcers in the trunk, accompanied by antiphospholipid antibodies.**

**Key words:** anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant, systemic lupus erythematosus.

### Introducción

El síndrome antifosfolípido es considerado una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos anticardiolipina y al menos una manifestación clínica como trombosis arterial o venosa o pérdida fetal recurrente. El síndrome se puede presentar sin asociación con otra enfermedad en cuyo caso se denomina *síndrome antifosfolípido primario* o asociado con enfermedades del tejido conectivo y recibe el nombre de *síndrome antifosfolípido secundario*, particularmente con lupus eritematoso sistémico<sup>1</sup>.

La presencia de los anticuerpos antifosfolípidos no siempre es patogénica; pueden encontrarse en algunas situaciones como tumores, infecciones, enfermedades autoinmunes sin presentar fenómenos trombóticos.

1 Residente de primer año de Medicina Interna de la Universidad del Valle.

2 Docente del Departamento de Dermatología, Servicio de Medicina Interna, Universidad del Valle.

3 Jefe del Departamento de Reumatología, Servicio de Medicina Interna, Universidad del Valle.

4 Residente de tercer año de Dermatología, Universidad del Valle.

Recibido para publicación: agosto 26/2005  
Aceptado en forma revisada: octubre 28/2005

En los casos publicados por Campos LM et al.<sup>2</sup>, de pacientes adolescentes con un promedio de edad de 14,7 años con SAF asociado a LES; encontró una relación mujer-hombre de 5,3 a 1, siendo muy raro en el sexo masculino.

El Dr. Molina et al. en 1997<sup>3</sup> estudiaron la variabilidad de los isotipos de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) en tres poblaciones: afro-americanos procedentes de New Orleans (USA), afro-caribeños procedentes de Jamaica y pacientes de Medellín, (Colombia). Los autores observaron que el isotipo predominante fue el IgG en los pacientes de Medellín y los de raza negra de New Orleans, mientras que el isotipo IgA era el predominante en la población lúpica de Jamaica.

Escobar et al.<sup>4</sup> evaluaron la asociación de aCL y anticoagulante lúpico (LAC) en pacientes con LES analizados en Medellín, encontrando una prevalencia del 51%, prevalencia más elevada que la encontrada en la literatura mundial.

### Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 23 años de edad con cambios en el comportamiento de una semana de evolución.

Durante la entrevista se encuentra además pérdida de 17 Kg. en los últimos siete meses, febrículas intermitentes, expectoración de características hemoptoicas, caída de cabello, aparición de lesiones maculares hipopigmentadas, descamativas en tórax y placas eritematosas irregulares perioculares (figura 1).

Al segundo día se torna disneico y la Rx de tórax evidencia infiltrado intersticial reticulonoduloso, respetando ápices.

Entre los exámenes paraclínicos de ingreso se destaca una hemoglobina de 7,4 gr/dl que baja a 6,2, leucopenia al séptimo día de hospitalización con neutropenia, linfopenia y trombocitopenia leve; VES y PCR elevados, consumo de C3 y C4.

Anticuerpos antinucleares con resultado de 1:2560 patrón moteado, Anti-Sm: 192 U (positivo alto), Anticuerpos Antitreponema: negativos, AntiRo: 0,39 (negativo), AntiLa: 0,42 (negativo), Anticuerpos Anti-DNA doble cadena: Negativo.

Biopsia de piel con atrofia epidérmica, con hiperqueratosis, edema de dermis superficial y media e infiltrado inflamatorio linfocitario a nivel de dermis superficial y profunda (figura 2). Se hacen los siguientes diagnósticos: Lupus eritematoso sistémico, síndrome de hemorragia alveolar secundario a LES, psicosis secundaria a LES.

Se instaura manejo con Prednisolona 1 mg/kg/día, Metotrexate 25 mg/semanales, Azatriopina 50 mg/día, Dapsona 100 mg/día, Cloroquina 250 mg/día.

Luego de tres años de seguimiento, con una adecuada respuesta clínica, el paciente presenta lesiones necróticas, ulceradas en tronco, sobre una base livedoide, que cicatrizan con atrofia.

Se solicitan anticuerpos antifosfolípidos durante el seguimiento, con positividad para anticoagulante lúpico, la biopsia de piel obtenida de las lesiones ulceradas deja entrever trombosis de vasos dérmicos, con extravasación de eritrocitos sin evidencia de vasculitis (Figura 3).

Con los hallazgos de LES de tres años de evolución, anti-Ro negativo, con trombosis de los vasos cutáneos y anticoagulante lúpico, diagnosticamos Síndrome antifosfolípido secundario a LES.

Se inicia terapia con ácido acetil salicílico a dosis de 325 mg/día, hidroxicloroquina por considerarse útil para prevenir la agregación plaquetaria, así como para controlar algunos aspectos de la actividad de la enfermedad en pacientes con LES, por lo tanto tiene un beneficio dual en estos pacientes en particular<sup>5</sup>.

