

Síndrome antifosfolípido catastrófico “seronegativo” en pediatría: Caso clínico

“Seronegative” catastrophic antiphospholipid syndrome in pediatrics: Clinical case

Ericksa Vargas-Quevedo^a, Eduardo Ordoñez-Gutiérrez^a, Jorge Enrique Trejo-Gómora^b,
Lénica Anahí Chávez-Aguilar^c, Rubén Peña-Vélez^{a,d}

^aServicio de Medicina Interna Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México

^bServicio de Banco de Sangre. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México

^cServicio de Hematología Pediátrica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México

^dFacultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido el 17 de agosto de 2017; aceptado el 11 de diciembre de 2017

Resumen

Introducción: El síndrome antifosfolípido es una trombofilia adquirida autoinmune, caracterizada por trombosis arteriales y/o venosas. En raras ocasiones este cuadro puede tener una presentación catastrófica, de elevada mortalidad, con presencia de microangiopatía y compromiso de tres o más órganos. **Objetivo:** Describir la presentación clínica y evolución de una paciente pediátrica con síndrome antifosfolípido catastrófico, con forma de inicio seronegativa, cuya respuesta a terapia agresiva fue favorable. **Caso clínico:** Paciente femenina adolescente, que debutó cuadro de una semana de evolución de dolor, incremento del volumen abdominal y edema en extremidades inferiores. Se diagnosticó lupus eritematoso generalizado y se descartó proceso neoplásico. Durante su evolución presentó diversos eventos tromboticos, al inicio con presencia de anticuerpos antifosfolípido negativos, que posteriormente fueron positivos. Cursó con deterioro multisistémico secundario a trombosis multiorgánica, requirió soporte hemodinámico y ventilatorio. Se manejó con heparina de bajo peso molecular, plasmaféresis, anticoagulación, inmunosupresión y bolos de rituximab con excelente respuesta. **Conclusiones:** Consideramos este caso de interés por tratarse de un diagnóstico infrecuente en la edad pediátrica y cuya sospecha, manejo intensivo y oportuno, puede cambiar el pronóstico sombrío y de alta mortalidad de estos pacientes.

Palabras clave:

Síndrome
Antifosfolípido;
Síndrome
Antifosfolípido
Catastrófico;
Lupus Eritematoso
Generalizado

Abstract

Introduction: The antiphospholipid syndrome is an acquired autoimmune thrombophilia, characterized by arterial and/or venous thrombosis. Rarely, this condition can have a catastrophic presentation, with high mortality, and presence of microangiopathy and involvement of three or more organs. **Objective:** To describe the clinical presentation and evolution of a pediatric patient with catastrophic

Keywords:

Antiphospholipid
Syndrome;
Catastrophic
Antiphospholipid
Syndrome; Generalized
Lupus Erythematosus.

Correspondencia:
Dra. Ericksa Vargas-Quevedo
ericka_enfa@yahoo.com.mx

antiphospholipid syndrome, with a seronegative onset form, whose response to aggressive therapy was favorable. **Clinical case:** Adolescent female, with a one-week history of pain, increased abdominal volume and edema in the lower extremities. Generalized lupus erythematosus was diagnosed and the neoplastic process was ruled out. During its evolution, she presented various thrombotic events, initially with the presence of negative antiphospholipid antibodies, which were subsequently positive. The patient presented multisystemic failure secondary to multiorgan thrombosis, required hemodynamic and ventilatory support. It was managed with low molecular weight heparin, plasmapheresis, anticoagulation, immunosuppression and boluses of rituximab with excellent response. **Conclusions:** We consider this case interesting because it is an infrequent diagnosis in the pediatric age and whose suspicion, timely and aggressive intensive management, can change the poor prognosis and high mortality of these patients.

