

Manifestaciones clínicas severas relacionadas con anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes

Dres. María M. Katsicas*, Ricardo A. G. Russo*, Alejandra Ribas*, Adriana Roy* y Marta Zelazko*

Resumen

Introducción. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) se han relacionado con diversas manifestaciones clínicas, de distinto grado de severidad, en pacientes portadores de enfermedades autoinmunes. El objetivo de este trabajo fue establecer la frecuencia y características de los cuadros graves relacionados con aCL en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes.

Población. Pacientes con enfermedades autoinmunes en quienes se detectó aCL en al menos dos oportunidades, que concurren a un servicio de inmunología en los años 1994 a 1998.

Material y métodos. Se trata de un trabajo retrospectivo, observacional y analítico. Se revisaron y analizaron las historias clínicas de los pacientes, y se evaluaron las siguientes variables: demográficas, manifestaciones clínicas, tratamiento y evolución, anticuerpos antinucleares (AAN), anti-DNA, anti-ENA, C3 y C4. Se utilizó un conjunto de criterios clínicos y de laboratorio para evaluar actividad lúpica (SLEDAI). Los anticuerpos aCL fueron determinados por ELISA. Se consideraron valores positivos: GPL > 15 U (positivo intenso > 80 U) y MPL > 5 U (positivo intenso > 40 U). También se observó en cada caso la presencia o ausencia de anticoagulante lúpico (AL).

Resultados. Se detectaron 10 cuadros graves en 9 pacientes sobre un total de 63 (14%) con enfermedad autoinmune y presencia de aCL. Se observó un predominio de lupus eritematoso sistémico (7 de 9 pacientes) como enfermedad autoinmune de base. Cinco de los 7 pacientes presentaban enfermedad activa en el momento del episodio severo. Trombosis arteriales o venosas se documentaron en 3 pacientes; fenómenos isquémicos, corea e hipertensión pulmonar en dos pacientes cada uno. Los anticuerpos aCL IgG presentaron títulos altos en 3 pacientes y títulos intermedios o bajos en 6; los anticuerpos aCL IgM fueron positivos en otros 6. Los pacientes fueron tratados con esteroides, inmunosupresores y antiagregantes/anticoagulantes de acuerdo a cada caso. En su evolución 2 fallecieron y 7 mejoraron.

Conclusiones. Pueden existir manifestaciones clínicas variadas y graves en presencia de distintos títulos de aCL en niños con enfermedad autoinmune. De todas formas, la presencia de estos anticuerpos no asegura su participación exclusiva en la patogenia de los fenómenos clínicos descritos, ya que otros trastornos debidos a la enfermedad autoinmune de base pueden participar en la génesis de estas complicaciones.

Palabras clave: niños, anticardiolipina, trombosis.

Summary

Introduction. Anticardiolipin antibodies (aCL) have been related with varied clinical manifestations, with different severity, in patients with autoimmune diseases. The objective of this paper was to determine the frequency and characteristics of severe episodes related to aCL in pediatric patients with autoimmune diseases.

Population. Patients with autoimmune diseases and aCL detected at least twice, who attended a service of immunology during 1994 to 1998.

Material & methods. This is a retrospective, observational and analytical study. Patients' charts were reviewed and analysed. The following variables were assessed: demographic and clinical characteristics, treatment and outcome; antinuclear, anti-DNA, and anti-ENA antibodies, C3 and C4. Lupus activity was graded according to clinical and laboratory criteria. Anticardiolipin antibodies were tested by ELISA. Positive values were GPL > 15 U (intense > 80 U) and MPL > 5 U (intense > 40 U).

Results. Ten severe episodes in 9 out of 63 (14%) patients with autoimmune diseases and aCL were found. Systemic lupus erythematosus was the most prevalent autoimmune disease. Five patients had active disease while they presented the severe episode. Arterial or venous thrombosis were documented in three patients; ischemic phenomena, chorea and pulmonary hypertension in 2 each. IgG aCL titers were high in three patients and medium-low in six; IgM aCL were positive in 6 patients. Patients were treated with steroids, immunosuppressors, and antiaggregant/anticoagulant drugs. Two patients died and 7 improved in their outcome.

Conclusion. Varied and severe clinical manifestations can be associated with different titers of aCL in children with autoimmune disease. The presence of these antibodies does not indicate their exclusive participation in the pathogenesis of the clinical phenomena, since other alterations due to the autoimmune disease may contribute.

