

ARTICULO ORIGINAL

Manifestaciones clínicas “no criterio” del Síndrome Antifosfolipídico. Presentación de una cohorte nacional.

Clinical manifestations “not criteria” of Antiphospholipid Syndrome. Presentation of a national cohort.

Manifestações clínicas “sem critério” da síndrome antifosfolipídica. Apresentação de uma coorte nacional.

Virginia Rodríguez Casa¹

ORCID: 0000-0001-8367-0808

Sandra Consani Fernández²

ORCID: 0000-0002-8607-9121

Emilia Moreira Milanes³

ORCID: 0000-0002-9300-9981

Jorge Facal Castro⁴

ORCID: 0000-0002-3981-6328

^{1,2,4} – Universidad de la República,
Facultad de Medicina, Hospital
Maciel

³ – Universidad de la República,
Facultad de Medicina.

Resumen:

Introducción: El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una afección de origen autoinmune caracterizada por trombosis, pérdidas fetales recurrentes y anticuerpos antifosfolipídicos (aFL). Existen manifestaciones clínicas no contempladas en los criterios clasificatorios, que se denominan manifestaciones no criterio.

Objetivo: Analizar las manifestaciones clínicas del SAF, enfatizando las manifestaciones no criterio y su relación con el perfil de autoanticuerpos en un hospital general de Montevideo, Uruguay.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico definitivo o sospecha de SAF en un servicio de medicina ambulatoria de enfermedades autoinmunes, en el Hospital Maciel, asistidos entre el 2010 y 2019.

Resultados: Se incluyeron 78 pacientes, con edad media de 50,3 ± 14,5 años, 69 (88,5%) correspondió a sexo femenino. Cuarenta y seis (59,0%) pacientes presentaron SAF secundario, de los cuales 28 (35,9%) asociaron LES. La trombosis venosa de miembros inferiores fue la manifestación más frecuente (51,3%). Dieciocho (24,0%) pacientes presentaron trombosis arteriales en forma de accidente cerebrovascular.

Cincuenta y nueve (75,6%) casos presentaron, además de las manifestaciones clasificatorias, alguna de las manifestaciones “no criterio” y éstas se manifestaron de forma aislada en 10 (12,8%) pacientes. Las manifestaciones no clasificatorias más frecuentes fueron artralgias, livedo reticularis, migraña y trombocitopenia. Se observó una asociación significativa entre la presencia de anti-β2GPI con manifestaciones cutáneas y de trombocitopenia con al menos una manifestación trombótica.

Conclusiones: Las manifestaciones “no criterio” del SAF se presentaron en casi 3 de cada 4 casos, frecuencia similar a la observada en otras series. La presencia aislada de manifestaciones “no criterio” podrían hacer sospechar un SAF y en algunos casos, conducir a la solicitud de anticuerpos.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, manifestaciones clínicas “no criterio”, autoanticuerpos.

Abstract:

Introduction: Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune condition characterized by thrombosis, recurrent fetal loss, and antiphospholipid antibodies. There are clinical manifestations not contemplated in the classification criteria, which are called non-criterion manifestations.

Objective: To analyze the clinical manifestations of APS, emphasizing the non-criterion manifestations and their relationship with the autoantibody profile in a general hospital in Montevideo, Uruguay.

Methods: A retrospective analysis of the medical records of patients with a definitive or suspected diagnosis of APS in an outpatient medicine service for autoimmune diseases, at the Maciel Hospital, assisted between 2010 and 2019, was carried out.

Results: 78 patients were included, with a mean age of 50.3 +/- 14.5 years, 69 (88.5%) were female. Forty-six (59.0%) patients presented secondary APS, of which 28 (35.9%) associated SLE. Venous thrombosis of the lower limbs was the most frequent manifestation (51.3%). Eighteen (24.0%) patients presented arterial thrombosis in the form of cerebrovascular accident. Fifty-nine (75.6%) cases presented, in addition to the classification manifestations, some of the "non-criterion" manifestations and these manifested in an isolated way in 10 (12.8%) patients. The most frequent non-classifying manifestations were arthralgia, livedo reticularis, migraine and thrombocytopenia. A significant association was observed between the presence of anti-β2GPI with cutaneous manifestations and thrombocytopenia with at least one thrombotic manifestation.

Conclusions: Non-criterion manifestations of APS occurred in almost 3 out of 4 cases, a frequency similar to that observed in other series. The isolated presence of "non-criterion" manifestations could lead to suspicion of APS and, in some cases, lead to the request for antibodies.

Key words: antiphospholipid syndrome, "non-criterion" clinical manifestations, autoantibodies.

Resumo:

Introdução: A síndrome antifosfolípídica (SAF) é uma doença de origem auto-imune caracterizada por trombose, perdas fetais recorrentes e anticorpos antifosfolípidos (aFL). Existem manifestações clínicas não abrangidas pelos critérios de classificação, que são designadas por manifestações não-critério.

Objetivo: Analisar as manifestações clínicas da SAF, enfatizando as manifestações não-critério e sua relação com o perfil de auto-anticorpos em um hospital geral de Montevideú, Uruguai.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo dos prontuários de pacientes com diagnóstico definitivo ou suspeita de SAF em um serviço ambulatorial de doenças autoimunes do Hospital Maciel, atendidos entre 2010 e 2019.