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno trombofílico adquirido, considerado una enfermedad autoinmunitaria multisistémica, en la cual se forman persistentemente auto anticuerpos contra una variedad de fosfolípidos y proteínas transportadoras de los mismos. El cuadro clínico se caracteriza por trombosis arterial y/o venosa, abortos recurrentes (en mujeres en edad reproductiva), así como positividad de anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, y anticuerpo antiB2 glicoproteína 1 (B2GP1)¹. Este síndrome puede ser primario o asociado a otra patología autoinmune, principalmente a lupus eritematoso generalizado, en el cual aparece hasta en un 20-30% de estos pacientes, encontrándose anticuerpos antifosfolípido positivos en el 54% de los pacientes con lupus^{2,3}.

En raras ocasiones este cuadro puede cursar con microangiopatía, y cuando ocurre el compromiso de tres o más órganos se denomina síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC), presentándose con una frecuencia menor al 1% de los SAF y de elevada tasa de mortalidad⁴.

La patogenia de este cuadro no está bien comprendida, pero involucra la presencia de anticuerpos contra distintas proteínas del plasma (β 2 glicoproteína I, prototrombina, anexina y cininógenos de alto y bajo peso molecular) o micropartículas fosfolipídicas en circulación. La unión de estos anticuerpos a su antígeno presente en plaquetas, monocitos, células tumorales o endotelio puede resultar en activación de ellas e inducir un estado procoagulante, mediante la expresión de diferentes moléculas de adhesión y promoviendo la trombosis. Además, estos anticuerpos pueden interferir con diferentes factores de coagulación como factor V y VIII, causando aumento de la producción de trombina⁵. Es desconocido por qué algunos pacientes desarrollan el síndrome clásico y otros el cuadro catastrófico, aunque se han reconocido algunos factores como la cirugía o las infecciones que desencadenan el SAFC⁶.

El objetivo este manuscrito es describir describir la

presentación clínica y evolución de una paciente pediátrica con síndrome antifosfolípido catastrófico, con forma de inicio seronegativa, cuya respuesta a terapia agresiva fue favorable.

Caso clínico

Adolescente de sexo femenino de 12 años de edad, originaria de Morelos, México. Con antecedente de ovario poliquístico, tratada desde los 9 años con antiandrógenos. Sin otros antecedentes médicos de relevancia.

Consultó por cuadro de dolor, incremento del volumen abdominal y edema en extremidades inferiores, de una semana de evolución, motivo por el que se refirió a nuestro hospital por sospecha de neoplasia abdominal.

A su ingreso se encontró en anasarca, con múltiples adenopatías cervicales e inguinales, edema de pared abdominal y ascitis. En la evaluación inicial se encontró elevación del marcador tumoral de ovario CA-125 (1,613 U/ml) (Valor de Referencia [VR]: 35 U/ml). La ecografía pélvica reportó líquido libre en cavidad abdominal, con pérdida morfológica del ovario derecho. En la tomografía computada de tórax, se encontró nódulo solitario de pulmón derecho y derrame pleural bilateral. Se realizó biopsia de ganglio cervical y aspirado de medula ósea, ambas sin evidencia de malignidad, por lo que se descartó actividad tumoral. Las serologías para Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes, virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis C y hepatitis B fueron negativas.

En el abordaje para enfermedad del tejido conectivo, presentó cuatro criterios de acuerdo a *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) 2012, uno clínico: proteinuria (> 500 mg/24 h) y tres inmunológicos: elevación de anticuerpos antinucleares (patrón moteado fino 4+), anti-DNA (659,92 UI/ml) e hipocomplementemia C3 (46,6 mg/dl) (VR: 87-177 mg/dl), C4 (6,3 mg/dl) (VR: 15-45 mg/dl), por lo que se

integró diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, se solicitó determinación de anticuerpos antifosfolípidos, reportados negativos. Se realizó biopsia renal la cual informó nefropatía lúpica clase IV, por lo que se administraron 3 bolos de metilprednisolona (30 mg/kg/dosis) y 1 bolo de ciclofosfamida (750 mg/m²sc), presentó hematuria secundaria, tratada con mesna e hiperhidratación. Continuó tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) y ácido micofenólico (1 g de micofenolato de mofetilo/24 h).