Key words: children, anticardiolipin, thrombosis.

* Servicio de Inmunología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: Dr. Ricardo Russo, Servicio de Inmunología. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" Combate de los Pozos 1881. 1245 Ciudad de Buenos Aires. russo@garrahan.gov.ar

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antifosfolipídicos, identificados originalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) o con fenómenos trombóticos aislados (síndrome antifosfolipídico pri-

mario) pueden encontrarse en el suero de pacientes con enfermedades autoinmunes, infecciosas, tumorales y hasta en individuos sanos.¹ Estos anticuerpos se dirigen hacia fosfolípidos y proteínas que actúan como cofactores. Su importancia patogénica reside en su capacidad de inhibir mecanismos naturales de anticoagulación, especialmente la β_2 -glucoproteína 1, originando, en consecuencia, manifestaciones clínicas relacionadas con trombosis tanto arteriales como venosas.² En pediatría, diversas manifestaciones clínicas relacionadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos han sido descritas por distintos autores. Los episodios más frecuentemente encontrados han sido neurológicos y vasculares.^{3,4} En ocasiones estas manifestaciones clínicas pueden revestir gravedad, llevando a mutilaciones, daño neurológico e incluso la muerte.

El objetivo del presente trabajo fue establecer la frecuencia y las características de cuadros clínicos graves relacionados con la presencia de aCL en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Población

El grupo estudiado estuvo compuesto por los pacientes seguidos en el servicio de Inmunología del Hospital Garrahan con diagnóstico de enfermedad autoinmune y presencia de aCL (al menos en dos oportunidades) en el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1998. Sobre un total de 63 pacientes que reunían estas condiciones, se incluyeron como casos de estudio a aquellos que presentaron:

- 1) Manifestaciones severas, definidas como potencialmente fatales (infarto de miocardio, trombosis extensas), mutilantes o con compromiso del sistema nervioso central (SNC).
- 2) Anticuerpos aCL detectados durante el episodio severo (estos anticuerpos se relacionaron con él cuando la determinación se efectuó 30 días antes o 30 días después del mismo).

Los 63 pacientes tenían los siguientes diagnósticos: LES (55 niños), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) (2 niños), síndromes de superposición (SSup) (2 niños), poliarteritis nodosa (PAN) (2 niños), enfermedad mixta del tejido co-

nectivo (EMTC) (1 niño) y hepatitis autoinmune (1 niño). Los diagnósticos fueron establecidos para LES según criterios del American College of Rheumatology;⁵ EITC se definió como aquella enfermedad que presenta signos clínicos y de laboratorio sugestivos de enfermedad reumática sin reunir criterios para ninguna afección definida; SSUp, como aquél que reúne criterios de dos enfermedades reumáticas o más definidas al mismo tiempo o en forma sucesiva;⁶ PAN, vasculitis sistémica en la que se comprueba por biopsia inflamación de la pared de vasos de mediano calibre;⁷ EMTC, aquella que reúne signos clínicos de diferentes enfermedades reumáticas [Lupus (LES), dermatomiositis (DMJ) y esclerodermia (ESP)] junto con fenómeno de Raynaud y antiRNP en alto título⁸ y hepatitis autoinmune según criterios internacionales.⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un trabajo retrospectivo, observacional y analítico. Se revisaron y analizaron críticamente las historias clínicas de los pacientes. Se utilizó un conjunto ya conocido de criterios clínicos y de laboratorio para evaluar actividad lúpica (SLE-DAI).¹⁰

Los anticuerpos aCL fueron determinados por ELISA (INOVA Diagnostics, Inc Quanta Lite TM para IgG/IgM). Las curvas estándar se expresaron en unidades internacionales de anticuerpos aCL (IgGPL/IgMPL). Se consideraron los siguientes valores: GPL: normal 1-15, débil 16-80, intenso > 80 U y MPL: normal 1-5, débil 5-40, intenso > 40 U.¹¹

En el análisis de los casos se recabaron los siguientes datos: demográficos, manifestaciones clínicas, tratamiento y evolución, así como de laboratorio inmunológico: anticuerpos antinucleares (AAN) determinados por técnica de IFI usando como sustrato células Hep 2, antiDNA por hemaglutinación, antiENA por immunoblotting (Ana-Bioblot de Biocade Biotechnology), C3 y C4 por nefelometría; se determinó la presencia de AL mediante métodos coagulométricos.

