



Síndrome antifosfolípido primario en escolar femenino con hipertensión arterial

Jenny A Planchet C ¹ .

Richard Rangel C. ² .

Zuneth González T. ³ .

Daylin Pérez ⁴ .

¹Especialista en Neumología Pediátrica Médico Jefe III y Profesor Asistente de pregrado y postgrado de Pediatría y Puericultura, Hospital Universitario de Caracas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

²Especialista en Pediatría y Puericultura Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela

³Especialista en Pediatría y Puericultura Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela

⁴Especialista en Pediatría y Puericultura Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 09 de Agosto del 2019 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por episodios trombóticos recurrentes y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos en sangre. Se encuentra asociada con otras enfermedades como el Lupus eritematoso sistémico siendo una

entidad muy rara en el 2,8 % de los niños con trombosis. El presente caso trata de escolar femenina de 8 años con enfermedad cerebral vascular e hipertensión arterial (HTA), realizándose estudios de extensión entre ellos pruebas inmunológicas, siendo positivas para anticuerpos antifosfolípidos; las pruebas de función renal evidencian proteinuria, alteración de la función renal siendo signo indirecto de daño glomerular. En los pacientes con SAF y daño renal el 93 % cursan con HTA secundaria a arteriosclerosis, hiperplasia de la íntima, fibrosis arteriolar y microangiopatía trombótica por depósito de anticuerpos antifosfolípidos. Las enfermedades inmunológicas son causa de HTA, es importante sospecharlas durante el estudio a fin de evitar lesiones irreversibles a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos, trombosis

PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN FEMALE SCHOOL WITH ARTERIAL HYPERTENSION

SUMMARY

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by recurrent thrombotic events and the presence of positive antiphospholipid antibodies in the blood. It is associated with other diseases such as systemic lupus erythematosus, being a very rare entity compromising 2.8 % of children with thrombosis. The present case deals with 8-year-old schoolchildren with vascular cerebral disease and arterial hypertension (HT), with extension studies including immunological tests, being positive for antiphospholipid antibodies; Renal function tests show proteinuria, impaired renal function being an indirect sign of glomerular damage. In patients with APS and renal damage, 93 % had AHT secondary to arteriosclerosis, intimal hyperplasia, arteriolar fibrosis, and thrombotic microangiopathy due to deposition of antiphospholipid antibodies. Immunological diseases are the cause of hypertension and it is important to suspect them during the study in order to avoid irreversible long-term damage.

KEY WORDS: Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies thrombosis

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO EN ESCOLAR FEMENINO CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad multisistémica autoinmune caracterizada por la aparición de episodios trombóticos imprescindibles y con gran compromiso vital. El proceso fundamental de su patogenia es la trombosis siendo esta la causante de las distintas manifestaciones clínicas cuando cursan en combinación con la aparición de anticuerpos antifosfolípidos (APL) como anticardiolipina (ACL) y anticoagulante lúpico (AL).⁽¹⁾

En pediatría, actualmente se ha ido incrementado la frecuencia de este síndrome con la aparición de enfermedades del tejido conectivo, entre ellas el lupus eritematoso sistémico (LES). Esta entidad muy rara compromete el 2,8 % de los niños con manifestaciones trombóticas a predominio del sexo femenino y adolescencia.⁽²⁾

Se clasifica en síndrome antifosfolípido primario cuando no se asocia a enfermedad

subyacente y secundario cuando se encuentra relacionado con enfermedades inmunorreumatológicas como la artritis reumatoide y en mayor frecuencia el lupus eritematoso sistémico. La prevalencia de ACL y AL observados en pacientes pediátricos con LES oscila entre 30-70 % y 10-42 % respectivamente. ^(1,2) Su diferencia con el síndrome antifosfolípido del adulto es la ausencia de factores de riesgos para trombosis, la morbilidad relacionada con el embarazo, la frecuencia de infecciones recurrentes promovidas por la aparición de los APL y la diferencia en valores séricos de anticardiolipina y anticoagulante lúpico. ⁽³⁾