Una semana posterior presentó trombosis en vena subclavia izquierda, la cual se trató con enoxaparina y ácido acetilsalicílico. Subsecuentemente se encontró incremento de dímero D (42,97 µg/ml) (VR: < 0,4 µg/ml) descenso de antitrombina III (26,6%) y de proteína C (59%) además de trombocitopenia por lo que se suspendió enoxaparina e inició anticoagulación con dabigatrán. Se reevaluó SAF; con anticoagulante lúpico positivo moderado, títulos elevados de anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti beta 2-glicoproteína.

A pesar de tratamiento anticoagulante, dos semanas después presentó trombosis del canal de Hunter y crisis convulsivas generalizadas, por lo que se realizó resonancia magnética cerebral, la cual informó eventos isquémicos de arteria cerebral posterior y cerebelosa superior, así como enfermedad de pequeños vasos. El electroencefalograma reportó ondas lentas generalizadas y probables crisis parciales. Se integró diagnóstico de síndrome antifosfolípido catastrófico probable. Por inestabilidad clínica de la paciente no se realizó biopsia para confirmar microangiopatía por estudio histopatológico.

Se realizó la primera sesión de plasmaféresis, posteriormente presentó alteraciones neurológicas (alucinaciones y crisis convulsivas), deterioro ventilatorio secundario a hemorragia pulmonar y tórax restrictivo por ascitis, que requirió de ventilación mecánica durante dieciséis días; se agregó falla renal aguda con disminución de la tasa de filtración glomerular menor a 20 ml/min/1,73 m², además de hipertensión arterial de difícil control, requirió de dosis altas de antihipertensivos (prazosin 6 mg cada 6 h, amlodipino 5 mg cada 12 h, enalapril 10 mg cada 12 h), se colocó catéter Mahurkar y se realizaron tres sesiones de hemofiltración; completó 3 sesiones de plasmaféresis y se administró inmunoglobulina intravenosa a 2 g/kg/dosis, con pobre respuesta clínica, por lo que se inició tratamiento con rituximab a 375 mg/m²SC/dosis semanal. Se logró retiro de ventilación mecánica. Posteriormente cursó con pancreatitis y sangrado de tubo digestivo alto y bajo anemizante, con descenso de hemoglobina hasta 5,4 g/dl, con pérdida del volumen circulante del 26% y gastos transrectales hasta 25 g/kg/día, se atribuyó a etiología multifactorial; se suspendieron los posibles fármacos precipitantes: ácido acetilsalicílico, ácido mi-

cofenólico y dabigatrán. Se realizó colonoscopia que reportó importante proceso inflamatorio y sangrado en capa, la endoscopia refirió pangastropatía erosiva y se inició tratamiento agresivo con dosis altas de omeprazol, sucralfato, mesalazina e infusión de octreótido ajustado a función renal, se descartó infección por *Clostridium difficile* al reportarse toxinas A-B negativas.

Continuó administración de rituximab por tres dosis más, con progresiva mejoría y recuperación del estado neurológico, remisión del sangrado de tubo digestivo, y recuperación de función renal con filtrado glomerular superior a 120 ml/min 1,73 m², se encontró recanalización de los sitios de trombosis y no hubo evidencia de nuevos eventos trombóticos. La paciente fue dada de alta en adecuado estado clínico, continuó con aplicación de rituximab trimestral de acuerdo a protocolo, con bolos mensuales de gammaglobulina y manejo inmunosupresor con micofenolato y prednisona (tabla 1).

Discusión

Se habla de SAF seronegativo cuando hay manifestaciones clínicas, pero los anticuerpos antifosfolípidos son negativos, deben repetirse, ya que pueden positivarse semanas o meses más tarde⁷. La presentación catastrófica generalmente tiene un comienzo agudo y se caracteriza por la afectación de al menos tres órganos o sistemas diferentes en el intervalo de días o semanas. La clínica está normalmente condicionada por una enfermedad microvascular oclusiva agresiva que afecta a riñones, hígado, sistema nervioso central, corazón, pulmón y piel. Debido a que el SAFc presenta una mortalidad del 50% a pesar de tratamiento, es importante reconocer el cuadro en forma precoz y realizar una terapia agresiva e intensiva (Tabla 2)^{6,8,9}.