RESULTADOS

En un período de 5 años se presentaron 10 cuadros graves en 9 pacientes sobre un

total de 63 (14%) con enfermedad autoinmune y presencia de aCL. En la *Tabla 1* se resumen los datos de los 9 niños presentados. Se observó un predominio claro de LES (7 de 9 pacientes), como enfermedad autoinmune de base. Cinco de ellos presentaban enfermedad activa en el momento del episodio severo.

Se documentaron trombosis arteriales o venosas en 3 pacientes, todos ellos con diagnóstico de LES. En los 2 con enfermedad autoinmune (no LES) se observaron fenómenos isquémicos sin trombosis comprobada. La hipertensión pulmonar (HTP), manifestación poco frecuente en el LES pediátrico, se observó en 2 pacientes de nuestra serie. Los anticuerpos aCL IgG presentaron títulos altos en 3 niños y títulos intermedios o bajos en 6; los anticuerpos IgM fueron positivos en 6 (2 de ellos con títulos altos). No se encontró relación entre el título de anticuerpo aCL y la manifestación clínica. A continuación se describen brevemente los niños afectados:

Paciente 1

Niña que a los 11 años de vida presentó tumefacción difusa de miembro inferior derecho detectándose una trombosis venosa profunda (TVP) de venas femoral e ilíaca derechas. Se indicó tratamiento anticoagulante con heparina y luego dicumarínicos.

Pocos días después se agregaron lesiones cutáneas eritematosas en cara, fiebre alta y artritis; en el laboratorio se observó AAN positivo e hipocomplementemia. Se diagnosticó LES y comenzó a recibir prednisona a 2 mg/kg/día. Se determinaron en ese momento aCL, hallándose GPL 55 U y MPL 13 U. Un mes después, la paciente presentó dificultad respiratoria aguda. El centellograma con gadolinio fue compatible con tromboembolismo pulmonar (TEP). Los valores de aCL eran: GPL 80 U y MPL 30 U. Mejoró de esa complicación y después de cuatro años de seguimiento no se repitieron episodios trombóticos bajo tratamiento anticoagulante y dosis bajas de m-prednisona. En el seguimiento, los valores de aCL oscilaron entre negativos y altos.

Paciente 2

Niña de 11 años de edad previamente sana, que presentó fiebre, erupción eritematosa en cara y nefritis. Se estableció diagnóstico de LES y comenzó tratamiento con prednisona y ciclofosfamida (CFM). Al mes presentó un episodio de dolor torácico súbito acompañado de cianosis y disnea, diagnosticándose infarto agudo de miocardio, confirmado por ventriculograma con talio. La biopsia renal evidenció glomerulonefritis lúpica clase IV de la OMS. El estudio hematológico reveló la presencia de anticoa-

TABLA 1. Manifestaciones clínicas y de laboratorio.

	Sexo	Edad* (años)	Diag.	Manifestación	aCL IgG	aCL IgM	ACL	KPTT	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	antiDNA	antiENA
1	F	11	LES	TVP	55	13	SI	50''	65	3	1/128	Sm+
1	F	11	LES	TEP	80	30	SI	50''	110	11	neg	
2	F	17	LES	TA: Infarto cerebral	110	5	SI	1'40''	115	23	neg	NR
3	F	8	EITC	TA: Raynaud severo	48	<5	NO	37''	160	37	neg	neg
4	F	2	HAI	TA: necrosis digital	29	21	NO	49''	152	26	NR	NR
5	F	9	LES	Corea	44	<5	NO	45''	73	7	1/128	Sm+
6	F	15	LES	Corea	175	44	NO	46''	60	9	1/250	NR
7	F	12	LES	TVP	33,5	18	SI	55''	70	8	1/32	NR
8	F	14	LES	HTP	80	40	NO	39''	98	29	neg	NR
9	F	3	LES	HTP	150	150	SI	55''	108	4	1/32	Sm+

Edad*: en el momento del evento trombótico. LES: lupus eritematoso sistémico. EITC: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, HAI: hepatitis autoinmune, TA: trombosis arterial, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar, HTP: hipertensión pulmonar, aCL IgG: >15 U, positivo y >80 U positivo intenso, aCL IgM: >5 U positivo y >40 U positivo intenso, ACL: anticoagulante lúpico.

