

Síndrome de Sneddon, anticardiolipinas y embarazo. Presentación de un caso

Dras. María E. Morantes, Ylse B. Gutiérrez C.

Servicio de Medicina Interna, Maternidad Concepción Palacios. Caracas, Venezuela.

RESUMEN

Se presenta un caso de livedo reticularis y enfermedad cerebro vascular (síndrome de Sneddon) quien posee historia de pérdidas fetales recurrentes y anticuerpos anticardiolipinas positivos.

Fue admitida en nuestra institución en dos ocasiones: en la primera cursaba con embarazo de edad de gestación incierta (el cual concluyó en aborto espontáneo) además de accidente cerebro vascular isquémico, recibiendo tratamiento con heparina y warfarina, con buena recuperación neurológica. En la segunda hospitalización a pesar de recibir terapia anticoagulante presentó huevo muerto retenido, realizándose legrado uterino y a los dos meses de su egreso tuvo nuevo accidente cerebro vascular isquémico, por lo que se asoció prednisona al tratamiento, resultando negativos los anticuerpos anticardiolipinas a los 10 días de iniciada la terapia inmunosupresora.

Llamamos la atención, sobre la amplia discusión del significado fisiopatológico de los anticuerpos anticardiolipinas y la diversidad de opiniones respecto al tratamiento para disminuir la morbimortalidad de este gran complejo sindromático.

Palabras clave: Síndrome de Sneddon. Antifosfolípido. Livedo reticularis.

SUMMARY

A case of livedo reticularis and cerebral vascular disease (Sneddon's syndrome) in a patient with recurrent fetal lost and positive anticardiolipin antibodies is presented.

Patient was admitted in our institution in two occasions: In the first time she had an gestation of unknown age (that ended in spontaneous abortion) besides an ischemic cerebral vascular accident, receiving heparin and warfarin, with good neurological recovery. In the second admission even though she received anticoagulant therapy presented a retained fetal death that required curettage; two months later presented another ischemic cerebrovascular accident, receiving prednisone, resulting negatives the anticardiolipin antibodies 10 days after initiated immunosuppressive therapy.

We discuss the physiopathologic role of anticardiolipin antibodies and the diversity of opinions regarding the treatment for decreasing the morbimortality of this syndrome

Key words: Sneddon's syndrome. Antiphospholipidic. Livedo reticularis.

INTRODUCCION

El síndrome de Sneddon (1) fue descrito en 1965, como la asociación de livedo reticularis con accidente cerebro vascular isquémico, siendo una patología poco frecuente, que predomina en mujeres más que en hombres. Los anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, son inmunoglobulinas que

primariamente se describieron en pacientes con lupus eritematoso sistémico (2), pero subsecuentemente ha sido observado en otras condiciones clínicas y también en pacientes sin enfermedad demostrable (2,3). La asociación entre el síndrome de Sneddon y los anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas) permanece incierta, encontrándose que el síndrome antifosfolipídico ha sido asociado con una variedad de desórdenes neurológicos que incluye cefaleas, migraña, corea, demencia, síndrome de Guillain Barré, etc. La fisiopatología es muy amplia basándose principalmente en las teorías inmunológicas, para tratar de explicar los fenómenos trombóticos, tanto arteriales como venosos, que serían los causantes de la isquemia cerebral, placentaria, dérmica, renal, etc. Se ha descrito que la frecuencia de abortos recurrentes en las pacientes con síndrome antifosfolipídico, es de alrededor del 81%, aumentando el riesgo de aborto con la edad, siendo en las mujeres catalogadas como abortadoras habituales, la posibilidad de un embarazo exitoso después de un tercer aborto de un 27%, sin tener herramientas muy claras para el tratamiento.

Por la complejidad de este caso y la diversidad de opiniones con respecto a la etiología y tratamiento, presentamos a una paciente con síndrome de Sneddon con pérdidas fetales recurrentes y anticuerpos anticardiolipinas positivos antes de la terapia inmunosupresora.

Historia clínica

Una paciente de 34 años de edad, dextrómana, V gesta, IV abortos, fue admitida por haber presentado pérdida del estado de consciencia y relajación de esfínter vesical, en su domicilio. Ingresó con sangrado por genitales externos, con fecha de última menstruación incierta. El examen físico reveló: presión arterial= 146/102 mmHg; frecuencia cardíaca= 82 por minuto; frecuencia respiratoria= 16 por minuto; afebril, en vigilia, pares craneales indemnes, afasia de expresión, hemiplejía derecha, con fuerza muscular I/V; reflejos osteotendinosos III/IV en miembro inferior derecho, clonus agotable en rodilla derecha, no Babinsky, sensibilidad conservada. Piel: livedo reticularis a predominio de miembros superiores e inferiores. Al examen ginecológico: cuello largo, posterior, permeable a un dedo, restos ovulares en el canal de parto. Los demás sistemas se encontraron dentro de límites normales.

