



Síndrome Antifosfolípido

Curso Especialista Medicina

Interna-Clínica Médica

Prof. Dra Viviana Falasco

Síndrome Antifosfolípido

“Es un estado de hipercoagulabilidad adquirida caracterizado por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos asociados a trombosis vasculares y pérdidas fetales recurrentes”

- La primera evidencia de los aFL fue en 1952, con los falsos positivos para la detección de Sífilis.
 - Antígeno: cardiolipina-colesterol-leutina
- En 1998 en un panel Internacional en Sapporo (Japón), se estableció los criterios para definir el Síndrome Antifosfolípido (SAF) y luego en Sidney 2004. Revisión 2006.

Etiología SAF

- SAF Primario

- SAF asociado

otras colagenopatías

Vasculitis

PTI

Neoplasias

Infecciones

EII :Enf. de Crohn

Fármacos

LES

SAF en diferentes situaciones clínicas

- AAF estimulado por infecciones:
No asociado a trombosis: Enf. de Lyme, Sífilis, CMG, EBV
Asociado a posible trombosis: varicela, HIV, VHC
- AAF asociado a cáncer: Sind. Linfoproliferativos
- AAF asociado a medicamentos: penicilina, hidralazina, quinina, fenotiazinas

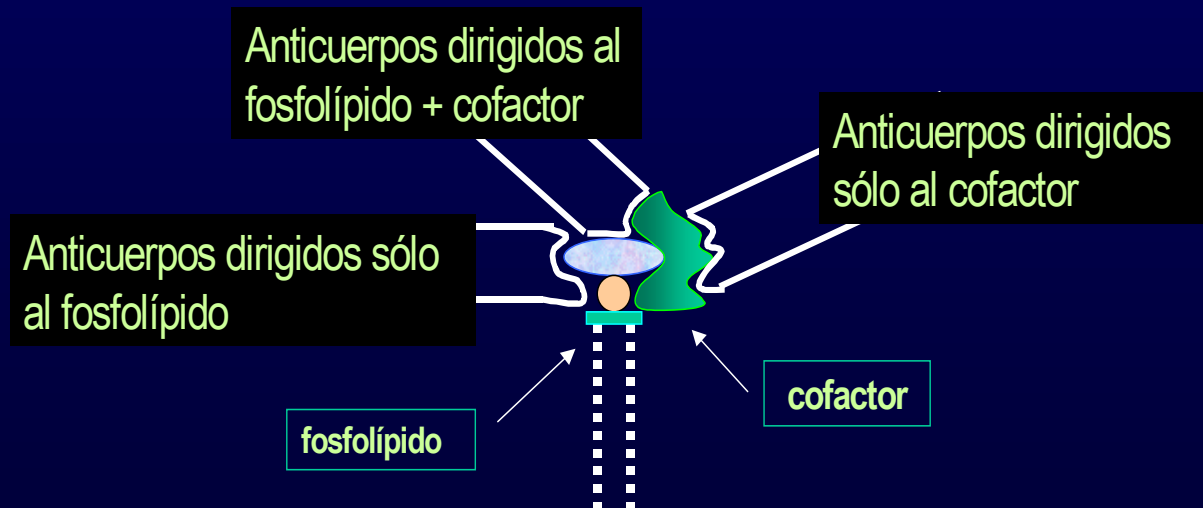
PATOGENIA

Proteínas fijadoras de fosfolípidos:

B2 glicoproteína I
Protrombina
Proteína C
Proteína S
Anexina V
Kininógenos

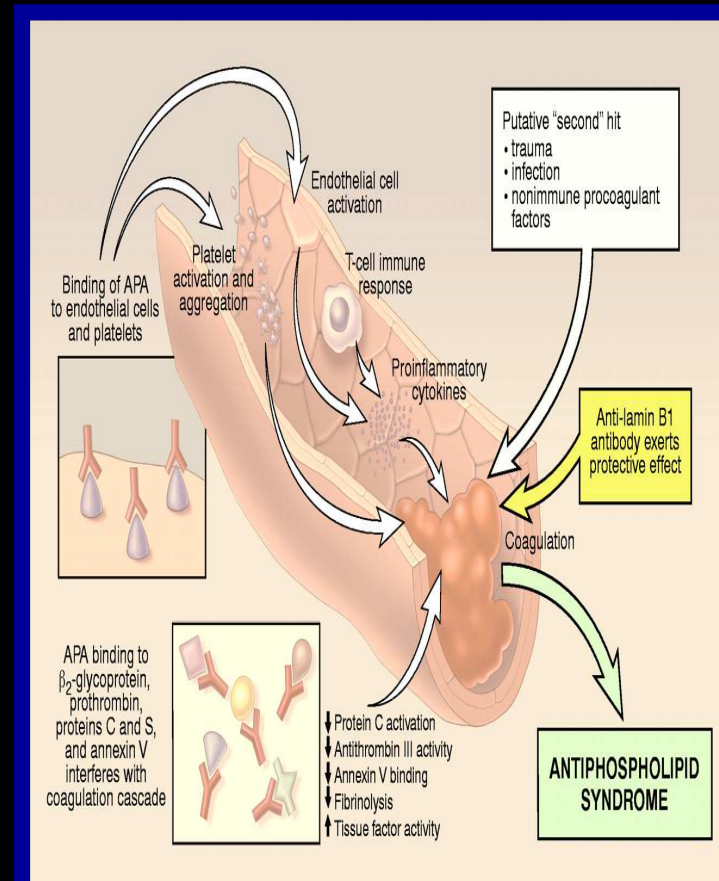
Ac anti-cardiolipina IG,M
Anticoagulante Lúpico
B2 glicoproteína I

