

A. Roldán
X. Pastor
A. Palomeque
A. Moreno
E. Quiñones

¿Sepsis en L.E.S.?
Anticoagulante lúpico.
Cuatro casos clínicos pediátricos

Subdivisión de Pediatría (Prof. R. Jiménez).
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínic.
Universidad de Barcelona

RESUMEN

En el lupus eritematoso disseminado no son infrecuentes los trastornos de la coagulación, con hemorragias, que incluso en ocasiones pueden ser la primera manifestación; si además se añade fiebre puede malinterpretarse como un cuadro infeccioso, sobre todo si se acompaña de la presencia de anticoagulante lúpico (inmunoglobulina presente en el 10-25% de los casos, con afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente, que impide que el proceso de coagulación *in vitro* se desarrolle normalmente), ya que se asemejará a una sepsis con coagulopatía. Los cuatro casos reseñados son ejemplos de esta situación. Una minuciosa anamnesis y examen clínico, la correcta interpretación de los exámenes complementarios junto con la sospecha diagnóstica son básicos en la orientación de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Anticoagulante lúpico; Lupus eritematoso sistémico; Anticoagulante circulante; Sepsis.

ABSTRACT

*Bleeding disorders are not infrequent in SLE. Sometimes they are the first clinical complaint of the disease. If fever is present, the patients are easily misdiagnosed as having a septic process moreover if the lupus anticoagulant is present. This molecule is an immunoglobulin found in 10-25% of the cases. It has a high affinity for the negatively charged phospholipids and their interaction blocks the *in vitro* coagulation process. When this phenomenon occurs *in vivo*, the clinical picture resembles a sepsis with bleeding disorders. The four cases reported here are examples of that condition. A careful clinical examination, correct interpretation of complementary exams and a high suspicion index could help us to make a straightforward diagnosis and treatment.*

KEY WORDS

Lupus coagulation inhibitor; Circulating anticoagulant; Systemic lupus erythematosus; Sepsis.

240 INTRODUCCIÓN

Hay numerosos estudios realizados sobre la presencia de anticoagulante lúpico (AL) en adultos y su repercusión clínica en éstos. Sin embargo, es poco conocido en niños y en la mayor parte de los estudios realizados, se describe como un fenómeno transitorio, no asociado con la aparición de hemorragias o fenómenos trombóticos⁽²⁾.

Se presentan cuatro casos clínicos de pacientes afectados de Lupus Eritematosos Sistémico (LES), en las que en algún momento de la evolución de su enfermedad, se detectó la presencia de AL.

CASO Nº 1

Niña de siete años de edad, inicia artralgiyas en pie derecho, astenia, anorexia y pérdida de peso; a la semana presenta petequias en EEII y posteriormente fiebre de 39°C, epístaxis, hematemesis y hemorragia conjuntival; el estado general estaba conservado.

En el hemograma destaca una cifra de leucocitos normal (7.100) con una gran desviación izquierda; Hto. 21% Plaquetas 97.000. Las pruebas de coagulación estaban alteradas, con un tiempo de protrombina del 35% y un tiempo de cefalina 60"/31", fibrinógeno normal y PDF negativos. VSG 118 mm la primera hora. Requirió tratamiento sustitutivo con sangre y plasma, por la persistencia del sangrado y la alteración de las pruebas de coagulación. La anemia persistía, siendo el test de Coombs directo positivo a IgG. En analíticas posteriores evolucionó hacia leucopenia, lo que junto a la trombopenia y a la anemia hemolítica configuró un síndrome de Evans. Los anticuerpos antinucleares (AAN) fueron positivos a títulos 1/800; anti-DNA positivos (134 U/ml); hipocomplementemia (C3, C4, CH50 bajos), hipergammaglobulinemia, serología luética falsamente positiva (pruebas reagínicas reactivas y pruebas treponémicas no reactivas) y presencia de anticoagulante lúpico. Se realizó tratamiento con corticoides, con lo que mejoró desde el punto de vista clínico y analítico.

CASO Nº 2

Niña de 15 años de edad, que inicia astenia, fiebre y eritema malar. A los cinco meses presenta dolor abdo-

minal, oliguria y edemas generalizados, junto a mal estado general, hepatomegalia dolorosa de 10 cm, ascitis, hematuria y proteinuria, que se configura como un síndrome nefrótico, con disminución de la función renal. Presenta anemia hemolítica y en el proteinograma muestra hipergammaglobulinemia. Los AAN fueron positivos a títulos 1/800, anti-ENA positivos, células LE positivas, e hipocomplementemia. Pruebas de coagulación alteradas, con un tiempo de cefalina alargado y anticuerpos anticardiolipina positivos. La biopsia renal demuestra una glomerulonefritis difusa. Precisó tratamiento corticoterápico e inmunosupresor, remitiendo la actividad de su enfermedad.