Resultados: Foram incluídos 78 pacientes, com idade média de 50,3 +/- 14,5 anos, sendo 69 (88,5%) do sexo feminino. Quarenta e seis (59,0%) pacientes apresentavam PFS secundária, dos quais 28 (35,9%) tinham LES associado. A trombose venosa dos membros inferiores foi a manifestação mais frequente (51,3%). Dezoito (24,0%) doentes apresentaram trombose arterial sob a forma de acidente vascular cerebral. Cinquenta e nove (75,6%) casos apresentaram, para além das manifestações classificatórias, algumas das manifestações «não-critério» e estas manifestações foram isoladas em 10 (12,8%) doentes. As manifestações não classificatórias mais frequentes foram artralguas, livedo reticularis, enxaqueca e trombocitopenia. Foi observada uma associação significativa entre a presença de anti-β2GPI com manifestações cutâneas e trombocitopenia com pelo menos uma manifestação trombótica.

Conclusões: As manifestações «não-critério» de SAF ocorreram em quase 3 de cada 4 casos, frequência semelhante à observada noutras séries. A presença isolada de manifestações «não-critério» pode levantar a suspeita de SAF e, nalguns casos, levar à pesquisa de anticorpos.

Palavras-chave: síndrome antifosfolípídica, manifestações clínicas não-critério, auto-anticorpos.

Recibido: 26/09/2021 - **Aceptado:** 23/05/2023

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia. E-mail: vrodriguezuy@gmail.com

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico de etiología desconocida, caracterizado por la presencia de trombosis arterial y/o venosa, pérdida fetal recurrente y anticuerpos antifosfolípidos (aFL): anticuerpo anticardiolipina (AcL), y anti B2 glicoproteína 1 (anti B2GPI) además del inhibidor lúpico (IL). Se presenta con baja frecuencia, predominantemente en mujeres con una relación de 3 a 1 respecto al sexo masculino. La edad de inicio es entre los 15-50 años (85% de los casos).^(1,2)

El SAF es la trombofilia adquirida más frecuente.⁽³⁾ Puede ser primario o secundario, es decir asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)⁽⁴⁾. La asociación más frecuente es con el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La trombosis venosa profunda (TVP) es la manifestación clínica más frecuente (el SAF provoca del 10 al 15 % de todos los episodios de TVP con o sin embolia pulmonar). También es responsable de un tercio de los accidentes cerebrovasculares nuevos en pacientes menores de 50 años. Es responsable de hasta 10 a 15 % de los casos de pérdidas fetales recurrentes.⁽¹⁾

De acuerdo a la clasificación vigente de Sydney 2006, para el diagnóstico se requiere por lo menos un criterio clínico, dado por trombosis y/o morbilidad obstétrica, y un criterio de laboratorio, dado por la presencia de aFL persistentemente positivos en 2 determinaciones separadas por al menos 12 semanas.⁽²⁾

En un estudio caso control, se ha demostrado la relación entre la presencia de aFL, en particular el IL, como factor de riesgo mayor para los eventos trombóticos arteriales en mujeres jóvenes, así como la asociación de factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, que aumenta el riesgo para eventos isquémicos.⁽⁴⁾

Los autoanticuerpos asociados con SAF están dirigidos contra una serie de proteínas plasmáticas y proteínas expresadas en la superficie de las células endoteliales y las plaquetas. La expresión y la secreción de varias moléculas son la base para posibles mecanismos por los cuales los aFL pueden desarrollar eventos trombóticos en pacientes con SAF⁽⁵⁾. Se describen trastornos que generan una alteración en la inmunidad tanto humoral como celular. Se ha descrito déficit del complemento, asplenia funcional, alteraciones del sistema fagocítico, así como déficit en la actividad de los linfocitos T citotóxicos y alteración en la función de las células T supresoras como parte del proceso de la enfermedad.⁽⁶⁾

Los aFL son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas (IgG, M y ocasionalmente A) que interfieren en los procesos de la hemostasia dando lugar a un estado procoagulante y proinflamatorio que incrementa el riesgo de trombosis arteriales, venosas y de pequeño vaso. En la mayoría de los casos, la presencia de estos autoanticuerpos requiere de un desencadenante o un factor de riesgo añadido, como por ejemplo las infecciones ("hipótesis del second hit o de los dos hits") para dar lugar a las complicaciones trombóticas⁽¹⁾.

La positividad para los aFL es una condición necesaria pero no suficiente para inducir las manifestaciones clínicas del SAF⁽¹⁾.

Dichas manifestaciones pueden ser variadas y cualquier órgano o tejido puede ser potencialmente afectado. Algunas manifestaciones del SAF no están incluidas en la clasificación de Sydney 2006. A este grupo de manifestaciones se las denomina de forma genérica "no criterio". Dentro de estas se citan: compromiso valvular cardíaco, migraña, livedo reticularis, trombocitopenia, microangiopatía renal y manifestaciones neuropsiquiátricas.⁽¹⁾

Las manifestaciones cutáneas "no criterio" descritas son livedo reticularis, úlceras necróticas, lesiones pseudo vasculíticas, gangrena digital y hemorragias en astilla, entre otras.