Los anticuerpos antifosfolípidos no sólo involucran al fosfolípido sino también a otra proteína, de la cascada de la coagulación, a la que se le denomina **cofactor**.



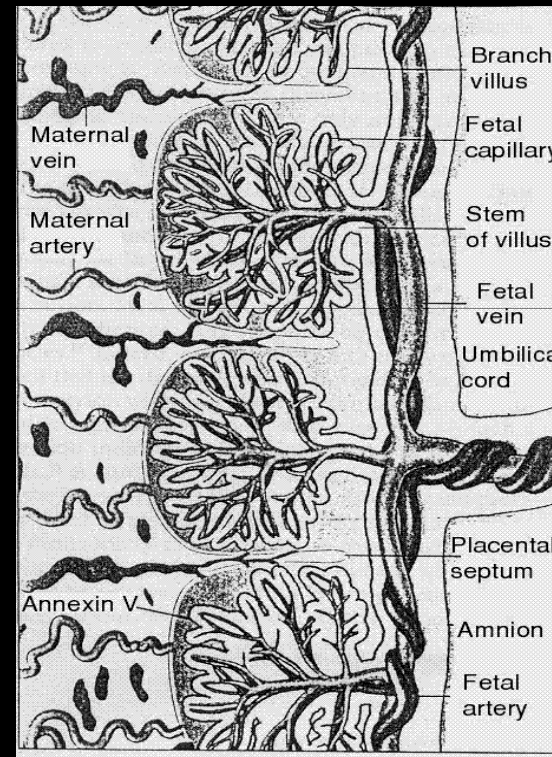
Mecanismos patogénicos

- Activación de células endoteliales
- Inhibición de la Proteína C activada
- Disminución de la activación de antitrombina III
- Anormalidades en la función plaquetaria
- Anormalidades en la activación del Complemento
- Inducen moléculas proadhesivas, proinflamatorias y procoagulantes que inducen a la trombosis
- Desplazan Anexina V



Anexina V

- Actividad anticoagulante, desplaza proteínas de la coagulación
- La membrana apical del sincitiotrofoblasto expresa FS, donde se uniría la anexina V



- Los aFL desplazarían a la anexina V de la superficie fosfolípida con lo que se desencadenaría los mecanismos trombogénicos

Frecuencia de ACF en diferentes poblaciones

Población	Anticuerpos Anticardiolipinas	Anticoagulante Lupico
Sujetos Normales	2- 5%	0-1%
Embarazos Normales	1-10%	-
Ancianos	>50%	-
Pacientes con LES	17-86%	7-65%
Familiares de pacientes con LES	8-31%	-

Clínica

❖ Trombosis venosa recurrente

- ✓ Trombosis venosa profunda
- ✓ Tromboembolismo pulmonar

❖ Trombosis arterial recurrente

- ✓ Infarto de miocardio
- ✓ Stroke

❖ Morbilidad en el embarazo

- ✓ Pérdidas fetales tempranas o tardías

Manifestaciones Obstétricas

- **Inflamación placenta**
- **Disrupción funcional del trofoblasto**
- **Alteración quimiotaxis trofoblasto**
- **Alteración cociente citoquina/quemocina**
- **Desplazamiento de Anexina V**

Aborto espontaneo

Muerte fetal en 2º o 3º trimestre

RCIU severo

Pre-eclampsia severa de inicio precoz

Parto pre término

Elevación de alfa-feto proteína en suero materno



Trombosis Venosas

- Venas profundas de miembros inferiores TVP
- Venas axilares
- Venas renales
- Venas hepáticas
- Venas Suprahepáticas
- Venas adrenales
- Venas cerebrales(senos venosos)