No todos los niños con anticuerpos antifosfolípido positivos desarrollan esta enfermedad inmunológica, ya que un 5 % de los mismos pueden tener títulos elevados después de infecciones bacterianas y virales. Se reporta en la literatura casos de niños con infección por el virus de la varicela zoster complicados con púrpura fulminante o fenómenos de tromboembolismos como producto de la presencia de anticuerpos antifosfolípido que promueven la deficiencia de la proteína S, siendo la frecuencia de APL en niños sin ningún trastorno subyacente entre el 3 y el 28 % para ACL y de 3 a 7 % para antibetaglicoproteína ⁽⁴⁾ sin embargo se reporta que no hay diferencias en las características de anticuerpos antifosfolípido en sujetos con desarrollo de eventos trombóticos y en aquellos que permanecen asintomáticos, siendo la presencia de anticuerpos antifosfolípido el desencadenante de la autoinmunidad. ⁽⁴⁾

Fisiopatológicamente se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad, donde los anticuerpos antifosfolípido se unen con varias proteínas blancas como la beta 2 glicoproteína, protrombina, activador plasmático celular, plasmina y trombina ⁽⁵⁾. Y se ha determinado que dichos anticuerpos pueden provocar trombosis por interferir con la activación de la proteína C o activación del factor V inhibiendo la producción de prostaciclina en las células endoteliales, afectando la fibrinólisis, activando células endoteliales y ejerciendo efectos estimulantes sobre la función plaquetaria generando estados protrombóticos. ⁽⁵⁾

Los criterios diagnósticos avalados por la "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)" se caracterizan por episodios trombóticos arteriales y venosos en órganos blancos, abortos recurrentes o gestación interrumpida antes de las 34 semanas por trastornos hipertensivos e insuficiencia placentaria, asociado a títulos de anticuerpos antifosfolípido elevados en dos pruebas con intervalos de 12 semanas de diferencia. Las manifestaciones obstétricas de este síndrome, no son relevantes para la población pediátrica en los criterios diagnósticos. Es importante resaltar que los niños son menos propensos a la trombosis vascular, debido a la poca frecuencia de factores de riesgo trombofílico como la aterosclerosis, el embarazo y el uso de anticonceptivos, por ello es poca la frecuencia de desarrollar este síndrome. En pediatría se define como la combinación de uno o dos episodios trombóticos recurrentes y dos pruebas de anticuerpos antifosfolípido positivas con intervalos de 12 semanas. ⁽⁶⁾

Las manifestaciones renales en el síndrome antifosfolípido pueden deberse a trombosis de la arteria y vena renal, condicionando hipertensión renovascular además puede producirse microangiopatía trombótica en la microvasculatura, dando como consecuencia daño

glomerular y traduciendo clínicamente en síndrome nefrótico o nefrítico con el consecuente daño progresivo de la función renal ameritando tratamiento como diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal a largo plazo. A continuación, se presenta caso de escolar femenino de 8 años con síndrome antifosfolípido primario con hipertensión arterial.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Escolar femenino de 8 años procedente de Caracas, con enfermedad actual desde octubre del 2015 caracterizada por presentar desviación facial hacia el lado derecho, lagofthalmía y epífora derecha, acude a centro privado donde evalúan y evidencian al examen físico cifras de presión arterial superiores al p95 para su edad, concluyéndose diagnóstico de crisis hipertensiva y egresando con tratamiento a base de Nifedipina a 2,5 mg/kg/día y ácido acetilsalicílico 80 mg, se traslada al Hospital Universitario de Caracas e ingresa en el mes de noviembre del mismo año para estudios de extensión.