El inicio temprano de los esteroides y anticoagulación es recomendado en todos los pacientes en quien se ha establecido el diagnóstico definitivo o probable de SAFc¹⁰. Con la anticoagulación se ha demostrado incremento de sobrevida en los pacientes que la reciben (63 vs 22%; p < 0,001)¹¹. Se recomienda el uso de heparina no fraccionada como el anticoagulante de elección, dada su reversibilidad. También se han evaluado los inhibidores directos de la trombina con buenos resultados, y recientemente se ha propuesto al dabigatrán como nueva línea de anticoagulación en trombosis por SAFc^{12,13}. Debido al descenso de antotrombina III en nuestra paciente, se inició dabigatrán, con lo que se evitaron nuevos eventos de trombosis. Se postula que la plasmaféresis, a través de la eliminación de citocinas u otros mediadores, interrumpe la interacción entre los complejos de fosfolípidos-proteína y células endoteliales, por lo que se plantea como te-

Tabla 1. Exámenes de laboratorio realizados al ingreso del paciente, durante el curso del Síndrome antifosfolípido catastrófico y al egreso

Examen	Ingreso	Evolución	Egreso	Valor de referencia
Hemoglobina (g/dl)	8,4	7,4	11	11,5-13,5
Leucocitos (miles/mm ³)	4,66	3,11	7,74	4,5-13,5
Plaquetas (miles/mm ³)	174	90	180	150-350
TP (seg)	10,8	13,5	12,9	12,7-16,1
TPTa (seg)	26	32,1	30,4	33,9-46,1
Antitrombina III (%)	68	73	106,5	
Dimero D (µg/ml)	22	34,2	5,2	
Creatinina (mg/dl)	0,49	2,35	0,39	0,5-1
Albumina (g/dl)	2,1	2	2,8	
C3 (mg/dl)	46,6	52,7	110	87-177
C4 (mg/dl)	6,3	16,7	29	15-45
AC anti DS DNA (UI/mL)	716,6	959,7	323,23	
ANA	Homogeneo difuso 4+	Homogeneo difuso 4+, moteado fino 4+, citoplasma 1	Moteado fino 3+, patrón mitocondrial 2+, homogeneo difuso 3+	
AC anti SM (U)	8,5	9,2	4,482	
AC anti cardiolipinas G (GPL)	10,5	5,5	3,99	
AC anti cardiolipinas M (MPL)	37,7	13,2	7,03	
Beta dos microglobulina (mg/dl)	0,7	3,1	0,7	
Beta 2 glicoproteína IGG (SGU)	4,70	2,1	2,1	
Beta 2 Glicoproteína IGM (SMU)	19,44	8	3,2	

TP: Tiempo de protrombina; TPTa: Tiempo parcial de tromboplastina activada; C3: Componente 3 del complemento; C4: Componente 4 del complemento; AC ANTI DS DNA: anticuerpos anti-ADN de doble cadena; ANA: Anticuerpos antinucleares; AC ANTI SM: Anticuerpo anti-Smith.

rapia potencial en SAFC¹⁰. Un estudio retrospectivo demostró una sobrevida del 78,8% de 18 pacientes tratados con anticoagulación, corticoesteroides y intercambio plasmático, en comparación con 55,4% de 43 pacientes tratados solo con anticoagulación y esteroides ($p < 0,083$)¹⁴.

La administración de inmunoglobulina intravenosa, junto con las estrategias terapéuticas previamente mencionadas, se ha asociado a un descenso en la mortalidad. El efecto que ejerce es inmunomodulador y se favorece principalmente a pacientes con trombocitopenia¹⁰.