Trombosis arteriales

- Arterias cerebrales
- Arterias retinianas
- Arterias coronarias
- Arterias mesentéricas
- Arterias periféricas
- Arterias renales

Manifestaciones Neurológicas

- **Accidentes cerebro vasculares y AIT**
- **Demencia multiinfarto. Déficit cognitivo**
- **Mielitis transversa**
- **Corea**
- **Síndrome de Guillain- Barré**
- **Epilepsia**
- **Síndrome tipo esclerosis múltiple**
- **Hipertensión intracraneal idiopática**



Manifestaciones Cutáneas

- **Lívedo reticularis**
- **Síndrome de Sneddon**
- **Úlceras cutáneas**
- **Necrosis digital**
- **Lesiones purpúricas**
- **Lesiones nodulares**
- **Hemorragias subungueales**



Manifestaciones Oculares

- **Amaurosis fugaz**
- **Neuropatía óptica**
- **Hemorragia vítrea**
- **Glaucoma**

**Trombosis vena oftálmica por
SAF**



Manifestaciones Renales

- Trombosis de arterias, arteriolas
(engrosamiento intimal, fibrosis subendotelial e hiperplasia de capa media, fibrosis)
- Microangiopatía trombótica renal con isquemia
- Hipertensión arterial acelerada
- Trombosis glomerular en el LES
- IRA en el SAF catastrófico
- Trombosis vena renal

SAF Y CORAZON

I-Endocardio:

Valvulopatías: Engrosamiento

Endocarditis verrugosa. Trombosis Mural

II- Ateromatosis

III-A nivel del Miocardio:

Cardiopatía Isquémica con y sin IAM

Trombosis de la microcirculación

Oclusión de los puentes revascularizados

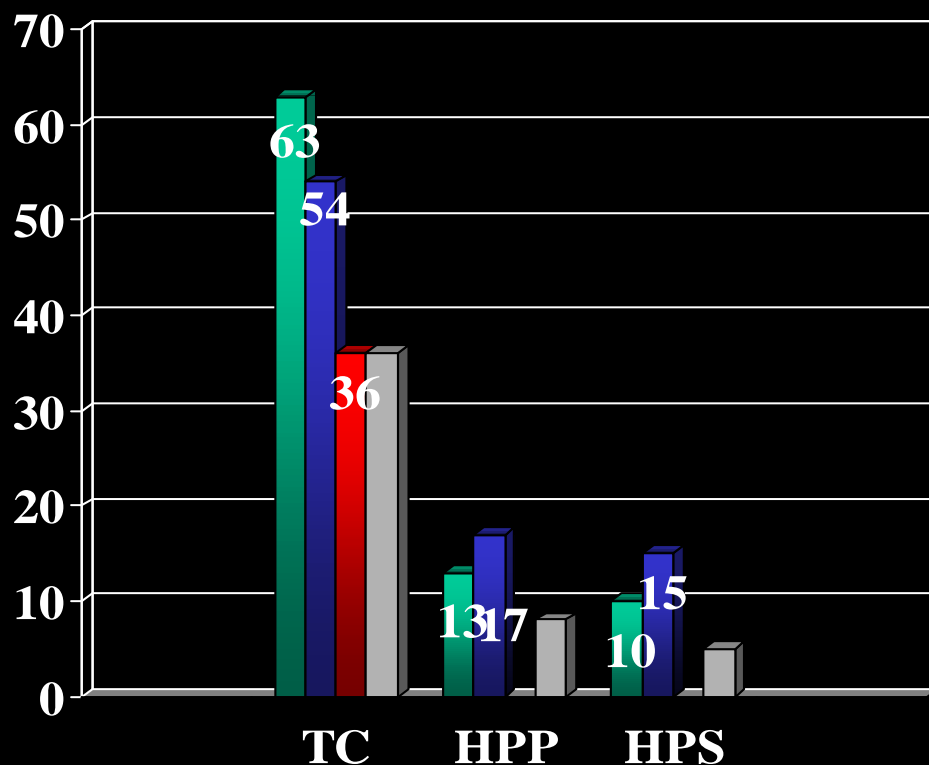
VI-- Hipertensión pulmonar

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

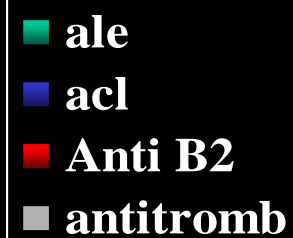


AAF en Hipertensión Pulmonar

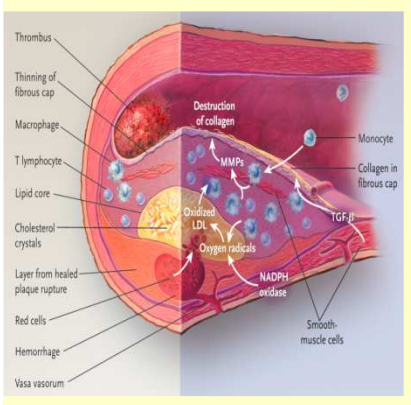
54 pacientes con HP: 23 con HPP, 20 HPS, 11 PH tromboembolica cronica
Martinuzzo ME ,Pombo G,Forastiero RR,Cerrato GS,Colorio CC,Carreras LO
Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Division of Hematology,
Favaloro Foundation, Buenos Aires, Argentina.



ALE diagnosticado con screening
y confirmado con tests
de coagulación aCL, anti-beta2-GPI,
y Ac protrombina por ELISA



Factores que aceleran la aterogénesis en el SAF



↑ Factor de Von Willebrand
 ↑ Factor tisular
 ↑ Moléculas de adhesión
 ↑ Tromboxano
 ↑ Agregación plaquetaria
 ↓ Actividad de proteína C
 ↓ B2- GP1

Estado Pro-trombótico

Depósito persistente de fibrina sobre el endotelio

aFL

Inmunocomplejos

↓ actividad de PON

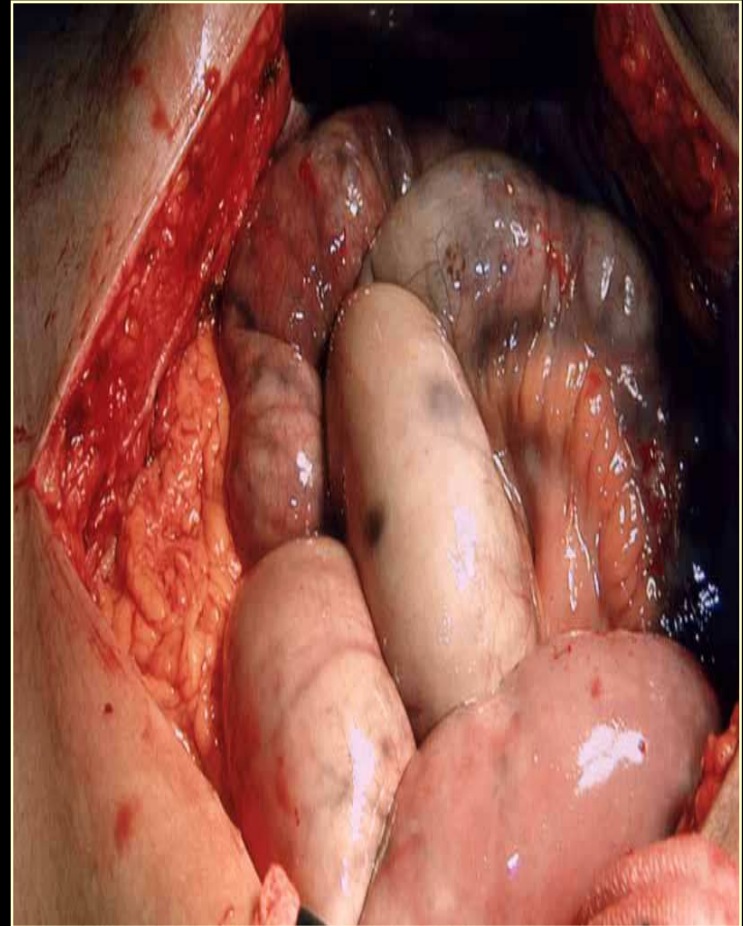
↑ LDL ox

Activación endotelial

ATHEROGENESIS

Manifestaciones Gastrointestinales

- **Síndrome de Budd-Chiari**
- **Hiperplasia nodular regenerativa**
- **Enfermedad veno-oclusiva hepática**
- **Necrosis Hepática**
- **Isquemia intestinal**
- **Infarto esplénico**
- **Pancreatitis**



SAF Otras Manifestaciones

- Endocrino: Enfermedad de Addison
Hipopituitarismo
- Hematológico: Trombocitopenia, Anemia
Hemolítica
- Pulmonar: Embolia e infarto pulmonar
Hipertensión pulmonar.SDRA, Alveolitis
fibrosante
- Osteonecrosis