Dentro de sus antecedentes personales, hábito alimentario caracterizado por alto consumo de alimentos ricos en carbohidratos y lípidos y politraumatismo por accidente automovilístico a los 2 años de edad que ameritó ingreso a terapia intensiva pediátrica en Hospital de Barcelona por traumatismo craneo-encefálico severo con fractura occipital complicado con edema cerebral difuso, traumatismo toraco-abdominal cerrado y fractura de fémur derecho, durante los 19 días de estancia presenta secundariamente falla renal aguda. En sus antecedentes familiares padre y madre con diagnóstico de hipertensión arterial en control.

Al examen físico de ingreso paciente en estables condiciones con cifras de presión arterial por encima del p95 para su edad (P10: 86/48 mmHg P95: 120/78 mmHg), fascies caracterizada por desviación de la mirada hacia el lado derecho, comisura labial y borramiento del surco nasogeniano. Ptosis palpebral derecha. Desde el punto de vista cardiovascular ruidos cardíacos rítmicos regulares sin soplos, pulsos periféricos simétricos y palpables en extremidades, retracción sistólica paraesternal izquierda con ápex no visible, palpable de carácter sostenido en 5 to espacio intercostal con línea media claviclar. Ante los hallazgos descritos se ingresó paciente con los diagnósticos de: hipertensión arterial sistémica en crisis hipertensiva, Cardiopatía hipertensiva y enfermedad vascular cerebral en debut probablemente isquémica.

Durante su estancia recibió tratamiento a base de Nifedipina (2,5 mg/kg/día), atenolol (2,5 mg/kg/día) y se solicitaron estudios de extensión con fines de determinar causa de hipertensión arterial entre ellos: angioresonancia cerebral con signos de enfermedad hipóxica isquémica izquierda, resonancia magnética cerebral con efecto angiográfico de aorta abdominal y angioresonancia de arterias cerebrales con gadolinio la cual evidenció aorta sin estenosis en su trayecto y signos radiológicos de arteritis de vasos renales de mediano calibre. Se solicitó evaluación por cardiología infantil quienes manifestaron hipertrofia leve del ventrículo izquierdo, cardiopatía hipertensiva. Se solicitó evaluación por nefrología quienes ante hipertensión arterial de difícil control ajustan dosis máxima de fármacos antihipertensivos y asocian losartán a 0,7 mg/kg/día, se realizó eco doppler renal con índice de resistencia de

arteria renal que reportó estudio normal, además estudios de gamma-grama renal DSMA a fin de evidenciar cicatrices, sin hallazgos; oftalmológico sin signos de retinopatía hipertensiva. En evaluación por endocrinología pediátrica se solicitó catecolaminas séricas, en orina y tomografía de cuello, tórax y abdomen a fin de descartar tumores secretores de catecolaminas de la cadena simpática y feocromocitomas, realizándose primero previa suspensión de atenolol y encontrándose normal, se solicitó renina y aldosterona previa suspensión de losartán, hormonas tiroideas y paratohormona los cuales reportaron dentro de límites normales para su edad. Estudio tomográfico sin hallazgos positivos de tumores secretores de catecolaminas.

Ante la afectación múltiple de varios órganos en búsqueda de causas inmunológicas, se solicitó evaluación por inmunología y reumatología quienes indicaron realizar AntiDNA, ANCA, AntiCCP, betaglucoпротеína, Anticoagulante lúpico siendo estos negativos. Se solicitaron niveles de Anticardiolipina con valores de IgM: 0.285 mcg/ml D.O (VR: menor a 0.256) e IgG: 0.291 mcg/ml D.O (VR: menor a 0.245) siendo 15 GPL equivalente a 0,282 mcg/ml D.O. Betaglucoпротеína IgM 1.7 U/ml VR: mayor a 1: positivo. Ante los hallazgos clínicos y paraclínicos se asocia el diagnóstico de síndrome anti-fosfolípido primario en estudio. La paciente egresó a los 30 días de hospitalización con tratamiento antihipertensivo a dosis máximas y por haber presentado un evento trombótico reciente, se procedió a repetir las pruebas tres meses después a fin de evitar falsos positivos reportando anticardiolipina (ACC) 19 GPL y betaglucoпротеína IgG positivos, confirmando el diagnóstico e iniciándose tratamiento a base de aspirina a 10 mg/kg/día, la cual cumple hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