En un estudio de 200 pacientes con SAF se detectaron 49 % de manifestaciones cutáneas y fueron síntoma de presentación en el 30% de los casos, con alta frecuencia de livedo reticularis seguida de úlceras necróticas⁽⁷⁾. La livedo reticularis (LR) es por lejos la manifestación cutánea más frecuente, reportándose hasta en el 25 % en algunas series⁽⁷⁾. Consiste en círculos regulares continuos (livedo reticularis) o círculos irregulares abiertos (livedo racemosa). Es persistente, no reversible con recalentamiento, puede abarcar tronco, miembros superiores e inferiores. La LR es más frecuente en los casos de SAF secundarios a LES y se asocia fuertemente a la presencia de aFL⁽⁸⁾. La forma racemosa es un predictor de trombosis multisistémica en el SAF y se asocia con eventos arteriales que incluyen accidentes cerebrovasculares, trombosis arterial, anomalías cardíacas, fenómeno de Raynaud y migraña. El síndrome de Sneddon es una rara condición, severa, que establece la asociación entre livedo reticularis y accidente cerebrovascular isquémico a edades tempranas y frecuentemente en el sexo femenino⁽⁸⁾. La LR y sobre todo la racemosa deberían ser particularmente monitoreadas en pacientes con presencia de aFL⁽⁹⁾.

En relación con las manifestaciones cardíacas “no criterio”, existen reportes de compromiso miocárdico e isquemia evidenciable con coronarias normales, sugiriendo enfermedad microvascular ⁽¹⁰⁾.

La enfermedad valvular en el SAF ocurre en forma de lesiones valvulares como engrosamiento, vegetaciones y/o disfunción valvular en ausencia de fiebre reumática o endocarditis infecciosa ⁽¹⁰⁾. Las lesiones cardíacas típicas son el engrosamiento valvular mayor de 3mm localizado en el sector proximal y medio, y la presencia de nódulos irregulares en la válvula mitral y aórtica ⁽¹⁰⁾. Aunque el rol de los aFL en las lesiones cardíacas no ha sido probado, existen dos revisiones sistemáticas que asocian la presencia de los mismos con lesiones valvulares ^(10, 11).

La evidencia crece además a favor de la asociación entre HAP (Hipertensión Arterial Pulmonar) y la presencia de aFL. Hay varios mecanismos propuestos a favor de la misma que incluyen: trombosis de pequeño y gran vaso, efectos proinflamatorios de los aFL, enfermedad valvular, tromboembolismo pulmonar crónico y disfunción endotelial. ⁽¹²⁾

Las manifestaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) “no criterio” son múltiples, se presentan a una edad promedio de 30 años y es responsable de una elevada morbimortalidad ⁽¹³⁾. La variabilidad en su presentación clínica no puede explicarse sólo por el mecanismo trombótico. Se ha revelado que el endotelio cerebral es activado por los aFL, promoviendo así una actividad procoagulante, aunque de igual modo se pueden unir a las células gliales, a la mielina y neuronas, desregulando sus funciones y teniendo un efecto directo sobre las mismas.

El estado protrombótico asociado a aFL es responsable de cambios en la microcirculación, siendo esta también la causa de manifestaciones neuropsiquiátricas descritas en el SAF. ⁽¹³⁾

En el Euro Phospholipid Project Group study, dentro de las manifestaciones neurológicas, el 19.8 % se presentaron como accidente cerebrovascular y el 11.1% como accidente isquémico transitorio ⁽¹⁾.

Sin embargo, la cefalea migrañosa, se observó como la manifestación neurológica “no criterio” más frecuente, con una prevalencia de hasta 30% según la literatura ⁽¹⁾.

El corea es descrito como una rara complicación del SAF y constituye el trastorno del movimiento más frecuente asociado, con una prevalencia de 1.3% ⁽¹⁾.

Otras manifestaciones neurológicas “no criterio” son la epilepsia, la mielitis transversa y los síndromes esclerosis múltiple “like”. La mielitis transversa presenta una prevalencia del 0 al 4 %14. Varios estudios demuestran asociación entre ésta y la presencia de aFL en pacientes con LES ^(14,15).

También se han descrito manifestaciones neuropsiquiátricas como demencia, deterioro cognitivo y psicosis. Cervera y col ⁽¹⁾, reportaron una prevalencia de 2.5 % de demencia en pacientes con SAF. En un estudio de 60 pacientes con SAF, se evidenció mayor frecuencia de deterioro cognitivo. Además, los casos con LR y lesiones desmielinizantes presentaron un riesgo incrementado de éste. Del mismo modo, se demostró mayor frecuencia de deterioro cognitivo en aquellos pacientes con altos niveles de aFL comparado con los que presentaban niveles moderados ⁽¹⁶⁾.

Las alteraciones hematológicas no trombóticas asociadas al SAF, son la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune. La trombocitopenia es una de las manifestaciones más frecuentes con una prevalencia entre el 16 y 53 % de los casos de SAF ⁽¹⁷⁾. La asociación de trombocitopenia inmune y presencia de aFL aumenta el riesgo de trombosis y puede ser el debut de un SAF y/o LES ⁽¹⁸⁾.