SAF Catastrófico

- Coagulopatía/ Vasculopatía aguda
- Títulos elevados AAF y ACL
- 25% CID
- 50% Muerte
- Fallo multiorgánico: Compromiso clínico de al menos tres órganos en forma aguda y con histopatología que evidencia oclusiones múltiples de grandes y pequeños vasos
- El compromiso microangiopático es más frecuente en SAC que en el SAF clásico

LABORATORIO

Anticardiolipinas Título

	UNIDAD	NEGATIVO	POSITIVO DÉBIL	POSITIVO
ACA IgG	GPL U/mL	< 10	10-40	> 40
ACA IgM	MPL U/mL	< 10	10-40	> 40

Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome

David Keeling,¹ Ian Mackie,² Gary W. Moore,³ Ian A. Greer,⁴ Michael Greaves⁵ and British Committee for Standards in Haematology

British Journal of Haematology, 2012, 157, 47–58

Anticoagulante lúpico

Grupo Ac frente

β 2glicoproteína I,
protrombina y
anexina V

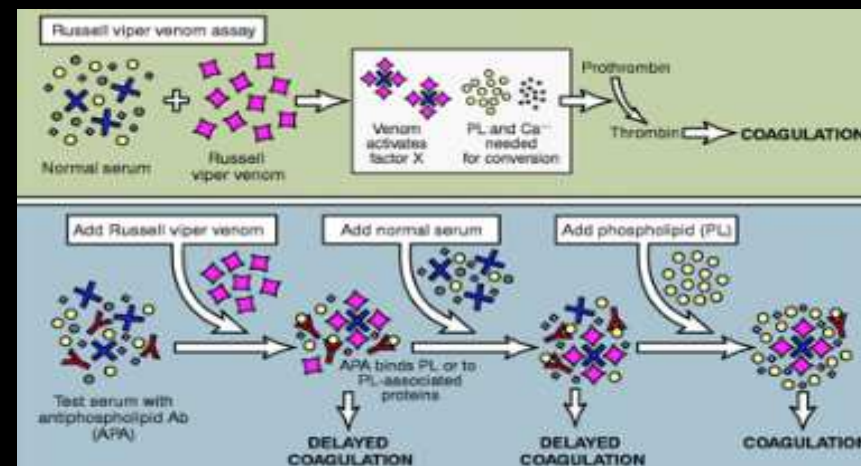
fosfolípidos aniónicos
(cardiolipina, fosfatidilinositol,
fosfatidilserina...)

Ig Isotipos IG G,M,A

Forman
complejos

Screening
Confirmación

- 1- Coagulación dependiente de fosfolípidos prolongada, demostrada por KPTT, tiempo de dilución de veneno de la víbora Russell, tiempo de dilución de protrombina
- 2-Falla para corregir la coagulación al agregar plasma normal (pobre en plaquetas)
- 3-Disminución de la corrección del tiempo de coagulación prolongado en el test de screening con el agregado de fosfolípidos
- 4-Exclusión de otras coagulopatías como inhibidor del factor VIII o heparina



Anticuerpos anti B2 glicoproteína I

- Isotipos IG M, G, A
- Ig A grupos étnicos afroamericanos
- Relacionados con Trombosis
- Papel en mujeres con ACV isquémico

Asociados a
Eclampsia
Preeclampsia
Abortos

Receptores

apolipoproteína E2'
 glicoproteína Ib α
 anexina 2
 TLR, megalina, receptor VLDL
 proteínas receptor LDL
 glicoproteína ligando de P-selectina
 receptor plaquetario 4

Activación

- Células endoteliales
- Plaquetas
- monocitos

Favorece
Trombosis

	UNIDAD	NEGATIVO	POSITIVO DÉBIL	POSITIVO
β2-GPI IgG	U/mL	<7	7-10	>10
β2-GPI IgM	U/mL	<7	7-10	>10

Anticuerpos y Primera Trombosis

Estudio	Riesgo Relativo (95%IC)
Anticoagulante Lupico	3.6 (1.2 - 10.9)
AC Anti- 2βGPI	2.4 (1.3 - 4.2)
AC Anti-Protrombina	1.4 (1.0 - 2.1)
Anticoagulante Lupico + Anti- 2βGPI o Anti-Protrombina	10.1 (1.3 – 79.8)

De Groot, De Laat, et al. Blood. 2005; 105; 1540-5

Criterios Diagnósticos del SAF

Sidney 2004- 2006

Clínica

1-Trombosis vascular

Uno o más episodios de trombosis arterial y/o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmada por estudios de imágenes o histopatológicos (a excepción de trombosis venosa superficial).

