

Trombosis en Pediatría: su relación con el síndrome antifosfolípídico

Dr. Luis Aversa*

Si bien las trombosis venosas en la infancia no son tan frecuentes como en la población adulta, constituyen un problema que debe ser reconocido, estudiado y tratado.

La incidencia de trombosis venosa idiopática es de 1% en neonatos y 5% en niños mayores, mientras que en adultos es de 30 a 40%. La enfermedad subyacente y los medios utilizados para su diagnóstico y tratamiento (trombofilia adquirida), son factores de riesgo evidentes en la producción del evento trombótico (ET) venoso. Entre ellos se mencionan: neoplasias (catéter, quimioterapia), trauma severo (inmovilización prolongada), cirugía mayor (reemplazo articular), cardiopatías congénitas (cirugía correctora), infecciones, lupus eritematoso sistémico (LES) y otras colagenopatías (anticuerpos antifosfolípidos).

El síndrome antifosfolípídico (SAF) se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) circulantes (autoanticuerpos), asociados con ET venosos, arteriales o pérdidas fetales recurrentes.^{1, 2} Los aFL están dirigidos contra proteínas que unen fosfolípidos aniónicos (cofactores), fundamentalmente β_2 glucoproteína 1 y protrombina.

Es un grupo heterogéneo de anticuerpos que incluyen básicamente al anticoagulante lúpico (AL) y a los anticuerpos anticardiolípidinas (aCL). El AL se comporta como un inhibidor in vitro de la coagulación, sin especificidad por ningún factor del sistema de la hemostasia y se detecta por la prolongación de las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Por su parte, los aCL se determinan por su reactividad a cardiolipina en inmunoensayos de fase sólida (ELISA).^{3, 4}

El SAF se asocia con manifestaciones clínicas "mayores" (trombosis arterial-venosa o pérdidas fetales recurrentes) y "menores" (trombocitopenia, livedo reticularis, corea, mielopatía transversa, migraña, anemia hemolítica, etc.).² Similar heterogeneidad en los aFL se observa con respecto a la especificidad por diferentes fosfolípidos, isotipos (IgG-IgM) y cofactores requeridos.⁵⁻⁷

Se reconocen diferentes formas clínicas: primaria (sin enfermedad subyacente) y secundaria, generalmente a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno), ingestión de drogas (fenotiazinas, hidantoínas, α -interferón, etc.), neoplasias (leucemias, linfomas, etc.) e infecciones (HIV, varicela, etc.).^{8, 9}

Para el diagnóstico definitivo de SAF es necesario cumplir con un criterio clínico mayor y uno de laboratorio.²

Un tipo poco frecuente pero de extrema gravedad por la rápida evolución e intensidad de los síntomas es el denominado SAF catastrófico.¹⁰ En los últimos años se han publicado series de casos pediátricos con información en cuanto a la prevalencia y significado clínico de los aFL en niños.¹¹⁻¹³

Estos datos confirman la heterogeneidad clínica y de laboratorio informada en pacientes adultos y la necesidad de reunir criterios para lograr un consenso en la clasificación del SAF en pediatría.²

La presencia de trombosis arterial o venosa es un dato cardinal en niños con SAF y se debe sospechar e investigar con métodos objetivos para confirmar el diagnóstico.

Sólo un 12% de los niños tienen un único factor de riesgo adquirido y 84%

Ver artículos
relacionados
en la páginas
302 y 353

* División Hematología-Oncología. Sección Hemostasia. Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez". laversa@infovia.com.ar

presentan dos o más factores. La incidencia de desórdenes protrombóticos congénitos (trombofilia hereditaria), es menor que la de los factores adquiridos en el desarrollo del ET venoso. Los más frecuentes son: Factor V Leyden (FV: Q⁵⁰⁶), Protrombina 20210, deficiencias de proteínas C y S, déficit de antitrombina y alteraciones en la molécula del fibrinógeno (disfibrinogemias). En general es frecuente que se asocien uno o más de los factores predisponentes adquiridos con alguna de las alteraciones congénitas (AL, aCL o ambos con FV Leyden).²⁸ Para el diagnóstico de trombosis venosa, se utilizan venografía convencional, doppler o ambos y en trombosis arterial, angiografía, tomografía computada, resonancia magnética nuclear o angiografía por resonancia, según la localización del territorio comprometido.

Las pruebas de laboratorio deben tener alta sensibilidad y especificidad para la detección de AL, aCL y eventualmente para anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína 1 y anti-protrombina.^{5, 14-19}

La prevalencia de aCL y AL en niños con LES varía entre 30%-87% y 10%-42%, respectivamente¹¹ y eventos trombóticos ocurren en 37% a 44% de los pacientes con AL o aCL.¹³ Estas discrepancias reflejan la diferente sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico y la diversidad de los síntomas y signos clínicos de presentación en estos pacientes.