El Euro-phospholipid cohort, reportó la presencia de anemia hemolítica autoinmune (AHA) en un 9.7 %.1 Una revisión y un metanálisis recientes, estudiaron la relación entre aFL y AHA, y observaron una alta prevalencia en los pacientes con LES y SAF, aunque con una menor prevalencia en LES sin aFL y baja en los casos de SAF primario. ⁽¹⁹⁾

Uno de los hallazgos más importantes es la microangiopatía trombótica, definida por la presencia de trombosis en arteriolas y capilares, comúnmente asociada con trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal. ⁽²⁰⁾

La presentación clínica incluye hipertensión, enfermedad renal crónica, proteinuria y hematuria. ⁽²⁰⁾

Estas manifestaciones clínicas que hemos recorrido, no clasificatorias, sugieren el diagnóstico de SAF y por tanto motivan el abordaje en vistas a esclarecer su rol en el diagnóstico y tratamiento. En nuestro país, no hay estudios epidemiológicos vinculados a las manifestaciones no clasificatorias del SAF, por otro lado, si existen estudios de SAF obstétrico ^(21, 22)

El objetivo del presente estudio es analizar las manifestaciones clínicas del SAF, enfatizando en las manifestaciones “no criterio” y su relación con el perfil inmunológico, en una población de pacientes con SAF asistidos en un servicio ambulatorio de enfermedades autoinmunes.

Metodología

Se realizó un estudio observacional de una cohorte histórica de pacientes con SAF. Se incluyeron todos los casos de la consulta ambulatoria del servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas entre el 2010 y el 2019 con diagnóstico definitivo o sospecha de SAF. No hubo criterios de exclusión.

Se analizaron las siguientes variables: demográficas (sexo, edad, etnia autorreportada); diagnóstico definitivo de SAF según los criterios de Sidney 2006⁽²⁾, definido como los que presentan al menos un criterio clínico y un criterio serológico presente en dos determinaciones.

Se definieron las manifestaciones clasificatorias clínicas (trombóticas y antecedentes de morbilidad obstétrica) y de laboratorio según los criterios de Sidney 2006.⁽²²⁾

Dentro de las complicaciones trombóticas se incluyeron las venosas y arteriales, con confirmación por estudio de imagen, dependiendo de su tipo y topografía.

La morbilidad obstétrica se definió como:

- Pérdida fetal tardía: mayor o igual a 1 muerte fetal inexplicada ≥ 10 semanas de gestación, con morfología normal por ecografía prenatal o examen directo postnatal. ⁽²²⁾
- Pérdida recurrente del embarazo: mayor o igual a 3 pérdidas de embarazos $< a 10$ semanas de gestación, consecutivas, no explicadas por causas anatómicas, hormonales o alteraciones cromosómicas maternas o paternas. ⁽²³⁾
- Parto pretérmino: mayor o igual a 1 parto pretérmino antes de las 34 semanas, con recién nacido morfológicamente normal, secundario a preeclampsia severa, eclampsia o características consistentes con insuficiencia placentaria. ⁽²³⁾

De las variables de laboratorio se incluyeron los aFL en un mínimo de 2 determinaciones:

- IL en plasma, a través de la prolongación de pruebas de coagulación dependiente de fosfolípidos, detectado de acuerdo a la guía de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis. ⁽²⁾
- AcL tipo IgG o IgM presente en plasma o suero, a títulos medios (20 - 39 y > 40) o altos (≥ 40 GPL o MPL, o $>$ al percentil 99), medidos por ELISA estandarizado. ⁽²⁾
- $\beta 2$ GPI tipo IgG o IgM presente en plasma o suero (títulos $>$ percentil 99), medidos por ELISA estandarizado. ⁽²⁾

La variable triple positividad, definida como la positividad para los tres aFL, se registró como variable dicotómica.

Se consignaron las manifestaciones “no criterio” también como variables dicotómicas, a saber:

- Cutáneas: LR, necrosis cutánea, úlceras isquémicas.
- Osteoarticulares: artralgas.
- Cardiopulmonares: insuficiencia o estenosis valvular, miocardiopatía, vegetaciones, disfunción valvular, engrosamiento valvular e hipertensión pulmonar.
- Renales: microangiopatía renal.
- Neurológicas: convulsiones, mielitis transversa, epilepsia, neuritis óptica, migraña, corea, deterioro cognitivo (se define por DSM V como cualquier alteración comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos como la atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social).
- Hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia ($< 4 \times 10^9/L$) y trombocitopenia (70-120 $\times 10^9$).

Se definieron pacientes con sospecha diagnóstica de SAF aquellos que no cumplían con los criterios diagnósticos definitorios del mismo, pero reunían las siguientes características:

- 1) clínicas: trombosis no provocadas arteriales o venosas en sujetos menores de 50 años y/o presencia de manifestaciones clínicas no clasificatorias, y/o morbilidad obstétrica de acuerdo a los criterios clasificatorios establecidos
- 2) serológicas: presencia de una sola determinación positiva de aFL.

Los tipos de SAF se definieron en primario o secundario asociado a EAS.

Se verificó normalidad mediante test de Kolmogorov Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desvío estándar y las variables cualitativas en frecuencia absoluta y frecuencia relativa porcentual.