2 Morbilidad obstétrica

- Uno o más MFIU (>10 semanas de gestación) de fetos morfológicamente normales documentado por ultrasonido o por examen directo del feto, o
- Uno o más nacimientos prematuros (<28 semanas de gestación) de neonatos morfológicamente normales debido a pre-eclampsia o eclampsia severa o insuficiencia placentaria severa (peso de placenta <10 percentilo y/o infartos placentarios afectando >20% de la placenta), o
- Tres o más abortos tempranos (<10 semanas de gestación) excluyendo causas maternas anatómicas u hormonales y causas paternas y maternas cromosómicas

Se recomienda clasificar en los estudios clínicos a los pacientes en los tipos 2a, 2b o 2c

Criterios Diagnósticos del SAF Sidney

- Laboratorio
 - aCL (IgG y/o IgM), título moderado o alto, en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas, por ELISA estandarizado para medir aCL dependientes de β 2-GPI
 - Anticoagulante lúpico, en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas
 - Anti-b2GPI (IgG y/o IgM), en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas, por ELISA estandarizado
- Categorizar pacientes de acuerdo al tipo de aPL presente:
 - Ia sólo aCL
 - Ib sólo AL
 - Ic sólo anti-b2GPI
 - II cualquier combinación de aPL

Cuando sospechamos un SAF

Indicaciones para su determinación

- **Episodios repetidos de trombosis**
- **Historia de tromboembolismo pulmonar**
- **Primer episodio de trombosis en territorio no habitual**
- **Edad < a 50 años en 1º trombosis arterial**
- **Edad > a 50 años en trombosis arteriales en ausencia de ateromatosis**
- **Muerte fetal o abortos a repetición(3)**
- **Trombopenia persistente sin causa**

Otras indicaciones

- **L.E.S**
- **VDRL falsamente positiva**
- **Patología obstetrica: Eclampsia o preeclampsia**
RCIU
- **Lívido reticularis y úlceras en M. Inferiores**
- **Engrosamientos valvulares cardíacos**
- **Hemorragia suprarrenal bilateral**
- **Microangiopatía trombótica**

TRATAMIENTO

Terapia Antitrombótica SAF y Morbilidad Obstétrica

1era meta Prevenir pérdidas obstétricas:

- 1. Bajas dosis de ASPIRINA**
- 2. Combinación ASA con dosis Profilácticas de Heparina no Fraccionada o de bajo peso molecular:**

Aumento de tasa de nacidos vivos en combinación de ASA + Heparina (data preliminar con HBPM)

Tratamiento Embarazada

Escenario clínico	Recomendación terapéutica
AAF, sin historia de SAF (no pérdidas gestacionales ni trombosis)	Ningún tratamiento o dosis bajas de aspirina; suspender aspirina 3-5 días antes del parto
Historia de abortos recurrentes precoces, pérdidas fetales, neonatales o preeclampsia severa (sin historia de trombosis vasculares)	Dosis bajas de aspirina + HBPM dosis profilácticas (p.ej enoxaparina 1mg/Kg/d) ¹ ; suspender aspirina 3-5 días y heparina 6-24 horas antes del parto; reanudar heparina 6-8 horas después del parto y mantener 6 semanas
Historia de abortos recurrentes precoces, pérdidas fetales, neonatales o preeclampsia severa (con historia de trombosis vasculares)	Dosis bajas de aspirina + HBPM dosis terapéuticas (p.ej. enoxaparina 1mg/Kg/12h) ² ; suspender aspirina 3-5 días y heparina 6-24 horas antes del parto; reanudar de nuevo anticoagulantes orales (o heparina) 6-8 horas después del parto

Anticoagulación en SAF y Trombosis

Asintomático

Evitar factores de riesgo vascular; no utilizar inhibidores COX-2; ningún tratamiento o dosis bajas de aspirina; hidroxicloroquina si LES sintomático.

- **Tratar otros estados protrombóticos**
(Hiperhomociteineimia, obesidad, etc)
- **1er evento: Anticoagulación oral con INR blanco 2.5**
(2 - 3)
- **DURACIÓN DESCONOCIDA: BSH 6 ms - ASH 12 ms**
- **Eventos Recurrentes:**
 - **Bajo INR 2 - 3: Aumentar INR blanco 3.5, anticoagulación alternativa (HBPM), nuevas drogas?,**
 - Multiples Eventos: Anticoagulación INDEFINIDA.**
- **Otras estrategias: Inmunomodulación**

British Society of Hematology Guidelines 2005

ACCP Guidelines 2004 ASH Guidelines 2005 (Ortel et al)