C3: valor normal 80-120 mg/dl C4: valor normal 20-40 mg/dl. AntiDNA, positivo >1/80. KPTT: valor normal 26''-42''. antiENA: anti antígeno nuclear extraíble. NR: no realizado.

gulante lúpico (ACL). A los 15 años de edad la paciente presentó un episodio de TVP (venas poplíteas y tibial derechas), recibiendo tratamiento con heparina y luego dicumarínicos. Abandonó el tratamiento y a los 17 años ingresó al hospital con un cuadro de hemiparesia facio-braquio-crural izquierda. La tomografía axial computada (TAC) mostró una imagen compatible con infarto cerebral fronto-parieto-temporal. En ese momento no presentaba actividad lúpica; el laboratorio mostraba normocomplementemia y antiDNA negativo. Los valores de aCL eran GPL 110 U y MPL 5 U. En los días subsiguientes la joven sufrió marcado deterioro de su estado general y falleció.

Paciente 3

Paciente de sexo femenino que desde el año de vida presentó episodios de fenómeno de Raynaud trifásico. Consultó a nuestro centro a los 8 años con igual sintomatología, presentando telangiectasias periungueales y dedos esclerodactiliformes con ulceraciones distales en pulpejos; sin manifestaciones sistémicas. Los estudios de laboratorio arrojaron como datos significativos AAN positivos (antiDNA y antiENA eran negativos) y los anticuerpos aCL fueron positivos para GPL 48 U (los valores de MPL fueron <5 U). Las radiografías de manos mostraban acroosteolisis. Su cuadro fue interpretado como enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (versus esclerosis sistémica progresiva). Se comenzó tratamiento con aspirina a 5 mg/kg/día, y, al no observarse respuesta favorable, se agregó nifedipina 60 mg/día, reemplazada luego por ketanserina 10 mg/día. Con esta droga disminuyó el número de episodios de Raynaud anuales y continuó sin presentar otros síntomas durante un año de seguimiento.

Paciente 4

Paciente de 4 años de edad, de sexo femenino, que consultó a los 2 años por fiebre, artralgias e ictericia. Tras los estudios, se diagnosticó hepatitis autoinmune. A la semana, presentó un episodio de dolor intenso, coloración violácea y desvitalización del tercer dedo del pie derecho, que obligó a su amputación. Los títulos de anticuerpos aCL de ese momento eran po-

sitivos (GPL 29 U y MPL 21 U). La biopsia de la lesión mostró necrosis sin vasculitis ni trombosis. Se trató con aspirina a 5 mg/kg/día, prednisona a 2 mg/kg/día y azatioprina (AZ) a una dosis de 2 mg/kg/día. Tuvo buena evolución desde el punto de vista hepático y no repitió episodios isquémicos vasculares. Luego de dos años de seguimiento aún continúa recibiendo tratamiento antiagregante, m-prednisona y AZ. Las determinaciones ulteriores de aCL brindaron resultados negativos.

Paciente 5

Paciente de sexo femenino que a los 9 años de edad presentó lesiones vasculíticas en miembros inferiores. Luego se agregó artritis y posteriormente hemicorea derecha. El laboratorio de ese momento mostraba AAN positivos, hipocomplementemia marcada y antiDNA positivo. Se diagnosticó LES y se indicó tratamiento con m-prednisona a 2 mg/kg/día y haloperidol. Se estudió la presencia de aCL, hallándose valores positivos para GPL 44 U y MPL < 5 U). Con esta información se agregó aspirina a 5 mg/kg/día a su esquema terapéutico. La paciente fue seguida durante 5 años, no habiéndose repetido episodios de corea. Recibe aspirina 5 mg/kg/día, m-prednisona 0,5 mg/kg/día y AZ 2 mg/kg/día. Los valores de anticuerpos aCL han oscilado en el transcurso de estos años entre títulos negativos, bajos y altos.

Paciente 6

Paciente previamente sana que presentó corea a los 13 años de edad; se trató con haloperidol, mejorando el cuadro. Seis meses después, la niña presentó erupción malar y artritis con AAN y antiDNA positivos e hipocomplementemia. Con criterios diagnósticos de LES se indicó tratamiento con m-prednisona, 1 mg/kg/día e hidroxyclorequina, 5 mg/kg/día, con buena respuesta. Dos años después reapareció la corea. Los estudios de laboratorio mostraron hipocomplementemia y antiDNA positivo. Los valores de aCL en ese momento eran GPL 175 U y MPL 44 U. Recibió aspirina a 5 mg/kg/día y se aumentó la dosis de prednisona a 2 mg/kg/día. En un año de seguimiento no se han repetido los episodios de corea.