### Discusión

Los anticuerpos anticardiolipina se informan positivos hasta en un 39% en pacientes con LES y el anticoagulante lúpico es detectado hasta en un 27%, pero el SAF solo está presente en 10 a 20% de los casos de pacientes con LES<sup>5</sup>. En estos pacientes se incrementa el riesgo para trombosis venosa o arterial y para trombocitopenia.

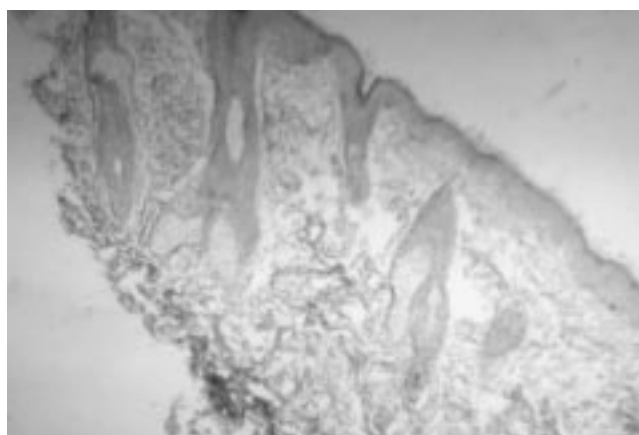
El síndrome antifosfolípido es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos anticardiolipina y al menos una manifestación clínica como trombosis arterial o venosa o pérdida fetal recurrente<sup>6-8</sup>. El síndrome se puede presentar sin asociación con otra enfermedad en cuyo caso se denomina



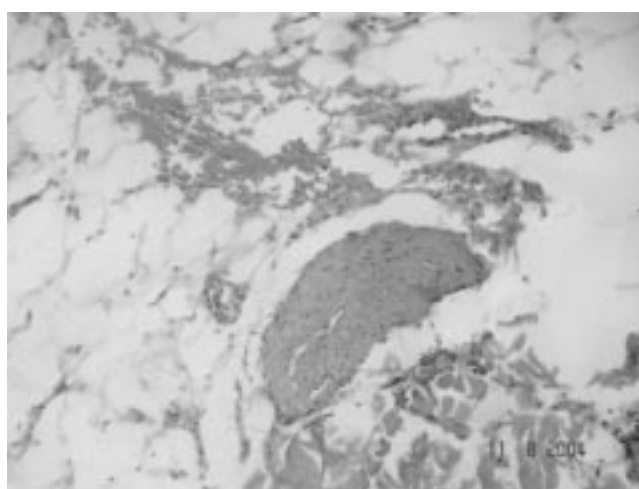
**Figura 1.** A) Nótese eritema palpebral bilateral y simétrico; eritema malar en alas de mariposa; además lesiones ulceradas en labio inferior. B) Corresponde al seguimiento del paciente a los tres años.

*síndrome antifosfolípido primario* o asociado con enfermedades del tejido conectivo y recibe el nombre de *síndrome antifosfolípido secundario*, particularmente con lupus eritematoso sistémico<sup>9</sup>.

La presencia de los anticuerpos anticardiolipina no siempre es patogénica; están presentes en algunas situaciones como tumores, infecciones, enfermedades autoinmunes sin relacionarse con fenómenos trombóticos<sup>10</sup>.



**Figura 2.** Hiperqueratosis, adelgazamiento de epidermis, pérdida de crestas interpapilares, edema en dermis papilar, infiltrado inflamatorio linfocitario a nivel de dermis superficial y profunda.



**Figura 3.** Oclusión total de la luz de un vaso por un trombo, acúmulo de eritrocitos en la perifería compatible con formación microtrombótica. (H&E). 40x

Los anticuerpos anticardiolipina son una familia heterogénea de autoanticuerpos que reaccionan contra epítopes antigénicos presentes en fosfolípidos cargados negativamente.

La  $\beta$ 2-glicoproteína-I es un anticoagulante natural *in vivo* que tiene habilidad para unirse a fosfolípidos cargados negativamente inhibiendo la activación de la vía intrínseca de la coagulación. Los anticuerpos anticardiolipina son predominantemente dirigidos

contra esta glicoproteína; otras proteínas descritas que se unen a los fosfolípidos son la proteína C, la proteína S, la Anexina V y la protrombina. Los anticuerpos antifosfolípidos utilizados como diagnóstico para el SAF son el anticoagulante lúpico y las anticardiolipinas<sup>11,12</sup>.

Los mecanismos patogénicos de los anticuerpos anticardiolipina son: inhibición de la proteína C activada, inhibición de la vía de la antitrombina 3, e inhibición de la fibrinólisis.

En el estudio publicado por Alarcón-Segovia<sup>5</sup> con 667 pacientes con lupus con un promedio de edad de 33,4 años el tiempo necesario para llenar los criterios para el SAAF fue de 3,1 años. Consecuentemente el SAAF fue caracterizado como un evento tardío en LES.

Además de los fenómenos trombóticos las otras manifestaciones asociadas con SAF fueron anomalías en la coagulación (37,5%)<sup>3</sup>, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y livedo reticularis, estos últimos hallazgos también presentes como parte del cuadro de LES, esta asociación se da más frecuentemente en pacientes con SAF secundario a LES cuando se comparan con pacientes con LES sin SAF; probablemente porque la membrana celular de las células hematológicas presenta una mayor cantidad de fosfolípidos los cuales pueden servir como sustrato para los anticuerpos antifosfolípido<sup>13</sup>.