SAF CATASTROFICO

- Plasmaféresis
- Inmunoglobulina EV
- Inmunomoduladores
- Biológicos: RITUXIMAB

Resumen Tratamiento

Situación clínica	Tratamiento
Asintomático	Evitar factores de riesgo vascular; no utilizar inhibidores COX-2; ningún tratamiento o dosis bajas de aspirina; hidroxicloroquina si LES sintomático.
Trombosis venosa o arterial	Anticoagulantes orales durante tiempo prolongado (indefinido); INR>3 en trombosis venosas recurrentes y arteriales ¹ .
Trombosis recurrente a pesar de anticoagulación efectiva	Anticoagulantes orales (INR>3) + aspirina (100 mg/d).
SAF catastrófico	Tratar factores precipitantes (p.ej. antibióticos); heparina + dosis altas de corticoides + IGIV o plasmáféresis

Tratamiento de Plaquetopenia

- **Corticoides**
- **AAS a baja dosis**
- **Hidroxicloroquina**
- **Danazol**
- **Dapsona**
- **ACO**
- **Inmunosupresores**



PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO



CASO CLÍNICO

- Paciente Sexo femenino ,33 años
- Antecedentes personales:
- Anemia hemolítica (09/09) .Abortos espontáneos
- Diagnóstico lupus eritematoso sistémico (02/10)
- MEDICACIÓN ACTUAL MEPREDNISONA 10 mg/d



SMI
BA

Historia Clínica

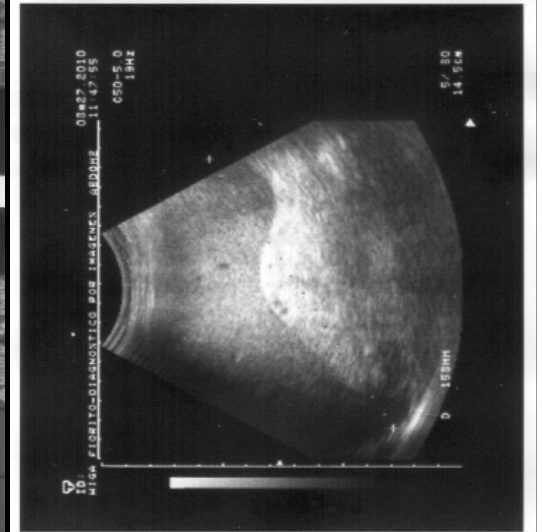
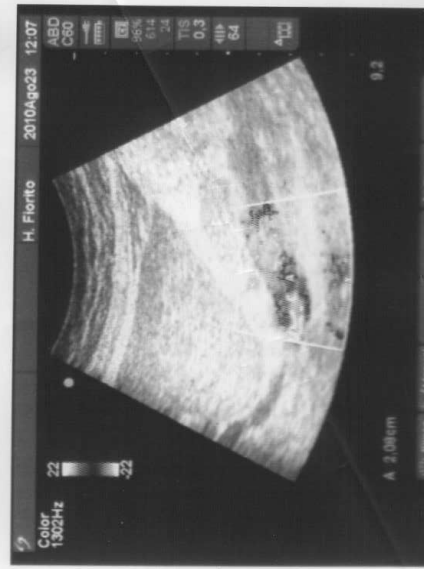
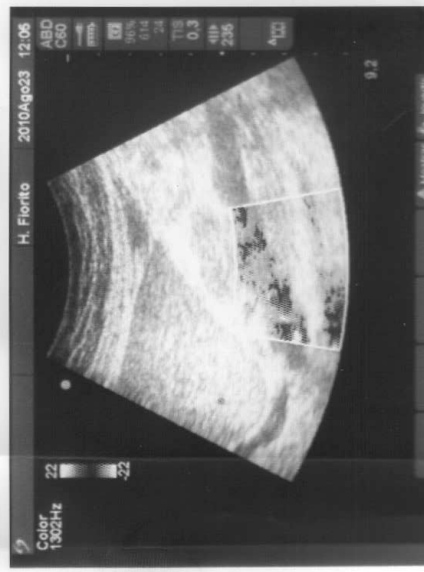
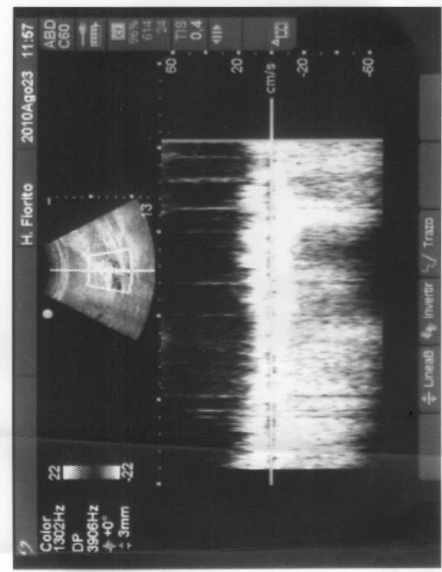
- Motivo de ingreso :**Dolor abdominal** (10 días de evolución)
- Ex Físico:
- CSV: T° 37,6°C; fc. 100 lpm; fr. 16 rpm; TA 110/70 mmHg
- **Palidez cutáneo mucosa**
- Mal estado dentario
- Cardiovascular: R1 y R2 en 4 focos, **soplo sistólico 3/6 en 4 focos con irradiación a cuello**, sin edemas
- Abdomen blando, depresible, **doloroso a la palpación superficial y profunda en epigastrio, hipocondrio y flanco izquierdo, traube mate, palpación de polo esplénico a 3 cm debajo reborde costal, RHA conservados.**