Paciente 7

Paciente previamente sana que a los 12 años presentó poliartritis, erupción malar fotosensible y tumefacción difusa de miembro inferior derecho. Se hizo diagnóstico de LES y trombosis venosa profunda (TVP). Se inició tratamiento con m-prednisona 1 mg/kg/día y anticoagulantes orales. El laboratorio mostró aCL GPL 33 U y MPL 18 U y presencia de AL. Presentó mejoría paulatina y en un año de seguimiento no se repitieron eventos trombóticos. No hay seguimiento de anticuerpos aCL.

Paciente 8

Niña previamente sana que a los 11 años presentó síndrome febril prolongado, artritis, erupción cutánea y nefritis (clase IV). Se diagnosticó LES y se trató con m-prednisona 2 mg/kg/día y CFM a 2 mg/kg/día. Sucesivas determinaciones de aCL arrojaron valores positivos en algunas ocasiones sin asociación con eventos clínicos particulares. A los 14 años se internó por dificultad respiratoria aguda. El laboratorio evidenció aCL positivos en valores de GPL 80 U y MPL 40 U. El estudio ecocardiográfico mostró hipertensión pulmonar (HTP) moderada, con valores de presión en la arteria pulmonar de 65 mmHg. La paciente recibió oxigenoterapia, vasodilatadores y aspirina a 5 mg/kg/día, manteniéndose igual tratamiento inmunosupresor. A los dos meses, su cuadro de HTP mejoró. Los anticuerpos aCL continuaron siendo positivos y después de un año de seguimiento no presentó nuevos episodios de compromiso respiratorio.

Paciente 9

Paciente de 3 años de edad, previamente sana, que presentó fiebre, anorexia, erupción cutánea en cara y V del cuello, poliartritis y dificultad respiratoria. El laboratorio mostró AAN y antiDNA positivos. Con diagnóstico de LES comenzó a recibir tratamiento con m-prednisona a 1 mg/kg/día, mejorando paulatinamente el aspecto cutáneo y articular, no así el cuadro pulmonar. A los dos meses ingresó a nuestro hospital con dificultad respiratoria severa. El estudio por ecografía Doppler evidenció HTP severa (80% de la presión arterial sistémica), sin patología cardiológica es-

tructural. Los valores de anticuerpos aCL fueron altos: GPL 150 U y MPL 150 U. Se indicó aumento de la dosis de m-prednisona a 2 mg/kg/día, CFM 2 mg/kg/día, nifedipina y posteriormente heparina; sin embargo, días después su estado clínico empeoró marcadamente y falleció.

CONCLUSIONES

Catorce por ciento de nuestros pacientes con enfermedad autoinmune sistémica y aCL presentaron manifestaciones clínicas severas. Estos cuadros fueron principalmente vasculares periféricos y neurológicos. Las manifestaciones se observaron en presencia de distintos niveles de anticuerpos aCL, fundamentalmente del tipo IgG. Los trastornos tuvieron variadas evoluciones y respuestas al tratamiento. Como en otros casos aislados descritos en la literatura, nuestra serie demuestra que en niños con enfermedad autoinmune que se asocia a aCL, las manifestaciones clínicas pueden ser tan severas como en adultos y su tratamiento, sin duda, aún presenta desafíos.

DISCUSIÓN

Las trombosis arteriovenosa o de pequeños vasos es el evento que más claramente se ha vinculado con la presencia de anticuerpos aCL; tanto es así que actualmente se han aceptado estos eventos como criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome antifosfolipídico (SAF) en adultos.¹² En pediatría aún no se han establecido criterios y no conocemos el espectro completo de manifestaciones clínicas asociadas a estos anticuerpos.