Se valoró asociación mediante test de chi cuadrado o test exacto de Fisher, cuando los valores esperados fueron menores de 5. Se consideró un error alfa de 0.05. El procesamiento de los datos se realizó mediante el software estadístico SPSS 22.0 (SPSS Inc.; IBM)

Se preservó la confidencialidad de los datos personales de los participantes, siendo estos manejados solamente por parte de los investigadores respetando en todo momento el uso de los datos sólo para fines estadísticos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Maciel.

Resultados

Se estudiaron 78 pacientes. En la tabla 1 se presentan las características epidemiológicas de la población, el diagnóstico de SAF primario y secundario.

El LES fue la enfermedad más frecuentemente asociada con SAF secundario, con 28 (35.9%) pacientes. Las otras asociaciones que siguen en frecuencia fueron artritis reumatoidea con 4 (5.1%) casos, enfermedad mixta del tejido conectivo y esclerosis sistémica con 2 (2.6%) casos cada una.

Manifestación	Población general
n=78	
Edad (años)	50,3 ± 14,5
Sexo femenino	69 (88,5%)
Raza Blanca	62(79,5%)
Malayo -Pardo	2 (2,6%)
Afro descendientes	1 (1,3%)
SAF definitivo	45 (57,7%)
Sospecha de SAF	24 (30,8%)
SAF secundario	46 (59,0%)
SAF primario	32 (41,0%)

Tabla 1: Características de la población general.
Abreviaturas: SAF- síndrome antifosfolipídico

En la tabla 2 se presentan las manifestaciones clínicas clasificatorias. Los principales eventos trombóticos fueron las trombosis venosas en 39 casos (51.3%). Las manifestaciones arteriales fueron 27 casos y las obstétricas 30 casos.

Manifestación Clasificadoras Venosas	
Trombosis Venosas	39 (51,3%)
Trombosis venosa profunda miembros inferiores	30 (41,3%)
Trombosis venosa Superficial	14 (18,7%)
Tromboembolismo Pulmonar	11 (14,7%)
Trombosis venosa Cerebral	3 (4,0%)
Budd Chiari	2 (2,7%)
Trombosis venosa profunda miembros superiores	0
Manifestación Clasificadoras Arteriales	
Stroke	18 (24,0%)
Accidente isquémico transitorio	6 (8,0%)
Infarto agudo de miocardio	5 (6,7%)
Trombosis arterial miembros inferiores	3 (4,5%)
Trombosis arterial miembros superiores	2 (2,7%)
Trombosis Mesentérica	2 (2,7%)
Tombo Transmural	1 (1,5%)
Todas las Trombosis	54 (69,2%)
Manifestación Clasificadoras Obstétricas	
Muerte Fetal	12 (16,7%)
Restricción Crecimiento IntraUterino	11 (14,1%)
Preeclampsia	5 (7,9%)
Eclampsia	2 (3,2%)

Tabla 2: Manifestaciones clínicas clasificatorias

Cincuenta y nueve pacientes (75.6%) presentaron manifestaciones “no criterio” además de las clasificatorias, mientras que 10 (12.8%) presentaron manifestaciones “no criterio” de forma aislada.

En la tabla 3 se presentan las manifestaciones clínicas “no criterio” encontradas en la población analizada.

Osteoarticulares	48 (61,5%)
Hematológicas	21 (27,3%)
Cutáneas	20 (25,6%)
Neurológicas	9 (11,5%)
Cardiopulmonares	6 (8,7%)
Renales	3 (3,8%)

Tabla 3: Manifestaciones clínicas “no criterio”

Dentro de las manifestaciones cutáneas “no criterio” se encontraron: LR en 19 pacientes (25.0%), y úlceras isquémicas y necrosis cutáneas en 1 paciente (1.3%) cada una.

En cuanto a las manifestaciones cardiopulmonares “no criterio”, se halló HAP e insuficiencia valvular en 2 pacientes (2.6 %) cada manifestación y miocardiopatía y estenosis valvular en 1 paciente (1.3 %) cada una.

En la esfera neurológica “no criterio”, 6 pacientes (7.7%) presentaron migraña, seguido por deterioro cognitivo en 4 (5.1%) y demencia, epilepsia y neuritis óptica en 1 paciente (1.3%) cada uno. No se presentaron casos de mielitis ni corea.

Entre las manifestaciones hematológicas “no criterio”, la trombocitopenia fue la más frecuente en 18 pacientes (23.4%), seguida de leucopenia en 3 pacientes (3.9 %). La trombocitopenia se presentó en el 10.0 % en los SAF primarios y en el 44.8 % en los SAF secundarios a LES No se encontró en la casuística pacientes con anemia hemolítica.

Cuarenta y ocho (61.5%) pacientes se presentaron con artralgias como única manifestación osteoarticular y 3 (3.8%) con microangiopatía renal.

La presencia de al menos un evento trombótico presentó asociación con el IL (p 0.005), el IgM (p 0.009), AcL IgG medio alto (p 0.021), anti B2GP1 IgG (p 0.023) y con triple positividad de anticuerpos (p 0.001).

La trombosis venosa presentó asociación significativa con el IL (p 0.006) y la triple positividad de anticuerpos (p 0.008). Las TVP de miembros inferiores, mostraron asociación con AcL IgM (p 0.007), con IL (p 0.047) y con triple positividad de anticuerpos (p 0.001). El tromboembolismo pulmonar (TEP) se asoció en forma significativa con la triple positividad de anticuerpos (p 0.041). Con respecto a las trombosis arteriales, se observó asociación entre infarto agudo de miocardio y anti B2GP1 IgG (p 0.056).