La detección de AL en niños asintomáticos (sanos) es variable e incluye al denominado tipo infeccioso, caracterizado por su independencia de la β_2 GP1 (se une directamente a fosfolípidos aniónicos sin la presencia de este cofactor). Se detecta generalmente en el estudio de rutina prequirúrgico, en niños menores de 10 años, siendo transitorio en su evolución y sin relación con eventos trombóticos.^{13, 20, 21} El riesgo trombótico en pacientes con AL está vinculado a la dependencia a la β_2 GP1 (tipo autoinmune), en pacientes con LES y otros trastornos autoinmunes.⁵

En pediatría, la presencia de AL en pacientes con LES, se asocia con mayor frecuencia a enfermedad tromboembólica, similar a lo que sucede en pacientes adultos.²²

La relación entre anticuerpos antifosfolípidos y trombosis está claramente establecida, pero los mecanismos por los cuales se produce el evento trombótico aún no han sido totalmente definidos. Se mencionaron reacciones de estos anticuerpos con una amplia gama de proteínas involucradas en el proceso de la hemostasia, presentes en las plaquetas y en la superficie vascular endotelial (sistema de la proteína C, proteína S, trombomodulina, antitrombina, anexina V, factor tisular, proteínas de la fase de contacto, etc).^{23, 24}

En el trabajo de Pons y colaboradores se demuestra la relación entre enfermedad autoinmune (LES), manifestaciones clínicas (livedo reticularis, probable lesión isquémica de bazo, trombosis de pequeños vasos de primer dedo de pie izquierdo y accidente isquémico transitorio) y de laboratorio (aCL Ig M >100 UMPL).²⁵ Se mencionan los probables mecanismos patogénicos involucrados y una detallada descripción de los diferentes síntomas y signos presentes en este síndrome. Es necesario destacar que los criterios para el diagnóstico definitivo del SAF han sido mencionados previamente, enfatizando que la trombocitopenia es un criterio menor y que la trombosis de pequeños vasos debe confirmarse por estudio histopatológico.²

El trabajo de Katsicas y colaboradores muestra claramente la heterogeneidad clínica y de laboratorio de este síndrome, destacando la presencia de enfermedad autoinmune activa, manifestaciones clínicas de distinto grado de severidad (trombosis venosa y arterial, corea, etc.), aCL (isotipo IgG- IgM), con títulos positivos en la mayoría de los pacientes (moderados o altos) y AL en 5 de los casos presentados.²⁶

Si bien aún no se han definido criterios para la clasificación del SAF en pediatría, por el momento es aconsejable utilizar los planteados en el consenso internacional realizado en Sapporo.²

Un comentario final sobre el manejo de los pacientes con SAF: tampoco existen normas claras para el tratamiento de este síndrome en adultos y niños, en especial para los pacientes con laboratorio positivo (aCL, AL o ambos) y asintomáticos. En estos casos no hay consenso para utilizar profilaxis antitrombótica (aspirina 75-81

mg/día, anticoagulantes orales a bajas dosis, heparina de bajo peso molecular, etc.), salvo para los casos con factores de riesgo adicionales: inmovilización prolongada, cirugía (reemplazo articular), uso de anticonceptivos orales o trombofilia hereditaria conocida (deficiencia de proteínas C, S, factor V Leyden, etc).^{11, 27}

Para los pacientes con SAF clásico (trombosis y laboratorio positivo), el tratamiento de elección es la anticoagulación convencional, siendo resorte del especialista detalles tales como la intensidad y duración del mismo y drogas a utilizar en caso de ser necesario algún tipo de combinación (acenocumarina y aspirina, etc).^{11, 27} ■

BIBLIOGRAFÍA

- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-1311.
- Triplet DA. Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thromb Res* 1995; 78: 1-31.
- Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" antibodies. *Blood* 1994; 84: 2854-2867.
- Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000; 15: 163-172.
- Thiagarajan P, Shapiro SS. Lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 1167-1192.
- Esmon NL, Smitnov MD, Esmon CT. Lupus anticoagulants and thrombosis: the role of phospholipids. *Haematologica* 1997; 78: 474-477.
- Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-344.
- Asherson RA, Khamaashta MA, Ordi-Ros J, Derksen R, Machin SJ et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: mayor clinical and serological features. *Medicine* 1989; 68: 366-374.
- Asherson RA. The "catastrophic" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 508-512.
- Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 657-676.
- von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr* 1996; 129: 339-345.
- Male C, Lechner K, Eichinger S, Kyrle P et al. Clinical significance of lupus anticoagulants in children. *J Pediatr* 1999; 134:199-205.
- Pelkonen P, Simell O, Rasi V et al. Venous thrombosis associated with lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 767-772.
- Angelini L, Ravelli A, Caporali R et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94: 500-503.
- Takanashi J, Sugita K, Miyazato S et al. Antiphospholipid antibody syndrome in childhood strokes. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 323-326.
- Angelini L, Granata T, Zibordi F et al. Neurological disorders other than stroke associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1998; 29:249-253.
- Koelfen W, Wentz U, Freund M, Schulze C. Magnetic resonance angiography in 140 neuropediatric patients. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 31-38.
- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISHT. *Thromb Haemost* 1995; 74: 185-190.
- Hansen KE, Arnason J, Bridges AJ. Autoantibodies and common viral illnesses. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 263-271.
- Vaarala O. Binding profiles of anticardiolipin antibodies in sera from patients with SLE and infectious diseases. *J Autoimmun* 1991; 4: 819-830.
- Berube C, Mitchell L, David M et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus in children: a cross-sectional study. *Pediatr Res* 1998; 44: 351-356.
- Adams M, Donohoe S, Mackie J, Machin S. Antitissue factor pathway inhibitor activity in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2001; 114: 375-379.
- Male C, Mitchell L, Julian J, Vegh PJ et al. Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2001; 97: 844-849.
- Pons M, Mendibil M, Arsich A y col. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolipídico. *Arch. argent. pediatr.* 2001; 99: 353-358.
- Katsicas M, Russo R, Ribas A y col. Manifestaciones clínicas severas relacionadas con anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes. *Arch. argent. pediatr.* 2001; 99: 302-308.
- Myones B, McCurdy D. The antiphospholipid syndrome: immunologic and clinical aspects. Clinical spectrum and treatment. *J Rheumatol* 2000; 27 suppl 58: 20-28.
- Monagle P, Michelson A, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 345s-371s.