CASO Nº 3

Niña de 11 años de edad cuya clínica comienza con edemas distales y artralgiyas a nivel de rodillas, sin impotencia funcional ni signos inflamatorios, febrícula, pérdida de peso y eritema en mano derecha. Existía hepatoesplenomegalia de 2 cm y anemia microcítica, VSG acelerada, pruebas de coagulación alteradas con alargamiento del tiempo de cefalina, hipocomplementemia y aumento de IgG. Los AAN fueron positivos a un título de 1/800, Coombs directo positivo, serología luética falsamente positiva, anti-DNA 75 U/ml. A lo largo de su evolución presentó una endocarditis verrugosa de Libman-Sack. Recibió tratamiento corticoideo, siguiendo una buena evolución.

CASO Nº 4

Niña de ocho años de edad con historia de poliartritis y febrícula recurrente de dos años de evolución en la que aparece eritema malar. En la analítica destaca anemia moderada, con un Hto. 31%. Las células LE fueron positivas. Existía una hipergammaglobulinemia en el proteinograma y las inmunoglobulinas estaban elevadas. Las pruebas de coagulación estaban alteradas, con un tiempo de protrombina de 62% y un tiempo de cefalina alargado (54"/32"). El anticoagulante lúpico fue positivo y la serología luética fue falsamente positiva. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50 bajos); AAN positivos a título 1/1.600 y anti DNA positivos (95 U/ml). El tratamiento durante la fase aguda se realizó con AAS, cloroquina, y corticoides. Posteriormente no recibió

tratamiento anticoagulante, no presentando clínica de hemorragia ni trombosis.

DISCUSIÓN

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina (la mayoría de las veces de tipo IgG, en ocasiones IgG + IgM y rara vez IgM) con afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente, lo cual impide que el proceso de coagulación *in vitro* se desarrolle normalmente⁽²⁾. Puede descubrirse la presencia de anticoagulante lúpico de diversas formas: a) Indirectamente, cuando hay alteración de las pruebas de coagulación realizadas con mezclas de suero, plasma o sangre del enfermo con plasma o sangre normal (casos 1 y 4); b) Directamente mediante técnicas de ELISA o RIA⁽³⁾, que detectan la presencia de anticuerpos dirigidos a las cardioplipinas⁽⁴⁾ (caso 2); c) Indirectamente por la reactividad que muestran con la serología luética, ya que la mayor parte de los pacientes con falsa positividad en la serología luética (pruebas reagínicas reactivas y treponémicas no reactivas) tienen AL, aunque no todos los enfermos con AL, tienen falsa positividad luética^(5,6) (casos 1, 3 y 4). La positividad de una de las pruebas, no conlleva obligatoriamente la de la otra.

El interés clínico tanto del AL, como de los anticuerpos anticardioplipina (AACL), reside en que detectan a un subgrupo de pacientes con riesgo de sufrir trombosis (arteriales, venosas, profundas o superficiales), trombopenia o abortos de repetición^(6,8), ya que existe una estrecha correlación entre la presencia de AL y AACL con los procesos trombóticos⁽⁹⁾. Los casos que presentan serología luética falsamente positiva y AACL positivo tienen un riesgo trombótico marcadamente superior al de los pacientes con sólo AL⁽¹⁰⁾. De la misma manera, los anticuerpos antifosfolipídicos se comportarán como un factor de riesgo adicional en la clínica trombótica que pueden presentar estos pacientes⁽¹¹⁾. Sin embargo los estudios realizados en niños, no parecen demostrar asociación a fenómenos trombóticos o a

diátesis hemorrágicas⁽¹⁾. De los casos presentados sólo el primero de ellos presentó clínica hemorrágica y ninguno tuvo clínica trombótica a lo largo de la evolución de su enfermedad, no habiendo recibido ninguno de ellos tratamiento anticoagulante.

El AL aparece en un 10-25% de los enfermos con LES, aunque se ha comprobado en otras muchas situaciones como artritis reumatoide, enfermedad de Takayasu, aplasia medular, púrpura trombopénica idiopática, síndrome de Raynaud, colitis ulcerosa, síndrome de Behçet⁽⁶⁾, hipotiroidismo,, enfermedad de Addison y fiebre reumática aguda⁽²⁾. La relación hombre/mujer es de 1/3. Tiene un gran interés la presencia de AL en relación con el LES inducido por fármacos, especialmente por clorpromacina⁽¹²⁾. Se ha descrito también en casos sin patología subyacente.