En cuanto a la manifestaciones “no criterio”, hubo asociación estadística entre compromiso cutáneo y anti B2GP1 IgM (p 0.024), particularmente entre LR y B2GP1 IgM (p 0.010).

En referencia al resto de las manifestaciones no clasificatorias, la trombocitopenia presentó asociación significativa con al menos un evento trombótico (p 0.007).

La trombocitopenia fue más frecuente en el grupo de SAF secundario a LES en comparación al grupo de SAF primario, con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.003).

Discusión

El SAF ha sido un tema de investigación continua a lo largo del tiempo. En ese sentido, dada las dificultades y controversias en los criterios clasificatorios, es difícil homogeneizar las poblaciones para su investigación.

En este trabajo, más de la mitad de los casos fueron SAF secundarios, siendo él LES la enfermedad asociada con mayor frecuencia. Las manifestaciones trombóticas fueron las más frecuentes, dentro de estas la TVP de miembros inferiores, seguidas del infarto cerebrovascular e infarto agudo de miocardio.

Las complicaciones obstétricas por orden fueron muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y eclampsia.

Las manifestaciones “no criterio” se presentaron en forma aislada en el presente estudio en 12.8 % de los casos. En un estudio colombiano de 100 pacientes los autores concluyeron que un alto porcentaje de pacientes portadores de SAF presentaron manifestaciones no incluidas en los criterios clasificatorios, con frecuencia similar a la descrita en el presente estudio. ⁽²⁴⁾

En la población analizada, las manifestaciones “no criterio” más observadas fueron las artralgias, LR, trombocitopenia y migraña. Estos hallazgos son similares a los hallados en una revisión colombiana de 40 artículos que encontraron la trombocitopenia como manifestación hematológica predominante y entre las manifestaciones neurológicas: migraña, epilepsia, demencia, además de otras graves como corea y mielitis. ⁽²⁴⁾

Las artralgias fueron el hallazgo más prevalente dentro de las manifestaciones “no criterio”, posiblemente vinculado al contexto de enfermedad autoinmune sistémica.

La LR es uno de los signos frecuentes del SAF. En esta cohorte fue hallada en casi la cuarta parte de los casos, similar al estudio del grupo francés de 200 pacientes ⁽⁷⁾. Es conocida su relación con determinados perfiles inmunológicos y en particular la asociación con la presencia de AcL. En una cohorte colombiana de 32 pacientes se demostró asociación para AcL tipo IgG y manifestaciones cutáneas ⁽²⁵⁾. La LR se ha correlacionado retrospectivamente con AcL y trombosis arterial, pero no con anti B2GP1, trombosis venosa o morbilidad del embarazo. Sin embargo, en el estudio realizado se encontró una asociación significativa entre LR y la presencia de anti B2GP1, así como también una asociación significativa entre manifestaciones cutáneas en general con anti B2GP1 ⁽²⁶⁾.

La trombocitopenia es la manifestación hematológica “no criterio” más frecuente en la población estudiada, en casi la cuarta parte de los casos, coincidiendo con la literatura internacional. La frecuencia en el grupo de SAF secundario a LES fue 44.8 %, mientras que en el grupo de SAF primario fue 10% (p 0.003). Este hallazgo es consistente entre los diferentes estudios, tal como en la cohorte multinacional dirigida por el grupo APS ACTION (AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking), donde se documentó trombocitopenia hasta un 20 a 40 % de los pacientes con LES. La incidencia de trombocitopenia en los SAF secundario a LES es alta sobre todo en aquellos pacientes con títulos altos de de AcL e IL, especialmente con la positividad de este último ⁽²⁷⁾.

En el presente estudio se observó una asociación estadísticamente significativa entre trombocitopenia y al menos un evento trombótico. En un estudio de 138 pacientes con aFL positivos y trombocitopenia, pero sin criterios clínicos clasificatorios los autores encontraron

un alto riesgo para el desarrollo de futuras trombosis en comparación con los pacientes que presentaban recuento de plaquetas normales. ⁽²⁸⁾

En las distintas series se observó además asociaciones significativas entre trombocitopenia y engrosamiento de válvulas cardíacas, epilepsia, corea, artritis, LR y úlceras de piel. Por este motivo, la trombocitopenia podría considerarse un eventual factor de riesgo para el desarrollo de otras manifestaciones asociadas al SAF como las cardíacas, neurológicas y cutáneas, que no fueron encontradas en la serie actual. ⁽²⁸⁾

La frecuencia de trombocitopenia hallada y la referida en la literatura, permite sugerir que podría reconsiderarse su inclusión como criterio clasificatorio.