Las recomendaciones de la terapia inmunosupresora incluyen a la ciclofosfamida (administrada intravenosa a dosis de 500 mg-750 mg/m²), principalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico, con mejor supervivencia¹⁰. Por el antecedente de cistitis hemorrágica secundaria a ciclofosfamida, en nuestra paciente no se administró nuevamente dicho fármaco.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, el cual se une específicamente a CD20, un antígeno de superficie expresado en linfocitos B. Los meca-

Tabla 2. Criterios del síndrome antifosfolípido catastrófico

1. Evidencia de afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos
2. Aparición de las manifestaciones simultáneamente en menos de una semana
3. Confirmación histológica de obstrucción de pequeños vasos en al menos un órgano o tejido
4. Confirmación en laboratorio de presencia de anticuerpos antifosfolípidos

Se define síndrome antifosfolípido catastrófico si los cuatro criterios están presentes. La evidencia de obstrucción vascular debe confirmarse por técnicas de imagen.

nismos de acción descritos son: citotoxicidad inducida por complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos que actúa a través del reclutamiento de macrófagos, células Natural Killer y linfocitos T citotóxicos y apoptosis inducida directamente por la unión de rituximab a CD20¹⁵. Ha sido reportado como tratamiento exitoso de manifestaciones refractarias del lupus eritematoso generalizado, como nefritis, enferme-

dad neuropsiquiátrica y anemia hemolítica autoinmune¹⁵. Un estudio que incluyó a 20 pacientes con SAFC demostró sobrevida de 80%¹⁶. Dada la refractariedad de los síntomas en nuestra paciente, se decidió inicio de rituximab, con lo que presentó mejoría paulatina, permitiendo retiro de ventilación mecánica asistida, remisión del síndrome orgánico cerebral y del sangrado de tubo digestivo, así como mejoría de la función renal y recuperación hematológica.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que impide la activación de complemento C5, se ha utilizado como último recurso de tratamiento y se reportan casos de éxito en pacientes con fallo a la terapia combinada que incluso han recibido rituximab, no obstante, aún se requieren más estudios para evaluar su efectividad¹⁷.

Conclusión

EL SAFC es una manifestación grave del síndrome antifosfolípido, con una alta mortalidad y presentaciones variadas, que requieren una alta sospecha clínica para hacer el diagnóstico, iniciar una intervención precoz y una sistematización de manejo, intensiva y oportuna, realizada por un grupo multidisciplinario. Existen en la actualidad protocolos establecidos, con

nuevas terapias; que incluyen el uso de agentes biológicos como el rituximab utilizado en nuestra paciente, y se ha descrito más recientemente el empleo de eculizumab, con resultados prometedores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Carbajal L, Vargas E, Reynés JN, et al. Síndrome antifosfolípidos en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004;61(3):205-17.
- Franco JS, Molano-González N, Rodríguez-Jiménez M, et al. The Coexistence of Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus in Colombians. *PLoS ONE*. 2014;9(10)
- Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):299-304.
- Muñoz R, Domínguez JM, Wainstein E. Síndrome Antifosfolípido Catastrófico (SAFC): presentación de un caso clínico. *Rev Med Clin Condes*. 2004;15(4):131-4.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(4):508-12.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the patogénesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(6):335-77
- Nayfe R, Uthman I, Aoun J, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1358-67.
- Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez MA, Villa RA. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Sem Arthritis Rheum* 1992;21(6):275-86.
- Greisman SG, Thayaparan R-S, Godwin TA, Lockshin MD. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus - Association with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med*. 1991;151:389-92.
- Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):218-27.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the 'CAPS Registry'. *J Autoimmun*. 2009;32:240-5.
- Noel N, Dutasta F, Costedoat-Chalumeau N. Safety and efficacy of oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):680-5.
- Rawhya R. El-Shereef, Zein El-Abidin, Rashad AbdelAziz. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2016; 2016:4161439.
- Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2568-76.
- Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(1): 26-30.
- Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1085-90.
- Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010;29:707-16.