La patogenia de la trombosis en estos pacientes es poco conocida. Los anticuerpos antifosfolipídicos jugarían un papel en la producción del estado hipercoagulable a través de distintos mecanismos postulados, entre los que pueden mencionarse: interacciones perturbadoras con células endoteliales, inhibición de la proteína C, inhibición de la síntesis de prostaciclina, aumento de la permeabilidad endotelial, de la expresión de las moléculas de adhesión o de la producción de interleuquinas 1 y 6. Otro mecanismo posible es inhibición de sustancias anticoagulantes naturales, principalmente β_2 -glucoproteína 1 (β_2 -GPI) y anexina V.¹³ En los últimos

años, la β_2 -GP1 ha sido reconocida como uno de los principales blancos de los anticuerpos aCL, sugiriendo que el epítipo antigénico para los anticuerpos estaría en la propia β_2 -GP1. Avalan esta propuesta varios estudios que han correlacionado la presencia de Ac IgG anti- β_2 -GP1 y manifestaciones trombóticas en pacientes adultos.^{14, 15}

En relación con los hallazgos clínicos que se han descrito en pacientes pediátricos con aCL y AL, tanto las trombosis venosas como las arteriales son los más frecuentes, siendo dichas trombosis vinculadas con mayor frecuencia con el AL.¹⁶ En una serie de 29 pacientes pediátricos con LES, 19 tenían aCL y 7 de ellos tuvieron manifestaciones trombóticas.¹⁷ Otras series muestran menor incidencia de eventos trombóticos.¹⁸ En la nuestra, 3 de los 9 pacientes presentaron trombosis confirmadas.

En raras ocasiones se ha descrito el SAF llamado catastrófico, que se presenta con severa trombocitopenia, distrés respiratorio y fallo multiorgánico, a menudo acompañado de hipertensión y evidencia histopatológica de oclusión de vasos de pequeño o gran calibre.¹⁹ En un grupo de 10 pacientes con SAF catastrófico el tratamiento inmunosupresor enérgico no fue suficiente para controlar los síntomas, habiéndose efectuado en algunos casos plasmaféresis y anticoagulación. Esta combinación fue la más efectiva para la recuperación, aunque se observaron efectos residuales de la vasooclusión.¹⁹

La isquemia cerebral asociada con anticuerpos antifosfolípidos es la manifestación trombótica arterial más frecuente en pediatría.²⁰ El evento isquémico puede ocurrir en cualquier territorio vascular pero no siempre tiene manifestación radiológica (TAC, resonancia nuclear magnética o angiografía). La paciente N° 2 de este trabajo sufrió un infarto cerebral isquémico con lesión evidente por TAC y un título alto de anticuerpos aCL (GPL 110 U).

Otra de las manifestaciones clínicas mencionadas es la corea. La asociación con aCL ya ha sido descrita. La explicación fisiopatogénica más ampliamente aceptada es que los anticuerpos aCL se dirigen directamente a fosfolípidos en los ganglios de la base, provocando de esta manera

disminución del umbral de respuesta y movimiento involuntario.²¹ No se puede descartar la posibilidad de trombosis de los pequeños vasos. Los pacientes 5 y 9 con LES en actividad presentaron corea y títulos positivos de aCL. Otras manifestaciones neurológicas también han sido asociadas a anticuerpos antifosfolípidos: convulsiones, migraña, mielitis transversa, demencia, depresión y déficit cognitivo.

La literatura propone diferentes conductas terapéuticas ante la presencia de trombosis arteriales. Khamashta y col.,²² informaron su experiencia con anticoagulantes orales en pacientes adultos, tratando de alcanzar RIN mayor de 3, con una protección significativa pero con riesgo aumentado de hemorragias a largo plazo. En la serie publicada por Baca y col., todos los pacientes fueron tratados con AAS en bajas dosis y después de una media de 15,7 meses de seguimiento no presentaron nuevos episodios trombóticos.²⁰

En nuestra serie, las pacientes 3 y 4 tuvieron fenómenos isquémicos posiblemente relacionados con trombosis arteriales (necrosis digital y fenómeno de Raynaud severo, con acroosteolisis). Ambas recibieron aspirina a dosis antiagregante y no repitieron episodios después de 18 meses de seguimiento.

La asociación de HTP con antifosfolípidos ha sido documentada desde 1983 en adultos.¹ Se postula que la HTP podría ser causada por tromboembolismo único o recurrente o bien ser de tipo plexogénico (no tromboembólico).²³ Existen otras series donde se presentaron pacientes con HTP y anticuerpos antifosfolípidos: en la publicada por Asherson y col. se describieron 24 pacientes con LES y HTP; 68% de ellos tenían anticuerpos aCL.²⁴ Si bien los casos pediátricos son escasos, la HTP en niños con LES se ha asociado a AL.²⁵ En el trabajo de Khetarfal y col., dos pacientes presentaron HTP: uno fue tratado con anticoagulación y el otro con antiagregación, obteniéndose una buena evolución en ambos. Si bien no hay criterios establecidos de tratamiento en pacientes pediátricos, las distintas publicaciones coinciden en la indicación de anticoagulación ante la evidencia de trombosis, aunque aún no existe consenso acerca del tiempo que debe durar