La cefalea fue la manifestación neurológica más frecuente. Es un síntoma prevalente en los pacientes con SAF como se demostró en la cohorte europea de 1000 pacientes. ⁽¹⁾ Sin embargo, la asociación de cefalea y SAF es controversial, con resultados muy variados según las diferentes series. La dificultad en demostrar si hay una verdadera asociación radica en la alta prevalencia de cefalea en la población general y la relativa baja frecuencia de aFL positivos en la misma. ⁽¹⁾

La asociación de migrañas y SAF puede ser un predictor de isquemia arterial a forma de accidente cerebrovascular. Una revisión de 162 pacientes con accidente cerebrovascular identificó 10 pacientes con aFL positivos de los cuales 6 habían experimentado una larga historia de migraña. ⁽²⁹⁾

El deterioro cognitivo y la demencia se reportaron en segundo lugar, pero con menor frecuencia que en la literatura internacional. En reiterados estudios de pacientes con y sin LES, se ha demostrado una relación entre deterioro cognitivo y presencia de AcL. La prevalencia global de deterioro cognitivo puede alcanzar el 42% entre los pacientes con criterios clasificatorios de SAF ⁽³⁰⁾.

Los 3 casos de microangiopatía renal fueron hallazgos de biopsias renales en el contexto de nefropatía lúpica, sin una pesquisa dirigida al SAF. El compromiso renal es una complicación bien conocida tanto en el SAF primario como secundario asociado a LES. Sin embargo, es aún incierto si solo las presencias de los aFL están implicados en el desarrollo de la microangiopatía renal o si existen otros factores que sean responsables del proceso inflamatorio - trombótico ⁽³¹⁾

Dada la prevalencia de manifestaciones “no criterio” aisladas descritas en este estudio y en las distintas series revisadas, se concluye que es importante considerarlas para el planteo diagnóstico, así como para la solicitud de pruebas de laboratorio confirmatorias y la toma de decisiones terapéuticas ⁽³²⁾

En la actualidad se encuentran en revisión la inclusión de algunas manifestaciones en los nuevos criterios de clasificación del SAF ⁽³³⁾.

El presente trabajo tiene limitaciones, como el sesgo de información por el diseño retrospectivo. Por ejemplo, no se realizó el estudio sistemático con ecocardiograma transtorácico en búsqueda de engrosamiento valvular, que fue un hallazgo frecuente en otras cohortes. En segundo lugar, la falta de estandarización internacional en los resultados de laboratorio pudo influir en la interpretación de los resultados. La técnica de ELISA es la técnica gold standard para la determinación de anticuerpos que permite que los resultados a lo largo de la duración del estudio sean comparables. La automatización de la técnica en los últimos años contribuyó a disminuir la variabilidad entre los laboratorios. En tercer lugar, el tamaño pequeño de la muestra probablemente pudo contribuir a que manifestaciones muy poco frecuentes no hayan sido encontradas, si bien el estudio se realizó en una población asistida en una policlínica de referencia a nivel nacional. En cuarto lugar, la asociación entre LR y la variedad IgM de la beta2 glicoproteína una, sin una asociación específica con los títulos podría sobreestimar la asociación observada. Finalmente, en el trabajo se incluyeron pacientes con sospecha de SAF, lo cual podría sobreestimar la frecuencia de los eventos observados.

Dentro de las fortalezas se destaca que en Uruguay no se dispone de estudios similares, por lo que el presente constituye un punto de partida para investigaciones futuras.

Conclusiones

Las manifestaciones “no criterio” del SAF se presentaron con una frecuencia similar a series internacionales. Han adquirido importancia en los últimos años, lo que permite sugerir su posible inclusión dentro de los criterios clasificatorios. Sin perjuicio de lo anterior, es importante que el clínico observe estas manifestaciones y tenga presente esta asociación en el razonamiento

diagnóstico. Existe una importante asociación entre algunos fenotipos clínicos y ciertos perfiles serológicos que podrán ser el inicio de nuevas investigaciones.

Bibliografía

- 1- Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta M A, Shoenfeld Y, Camps M T, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187.
- 2- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- 3- Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol.* 1986 Jun;13(3):486-9.
- 4- Urbanus R, Siegerink B, Roest M, Rosendaal, G de Groot P, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neural.* 2009 ;8(11):998-1005.
- 5- Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017 Mar;151 Suppl 1:S43-S47. doi: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X
- 6- Gaudio J, Botta C, Graña D, Silveira G, Gonni M. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y tuberculosis: una mala asociación[Internet]. *Rev Urug Med Int.* 2017 [consultado 01/12/2022]; 2(1):18-22. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/73>
- 7- Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier FI, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1785-93. doi: 10.1002/art.21041.
- 8- Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (I): catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011 Feb;20(2):165-73. doi: 10.1177/0961203310395051.
- 9- Da Rosa, G.P., Sousa-Pinto, B., Ferreira, E. et al. The presence of non-criteria manifestations negatively affects the prognosis of seronegative antiphospholipid syndrome patients: a multicenter study. *Arthritis Res Ther* 24, 9 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02702-9>.
- 10- Mattos P, Santiago MB. Association of antiphospholipid antibodies with valvulopathy in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2011 Feb;30(2):165-71. doi: 10.1007/s10067-010-1662-5.
- 11- Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation.* 2011 Jul 12;124(2):215-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028522.
- 12- Zuily S, Wahl D. Pulmonary hypertension in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Jan;17(1):478. doi: 10.1007/s11926-014-0478-8.
- 13- Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol.* 2018 Nov 26; 9:1001. doi: 10.3389/fneur.2018.01001.
- 14- D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, Sanna G, Allanson J, Taylor J, et al. Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):280-5.
- 15- Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000 Feb;59(2):120-4. doi: 10.1136/ard.59.2.120.
- 16- Asif S, Bali A, Dang AK, Gonzalez DA, Kumar R. Neurological and Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid-Antibody Syndrome (APS). *Cureus.* 2022 Jun 16;14(6): e26022. doi: 10.7759/cureus.26022.
- 17- Krause I, Blank M, Fraser A, Lorber M, Stojanovich L, Rovinsky J, et al. The association of thrombocytopenia with systemic manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology.* 2005;210(10):749-54. doi: 10.1016/j.imbio.2005.10.005.
- 18- Reina Ávila MF, Saza Mejía LM, Guarnizo Zuccardi PR, Rengifo L, Garcés Sterling SP. Manifestaciones relacionadas con alteraciones en la coagulación en lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil. Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol.* 2020 ;27 :190-201. doi: 10.1016/j.rcreu.2019.01.002.