En el contexto del caso, se hace referencia a escolar femenino de 8 años con clínica de enfermedad cerebral vascular e hipertensión arterial. Se realizan estudios pertinentes con fines de ubicar causa de trastorno hipertensivo donde se observó positividad en las pruebas inmunológicas de anticuerpos antifosfolípido y ante la asociación con otras enfermedades del tejido conectivo se solicitaron pruebas inmunológicas de extensión (ANA, ANCA, AntiDNA, AntiRho, AntiCCP) que reportaron negativas. Siendo el SAF frecuente en mujeres y manifestándose en todas las edades, sobre todo en personas jóvenes entre 20 y 40 años ⁽⁷⁾ se destaca la importancia de este caso en vista que la paciente presenta un SAF primario a una edad poco habitual.

La hipertensión arterial en pediatría a diferencia del adulto se debe frecuentemente a causas secundarias y dentro de estas se encuentran las causas inmunológicas. En el presente caso se realizó un estudio minucioso a fin de descartar las causas más frecuentes como: trombosis o estenosis de arteria renal, feocromocitomas, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, secuelas de cicatrices renales por antecedente de infecciones urinarias, malformaciones nefrourológicas, coartación de aorta, hiperaldosteronismo e hiper-reninemia. Durante el estudio se descartaron dichas causas. En estancia hospitalaria se solicitan estudios complementarios como pruebas de función renal observándose ligera elevación de azoados (Urea 60 mg/dl y

creatinina 1 mg/dl) con depuración de creatinina en 68 ml/min/1.73m², uroanálisis el cual reporta hematuria microscópica con hematíes crenados, proteinuria 24 horas con 37 mg/m²sc/h significando síndrome nefrítico de etiología inmunológica con daño glomerular a consecuencia de inmunocomplejos antifosfolípido. El daño renal producto de los anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y antibetaglucoproteína se caracteriza clínicamente por hipertensión arterial, trombosis de arterial renal y microangiopatía trombótica, las pruebas de función renal pueden estar normales o alteradas sin embargo puede presentar proteinuria elevada en el uroanálisis. ⁽⁸⁾ En los pacientes con síndrome antifosfolípido primario con daño renal el 93 % cursan con hipertensión arterial secundaria a lesiones caracterizadas por arteriosclerosis, hiperplasia de la íntima y fibrosis arteriolar, siendo la hipertensión arterial de difícil control ^(8,9) observado en el contexto de dicha paciente la cual ameritó la administración de tres fármacos antihipertensivos. La estenosis de la arteria renal se debe al estado protrombótico propio de la patogenia de la enfermedad, además promoviendo la génesis de aterosclerosis, observándose niveles elevados de endotelina-1 la cual actúa como vasoconstrictor. La microangiopatía trombótica ocurre por depósitos de trombina en el glomérulo originando glomerulonefritis asociado además al depósito vascular de inmunocomplejos. ^(8,9) El manejo clínico de ello se fundamenta principalmente en los siguientes fármacos: heparina, aspirina, warfarina y drogas inmunosupresoras, como en el presente caso quien egresó con tratamiento antihipertensivo a base de aspirina a 10 mg/kg/día.