En relación con los anticuerpos, el tener anti Ro parece proteger contra el desarrollo de SAF<sup>2</sup>. El SAF presenta implicaciones de tipo pronóstico en lo que tiene que ver con la severidad de la enfermedad; presentándose con cuadros más severos de LES<sup>13</sup>.

La alta frecuencia de pacientes con LES con anticuerpos antifosfolípidos positivos y una relativa baja frecuencia de SAF sugiere la presencia patogénica y no patogénica de anticuerpos antifosfolípido. Siendo probablemente patogénico el dependiente de  $\beta$ 2-glicoproteína-I.

Es posible que el síndrome antifosfolípido sea un subtipo de LES y no una enfermedad asociada<sup>9-14</sup>.

Otras causas de trombosis en pacientes con LES son la terapia con corticosteroides, la vasculitis, la hipertensión arterial e hipercolesterolemia.

Los anticuerpos anticardiolipina (ACL) se encuentran más frecuentemente que el anticoagulante lúpico (LAC) (52,6 y 21,8% respectivamente), siendo el LAC más específico para el SAF, mientras que el ACL es más sensible<sup>15</sup>.

Para el tratamiento se utiliza profilaxis con ASA 325mg/día que no ejerce protección contra trombosis venosa profunda, ni embolismo pulmonar en hombres con SAF e hidroxiclороquina en LES y SAF secundario. Y después de la ocurrencia de un evento trombótico se maneja con warfarina para mantener un INR de 2,5 a 3,0 en pacientes hombres o mujeres no embarazadas<sup>16-18</sup>.

El riesgo de trombosis recurrentes es estimado en 0,15 a 0,19 eventos trombóticos por paciente/año después del evento inicial, un riesgo de aproximadamente 30% por año<sup>17</sup>.

## Referencias

- Petri MA. Diagnosis of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 443-470.
- Campos LMA, Kiss MH, D'Amico E.A. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 820-826.
- Iglesias, et al. Lupus en Latinoamérica y el papel de los latinoamericanos. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2001; 8.
- Escobar, et al. Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en enfermedades autoinmunes y sífilis. *Acta Médica Colombiana* 1998; 23.
- Rudnicki RD, Gresham JE, Rothfield NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Reumatol* 1975; 2: 323-330.
- Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *Can Med Assoc J* 2003; 168: 1675-1682.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
- Gezer S. Antiphospholipid Syndrome. *Dis Mon* 2003; 49: 691-742.
- Alarcón-Segovia D, Pérez Vásquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification for the antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-286.
- Asherson. The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in 2004-a review. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 48-54.
- McIntyre, Dawn R. Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Progress lipid research* 2003; 42: 176-237.
- Pierangeli, Harris. Clinical laboratory for the antiphospholipid syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2005; 357: 17-33.

13. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: a prospectiv analysis of 500 consecutive patients. *Medicine* 1989; 68: 353-365.
14. Paran, Fireman. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3: 70-75.
15. Buritica Hermann. Diagnóstico por laboratorio del síndrome de Anticuerpos antifosfolípido. *Rev Col Reumatol* 1999; 6.
16. Parke AL, Síndrome antifosfolípido. In: Weisman MH, Weinblatt ME and Louie JS. Editors. *Tratamientos en Reumatología*. Philadelphia. Marban. 2003; 289-296.
17. Crowter, Wisloff. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research* 2005; 115: 3-8.
18. Crowter M. Anticoagulant therapy for the thrombotic complications of the antiphospholipid antibody syndrome. *Thrombosis Research* 2004; 114: 443-446.

## FE DE ERRATAS

Ofrecemos disculpas por la equivocación cometida en la Revista anterior (vol. 12, No. 4, pág. 370), en el pie de página del artículo “Artritis reactiva después de tratamiento con BCG para cáncer de vejiga”, donde debe leerse:

Juan Camilo Rueda S., estudiante de pregrado, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Bogotá, D.C.

Yomaryz Meyer Zamora M., Residente de Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia.

Hermann González B., Reumatólogo internista, Clínica de Artritis y Reumatología del Centro Médico Imbanaco; profesor de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia.

## CONGRESOS 2006

### CONGRESO EUROPEO DE REUMATOLOGÍA - EULAR

21 al 24 de junio de 2006  
Amsterdam, The Netherlands  
[www.eular.org](http://www.eular.org)

### IV CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

Agosto 3 al 7 de 2006  
San Andrés Isla  
[www.asoreuma.org](http://www.asoreuma.org)

### XIV CONGRESO DE LA LIGA PANAMERICANA DE ASOCIACIONES DE REUMATOLOGÍA - PANLAR

Agosto 19 al 23 de 2006  
Lima - Cusco  
[www.panlarperu.org](http://www.panlarperu.org)

### CONGRESO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA

Noviembre 10 al 15 de 2006  
Washington D.C.  
[www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)