SMI
BA

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- Laboratorio:
RGB 9200 x mm³ (Linf 1300, Neu 7200),
Hb 9,7 g/dl, Hto 33%, VCM 93 u³, RDW 14,9 %,
PLAQ **126000** x mm³ , frotis retic 2%,
GLU 120 mg/dl,
Urea 21 mg/dl, Creat 0,52 mg/dl,
FAL 247 UI/l, TGO 39 UI/l, TGP 21 U/l, BT
0,82mg/dl, LDH 399 UI/l
- Rx tórax: sin lesiones pleuropulmonares evidentes





SMI
BA

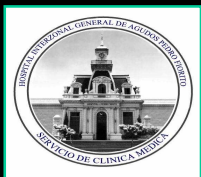
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- Ecografía abdominal: hígado aumentado de tamaño, con ecogenicidad conservada, **bazo aumentado de tamaño** (145 mm), A nivel de vena esplénica y confluente esplenomesentérico **imagen compatible con trombosis**
- Ecografía doppler portal: trombo de 20 mm que obstruye la vena porta y compromete la vena esplénica. **Vena porta** con flujo turbulento a nivel proximal. Esplenomegalia moderada con flujo en vasos hiliares. Se observan escasos vasos de neoformación a nivel esplenorenal



RESULTADOS

- FAN + 1/1200 patrón homogéneo
- FAN + 1/2500 patrón moteado
- ANTI DNA nativo NEGATIVO
- Ac anticardiolipinas IGG 40 GPL
IG M 120 MPL
- Complemento: C3 91,3 (VN 84 – 193) – C4 20,9 (VN 20 – 40)
- ERS 3 mm



PLAN TERAPÉUTICO

- Meprednisona 40 mg / día
- Anticoagulación



EVOLUCIÓN

- Dolor abdominal
- Alteración de enzimas hepáticas
CON AUMENTO DE TRANSAMINASAS
- Plaquetopenia progresiva



SMI
BA

Aumento de transaminasas

1. Asociación con hepatitis autoinmune
2. Hepatitis lúpica
3. Hepatitis isquémica
4. Hepatitis tóxica



EVOLUCIÓN

SMI
BA

- LKM 1 negativo
- AMA negativo
- ASMA negativo
- Anti p negativo

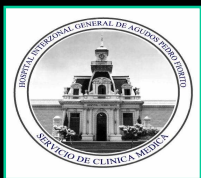
Plaquetopenia progresiva ($50.000 \times \text{mm}^3$)



La plaquetopenia podría ser secundaria a ?

SMI
BA

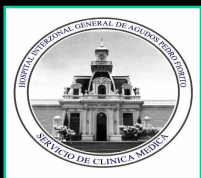
1. Síndrome antifosfolipídico
2. Secundaria a hiperesplenismo
3. A Ac anti plaquetarios
4. Uso de Heparina
5. Todas son correctas



EVOLUCIÓN

Recuento plaquetario: $20.000 \times \text{mm}^3$

- Dosaje IG G Ac. antiplaquetas positivo :
1273 (VN: 60 – 260)



CONDUCTA

- Suspensión de heparina
- Anticoagulación con acenocumarol según valores de RIN
- Meprednisona 2mg/kg/ds
- Rituximab (375 mg x m² superficie corporal) en dosis semanal



EVOLUCIÓN

- Aumento progresivo del recuento plaquetario
- Adecuado rango de anticoagulación
- Disminución progresiva de la esplenomegalia
- Normalización de hepatograma
- Se externa
- Comienza tratamiento inmunosupresor con azatioprina (50 mg / día)
- Reducción progresiva de dosis de meprednisona

Muchas Gracias