Se practicó legrado uterino sin complicaciones,

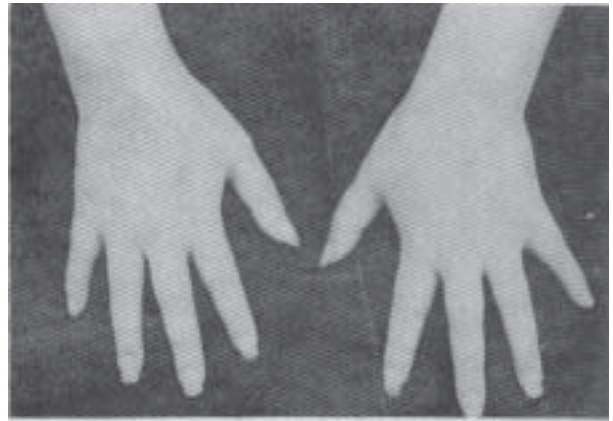


Figura 1. Nótese la alteración local circulatoria de la piel, de forma reticular, aplanada, con áreas circulares formadas por bandas oscuras con piel normal.

obteniéndose moderada cantidad de restos ovulares no fétidos. La tomografía axial computarizada de cráneo mostró: accidente cerebro vascular isquémico fronto parietal izquierdo y edema focal sin efecto de masa.

Ingresó al Servicio de Medicina Interna donde recibió tratamiento con: alfa metil dopa: 250 mg/vía oral (vo) c/12h; ácido acetil salicílico: 100 mg/vo día; heparina 5 000 U c/12h/subcutánea. Se midieron los anticuerpos anticardiolipinas con resultados de IgG= 30 U/ml (valor normal: < de 23 U/ml); el tiempo parcial de tromboplastina 32 segundos con el control de 30, el VDRL negativo. Se decidió anticoagulación definitiva comenzando con heparina vía endovenosa y posteriormente se inicio terapia con warfarina, con dosis diaria de 5 mg. Permaneció 18 días hospitalizada, con mejoría de cifras tensionales (120/80 mmHg) y recuperación notable del habla en forma progresiva, desaparición del clonus, quedando con monoparesia de miembro superior derecho y monoplejía de miembro inferior derecho con fuerza muscular IV/V; egresó, realizando fisioterapia semanal y control por consulta externa. Asistió a ésta en dos oportunidades. En la primera se evidenciaron cifras tensionales normales, sin tratamiento antihipertensivo, mejoría de la motilidad de los miembros superior e inferior derechos, el tiempo de protrombina: razón 1,5, manteniéndose con fisioterapia. En la segunda consulta refirió retraso menstrual de nueve semanas, por lo que se realizó ecosonograma pélvico que

reportó huevo muerto retenido, motivo por el cual se hospitalizó y se realizó legrado uterino sin complicaciones. Egresó de la segunda hospitalización a los 6 días sin cambios en su cuadro neurológico, manteniendo anticoagulación con warfarina vo 5 mg/día, con razón de tiempo de protrombina entre 1,5 y 1,8.

Permaneció estable y a los dos meses presentó convulsión tónico-clónica generalizada con desviación de rasgos faciales hacia la izquierda, siendo atendida en otro centro donde se realizó Doppler carotídeo el cual reportó arteroesclerosis carotídea bilateral sin compromiso hemodinámico. La resonancia magnética cerebral evidenció 2 imágenes de alta intensidad, una ubicada en el lóbulo frontal izquierdo, al lado de la línea interhemisférica y la otra, puntiforme en el área periventricular de probable etiología vascular. Además, se midió complemento sérico con valores de C3= 150 mg/dl (valor normal entre 100-200 mg/dl), C4= 20 mg/dl (valor normal entre 13-75 mg/dl) y células LE las cuales resultaron negativas. Se decidió anticoagulación con heparina vía endovenosa e inicio de prednisona vo 50 mg día. Se determinaron anticuerpos anticardiolipinas 10 días posteriores al inicio de dicho tratamiento, resultando IgG: 0,099 U/ml (vn= 0,495 U/ml) e IgM: 0,053 U/ml (vn= 0,272 U/ml). Egresó con anticoagulación vo con warfarina y prednisona a la misma dosis manteniendo su fisioterapia y control por consulta en nuestro centro.