En los pacientes con LES y AL se ha descrito un aumento en la frecuencia de livedo reticularis, hipertensión pulmonar, corea, mielitis transversa, migraña, valvulopatías y enfermedad venooclusiva hepática. La mayoría de estas asociaciones se basan en casos anecdóticos y precisan confirmación con estudios más amplios. La reaparición de anticoagulante lúpico en el LES parece preceder a la actividad clínico-biológica de la enfermedad y puede servir como guía para modificar el tratamiento^(9,10).

Los portadores asintomáticos de AL, es probable que no requieran tratamiento, al contrario de los que sufren trombosis, que deberán ser anticoagulados. La profilaxis con AAS (125 mg/día) parece eficaz tanto para prevenir accidentes trombóticos, como para evitar el aborto en las gestantes⁽²⁾. Esto es válido para adultos, no obstante, en pacientes pediátricos parece no ser necesario dado que no se ha confirmado el riesgo de padecer trombosis. En todo caso se precisan estudios más amplios.

La trombopenia grave que se asocia en muchas ocasiones con la presencia de AL⁽¹³⁾, se trata con corticoides (1 mg/Kg/día) durante dos o más meses; en las trombopenias refractarias se utiliza vincristina i.v. semanal o danazol.

BIBLIOGRAFÍA

1 Singh AK, Rao KP, Kizer J, Lazrckick J. Lupus anticoagulant in children. *Ann Clin Lab Sci* 1988;18(5):384-387.

2 Lo S, Oldmeadow M, Howard M, Firkin B. Comparison of laboratory test used for identification of the lupus anticoagulant. *Am J Hematol* 1989;30:213-220.

A. Roldán
X. Pastor
A. Palomeque
A. Moreno
E. Quiñones

¿Sepsis en L.E.S.? Anticoagulante lúpico.
Cuatro casos clínicos pediátricos

- 242 3 Font J, Cervera R, Casals F, Bové A, Guerrero A, López-Soto A, Ingelmo M, Urbano-Márquez A. Estudios de la relación de los anticuerpos antifosfolípidos con los fenómenos trombóticos y la actividad clínica del lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)* 1988;**90**:490-493.
- 4 Harris EN, Boey ML, Mackworth-Young CG, Gharavi AE, Patel B.M, Loizou S, Hughes GRV. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;1211-1214.
- 5 Hazeltine M, Rauch J, Danoff D, Esdaile J, Tannenbaum H. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: evidence of an association with positive Coombs and hypocomplementemia. *J Rheumatol* 1988;**15**(1):80-86.
- 6 Weidmann C, Wallace D, Peter J, Knight P, Bear M, Klinenberg J. Studies of IgG, IgM and IgA antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;**15**(1):80-86.
- 7 Koskela P, Vaarala O, Mäkitalo R, Palosuo T, Aho K. Significance of false positive syphilis reactions and anticardiolipin antibodies in a nationwide series of pregnant women. *J Rheumatol* 1988;**15**(1):70-73.
- 8 Balásch J, Font J, López-Soto A, Cervera R, Jove I, Casals FJ, Vanrell JA. Antiphospholipid antibodies in unselected patients with repeated abortion. *Hum Reprod* 1990;**5**(1):43-46.
- 9 Creagh M, Malia R, Cooper S, Smith A, Duncan S, Greaves A. Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol* 1991;**44**:45-47.
- 10 Gastineau D, Kazmier F, Nichols W, Walter Bowie EJ. Lupus anticoagulant: An analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases. *Am J Hematol* 1985;**19**:265-267.
- 11 Zuazu-Jausoro I, Oliver A, Monserrat I, Borrel M, Garí M, Pich I, Grau E, Fontcuberta J. Importancia de los anticuerpos antifosfatidilserina en pacientes con anticoagulante lúpico. Análisis de 30 casos. *Med Clin (Barc)* 1990;**95**:210-213.
- 12 Canoso R, Sise H. Chlorpromazine-induced lupus anticoagulant and associated immunologic abnormalities. *Am J Hematol* 1982;**13**:121-129.
- 13 Kathleen V, Watson MD, Anna E, Schorer MD. Lupus anticoagulant inhibition of *in vitro*. Prostacyclin release is associated with a thrombosis-prone subset of patients. *Am J Med* 1991;**90**:47-53.