este tratamiento.²⁰

La presencia de estos anticuerpos no implica su participación exclusiva en la patogenia de los fenómenos descritos, ya que la mayoría de los pacientes eran portadores de LES, enfermedad en la que existen otros factores que potencialmente pueden ocasionar trombosis, ya sea por vasculitis o por otros autoanticuerpos.²⁶ En este sentido, el AL refleja la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos diferentes a los aCL que también están relacionados con trombosis.²⁷ Scheven y col. describieron dos grupos de pacientes con LES y artritis reumatoidea juvenil en los que se encontraron anticuerpos antifosfolipídicos; ellos demostraron que la incidencia de complicaciones trombóticas fue mayor en el grupo de pacientes con LES, sugiriendo de esta manera que existirían otros mecanismos implicados en la trombogénesis en pacientes con esta enfermedad.⁴

Nuevos estudios longitudinales prospectivos de pacientes pediátricos con anticuerpos aCL y manifestaciones vasculares o neurológicas son necesarios para poder determinar valor predictivo de anticuerpos aCL para trombosis, frecuencia de recurrencias, incidencia de complicaciones y efectividad de las diferentes conductas terapéuticas. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Ravelli A, Martini A. Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum Dis Clin N Am* 1997; 23:657-676.
- Sheng Y, Kandiah DA, Krilis S. β 2-Glycoprotein I: target antigen for antiphospholipid antibodies: Immunological and molecular aspects. *Lupus* 1998;7 (Suppl 2): 55-59.
- Alarcon Segovia D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:11-18.
- Scheven E, Athreya B, Rose C, et al. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatrics* 1996; 129:339-345.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
- Reichlin M. Undifferentiated connective tissue syndromes. En: Schumacker H. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 10^a ed, Atlanta, 1993: 135-136.
- Cassidy J, Petty R. Vasculitis. Chap 9. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2^a ed, Philadelphia: Saunders, 1995: 377-381.
- Farhey J, Hess E. Mixed connective tissue disease. *Arth C Res* 1997; 10:333-341.
- Alvarez F, Berg P, Bianchi F, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938.
- Bombardier C, Galdman D, Urowitz M et al. Derivation of the SLEDAI, a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35:630-640.
- Anticardiolipin V International Symposium on antiphospholipid antibodies. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:616-624.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1309-1311.
- Roubey R. Mechanisms of autoantibody-mediated thrombosis. *Lupus* 1998; 7 (Suppl 2): S114-1
- Tincani A, Spatola L, Cinquini M, et al. Anti β 2GPI antibodies: clinical significance. *Lupus* 1998;7(Suppl 2): S107-109.
- Tsutsumi A, Spatola L, Cinquini M, et al. Anti β 2-glycoprotein I antibodies. *Lupus* 1998; 7 (Suppl2): S98-102.
- Ravelli A, Caporali R, Montecucco C, et al. The antiphospholipid syndrome in childhood (Editorial): *J Rheumatol* (Editorial) 1996; 23:1121-1122.
- Seaman D, Londino V, Kwoh C, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 1995; 6:1040-1045.
- Gattorno M, Buoncompagni A, Molinari AC, et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis, and overlap syndromes: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995; 34:873-876.
- Asherson R. The Catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19:508-512.
- Baca V, García-Ramírez R, Ramírez-Lacayo M, et al. Cerebral infarction and antiphospholipid syndrome in children. *J Rheumatol* 1996; 23:1428-1431.
- Brey R, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998; 7 (Suppl 2): S67-S74.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995; 332: 923-927.
- Asherson R and Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995; 22:62-66.
- Asherson R, Higenbottam T, Xuan A, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17:1992-1998.
- Khetarfal R, Goraya J, Singh M, et al. Pulmonary hypertension as a presenting feature of childhood SLE: Association with lupus anticoagulant. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:325-326.
- Cassidy J, Petty R. Systemic lupus erythematosus. En: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995: 261-329.
- Berube C, Mitchell L, Sliverman E, David M, Cyr C, Laxer R, Adams M, Vegh P, Andrew M. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A cross sectional study. *Pediatric Res* 1998; 44:351-356.