En el caso del daño glomerular por síndrome antifosfolípido, según la literatura reporta la presencia de nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal como entidad ⁽¹⁰⁾ condicionando por ello la aparición de hipertensión arterial como manifestación clínica. El control de la presión arterial es la clave para el tratamiento de la hipertensión arterial secundaria a este síndrome, asociado con el tratamiento anticoagulante a fin de evitar progresión de daño renal futuro que amerite terapia dialítica o trasplante renal. ⁽¹⁰⁾

El 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. Se considera, actualmente, como una de las principales y más frecuentes diátesis protrombóticas. Una variante aguda de este síndrome es el "SAF catastrófico", que ocurre en menos del 1% de todos los pacientes afectados y conduce a microangiopatía trombótica masiva e insuficiencia multiorgánica en más de la mitad de los casos, que puede presentar una evolución fatal. Si bien las trombosis venosas en pediatría no son tan frecuentes como en la población adulta, constituyen un problema que debe ser reconocido, estudiado y tratado. ⁽¹¹⁾

El SAF en los niños difiere de su presentación en el adulto, ante un evento trombótico en un niño debe sospecharse síndrome antifosfolípido. Independientemente de la confirmación de laboratorio, la clínica debe ser el líder para la realización del diagnóstico y el tratamiento oportuno. ⁽¹²⁾

En conclusión, es fundamental un alto índice de sospecha de SAF ante episodios trombóticos

recurrentes en la edad pediátrica, la sospecha junto a exploraciones complementarias nos van a permitir aproximarnos al diagnóstico. Es importante destacar la importancia de la toma de la presión arterial en la consulta de niño sano a fin de diagnosticar HTA o factores de riesgo a padecerla para prevenir complicaciones a largo plazo, siendo en algunos casos en la infancia signos y síntomas de enfermedades inmunológicas con afectación renal. Esta patología no es común, y menos en edad pediátrica sin embargo se debe tener en cuenta ante pacientes con HTA o con enfermedad inmunológica de base ya conocida, de ello la importancia del estudio minucioso por lo poco frecuente de las causas inmunológicas a esta edad, destacándose que el abordaje del estudio de la HTA en niños es algo más complejo de lo que se espera, por lo tanto se recomienda no excluir causas inmunológicas ya que estas pueden manifestarse con HTA.

REFERENCIAS

1. González E. Síndrome antifosfolípido en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(4):361-4.
2. Vanegas A, Betancur J, Barrientos M, Velázquez G, Toro J, Vásquez G. Asociación entre títulos de anticuerpos anticardiolipinas y eventos trombóticos. *Rev.Colomb.Reumatol.* 2011; 18 (2): 88-95.
3. Ustaran A, Alarcón R, Carrasco M, Faugier, Zeron S, Pinto C, Jarquin A, Guarneros M, et al. Antiphospholipid syndrome In Mexican Children. 2012; 14. (2).
4. Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla L, Ranieri P, Lotito A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus* 2012; 10: 296-301
5. Pirangeli S, Pirangeli H. Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento. *Medicina & Laboratorio* 2008; 14.
6. Berkum Y, Gili K. Pediatric Antiphospholipid syndrome. *IMAJ.* 2008; 10.
7. Cuesta C, Torres A, Gallego B, Biot C, Roy S, Castellano M, et al. Síndrome antifosfolípido. Valencia: Sociedad valenciana de reumatología; 2010; p.112.
8. Gigante A, Gasperini M, Cianci R, Biagio B, Giannakakis K, Di Donato D, et al. Antiphospholipid Antibodies and Renal Involvement. *A m J Nephrol* 2009; 30: 405-412.
9. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA: Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2007. 109: 422-430.
10. Krombichler A, Mayer Gert. Renal involvement in autoimmune connective tissues diseases. *BMC medicine.* 2013, 11-25.
11. Micheletti, Blanco L, Cechinni A, et al. Síndrome antifosfolípido en pediatría: a propósito de un caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e412-e415.
12. Moya-Barquín LA y cols. Síndrome antifosfolípido en un paciente de un mes de edad. *Rev Latin Infect Pediatr* 2018; 31 (1): 36-39 Volumen 31, Número 1 · Enero-Marzo 2018 · pp. 36-39