- 19- Ames PRJ, Merashli M, Bucci T, Pastori D, Pignatelli P, Arcaro A, et al. Antiphospholipid Antibodies and Autoimmune Haemolytic Anaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 9;21(11):4120. doi: 10.3390/ijms21114120.
- 20- Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JP, Amigo MC. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 2018 May 17; 9:1008. doi: 10.3389/fimmu.2018.01008.
- 21- Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2014 May;10(5):279-89. doi: 10.1038/nrneph.2014.38.
- 22- Otero AM, Pons E, Pou R, Storch E, De Lisa E, Servini I, et al. Dificultades y controversias en el diagnóstico biológico de los síndromes antifosfolípidicos del embarazo. *Rev Med Urug.* 2006; 22: 122-127.
- 23- Leal D, Zubiaurre V, Danza A, Stevenazzi M. Síndrome antifosfolípido obstétrico. *Rev Urug Med Int.* 2021; 6(2): 36-46. doi: 10.26445/06.02.5.
- 24- Cáliz Cáliz R, Díaz del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora MA, Santamaría Ortiz A, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario: diagnóstico, evaluación y tratamiento. *Reumatol Clin.* 2020;16(2):71-86. doi: 10.1016/j.reuma.2018.11.003
- 25- Mesa M, Saldarriaga C, Aguilar C, Builes C. Antiphospholipid syndrome: description of a cohort from Colombia and evaluation of thrombosis risk factors. *Rev Colomb.*2012; 19(44):208-217.
- 26- Osio LF, Tobón GJ, Posada G, Toro CE, Cañas CA. Síndrome antifosfolípido: descripción de una cohorte de 32 pacientes del suroccidente colombiano. *Rev Colomb Reumatol.* 2010; 17(3): 172-177. doi: 10.1016/S0121-8123(10)70076-1.
- 27- Iuliano A, Galeazzi M, Sebastiani GD. Antiphospholipid syndrome's genetic and epigenetic aspects. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep;18(9):102352. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102352.
- 28- Tomasello R, Giordano G, Romano F, Vaccarino F, Siragusa S, Lucchesi A, et al. Immune Thrombocytopenia in Antiphospholipid Syndrome: ¿Is It Primary or Secondary? *Biomedicines.* 2021 Sep 6;9(9):1170. doi: 10.3390/biomedicines9091170.
- 29- Demetrio Pablo R, Muñoz P, López-Hoyos M, Calvo V, Riancho L, Martínez-Taboada VM. Thrombocytopenia as a thrombotic risk factor in patients with antiphospholipid antibodies without disease criteria. *Med Clin (Barc).* 2017 May 10;148(9):394-400. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2016.11.026.Nourelidine
- 30- Nourelidine MHA, Haydar AA, Berjawi A, Elnawar R, Sweid A, Khamashta MA, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) revisited: Would migraine headaches be included in future classification criteria? *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):230-241. doi: 10.1007/s12026-016-8831-9.
- 31- Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Nov;43(4):547-560. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.004.
- 32- Tektonidou MG. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy: From Pathogenesis to Treatment. *Front Immunol.* 2018 May 31; 9:1181. doi: 10.3389/fimmu.2018.01181.
- 33- Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, Amigo MC, Avcin T, Bertolaccini ML, et al. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Oct;73(10):1490-1501. doi: 10.1002/acr.24520.

Aportes de cada autor al artículo

Virginia Rodríguez Casa: revisión bibliográfica y redacción del artículo

Sandra Consani Fernández: concepción y diseño, redacción y revisión del artículo

Emilia Moreira Milanesi: cálculos estadísticos y redacción del artículo

Jorge Facal Castro: revisión crítica del artículo

Notas

Virginia Rodríguez Casa: Médico Internista. Profesor Adjunto Unidad Académica Médica 1. Hospital Maciel.

Sandra Consani Fernández: Médico Internista. Especialista Enfermedades Autoinmunes. Profesora Agregada Unidad Académica Médica 3. Coordinadora del Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Maciel

Emilia Moreira Milanesi: Médico. Ex Ayudante de Métodos Cuantitativos.

Jorge Facal Castro: Médico Internista e Infectólogo. Profesor Director Unidad Académica Médica 1. Coordinador del Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Maciel.

Este artículo fue aprobado por la editora **Dra. Mercedes Perendones**