DISCUSION

Livedo es un término utilizado por primera vez en 1860 para describir un disturbio local circulatorio de la piel, en donde el área de los muslos, mentón y otras regiones foráneas eran las más afectadas; su forma es reticular, aplanada, con áreas circulares formadas por bandas rojas o azules con piel normal. Ocurre como resultado de desórdenes de flujo sanguíneo a través de los vasos dérmicos y subpapilares, observándose como una reacción fisiológica a la exposición al frío y en estados patológicos del tejido conectivo (poliarteritis nodosa, crioglobulinemia y síndrome de Sneddon (4).

Sneddon (1) fue el primero en describir en 1965 este raro síndrome que asocia livedo reticularis y enfermedad cerebrovascular. Característicamente la enfermedad cerebrovascular se desarrolla en

mujeres jóvenes, generalmente con un patrón multifocal y a veces en personas sanas. Sneddon postuló que la arteritis obliterante era un evento patológico solapado. La etiología de este síndrome permanece incierta; pero desde el año 1985 se ha asociado a los anticuerpos antifosfolípidos, con reportes como los de Harris y col. (5), Grattan y col. (6) que enfatizan la fuerte asociación de diferentes eventos como trombosis, trombocitopenia y pérdidas fetales con estos anticuerpos.

Los anticuerpos antifosfolípidos son inmunoglobulinas adquiridas circulantes que inhiben las pruebas in vitro de coagulación dependientes de fosfolípidos (anticoagulante lúpico). Paradójicamente, los pacientes con anticoagulante lúpico tienen un incremento en el riesgo para eventos sistémicos y cerebrovasculares. Estos anticuerpos también han sido asociados con lupus eritematoso sistémico, uso de drogas (fenotiazina y otros) enfermedades autoinmunes, trombocitopenia, neoplasias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en individuos sanos (1) y en enfermedades que involucran la piel y cerebro como la enfermedad de Degos, tromboangiitis obliterante y ulceración lúrica de las piernas (7), diferenciándose actualmente el síndrome antifosfolípido primario y secundario (8).

Datos acumulados sugieren que el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas están íntimamente relacionados, ya que se piensa que reconocen determinantes antigénicos similares, teniendo alta afinidad por fosfolípidos aniónicos como la cardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico, así como baja afinidad para los fosfolípidos neutros (VDRL, DNA). No obstante, recientemente se demostró (2,7) que el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas son entidades bioquímicamente distintas, reconociéndose que el anticoagulante lúpico es capaz de inhibir las uniones calcio dependientes de la protrombina y factor Xa a las micelas de los fosfolípidos, bloqueando in vitro la actividad del complejo Xa-Va-Ca⁺⁺-fosfolípido (complejo protrombinasa) el cual es requerido para la conversión de protrombina a trombina (2,7), por lo que se prolonga el tiempo parcial de tromboplastina tisular que no se corrige con la adición de plasma normal; a diferencia de los anticuerpos anticardiolipinas que sólo se dirigen contra la cardiolipina y los otros fosfolípidos aniónicos siendo inmunoglobulinas tipo IgG e IgM detectadas por métodos de enzimoimmunoensayo

(ELISA). Aunque la patogénesis de la trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos es incierta se ha sugerido que los anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico pueden jugar un papel en su fisiopatología, proponiéndose varios mecanismos como el daño endotelial, anticuerpos que median la actividad plaquetaria, inhibición de los anticoagulantes endógenos como la trombomodulina, proteína C, antitrombina III, precalicreína, prostaciclina, pudiéndose hablar así de un mecanismo muy complejo (6,8-12).

En los estudios realizados a través del tiempo se encuentran discrepancias con respecto a la presencia de los anticuerpos anticardiolipinas en los pacientes con síndrome de Sneddon, encontrando trabajos como el de Kalashnikova y col. (7) donde 6 de 17 pacientes con este síndrome presentaban anticuerpos anticardiolipinas positivos y Levine y Welch (13) encontraron anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico en un mujer de 44 años de edad con síndrome de Sneddon. Por el contrario Burton (3) reporta 4 de 5 pacientes con síndrome de Sneddon y anticuerpos anticardiolipinas negativos y Rowtember y col. (14) describen a 5 pacientes con síndrome de Sneddon, de los cuales 4 presentaban anticuerpos anticardiolipinas negativos. En algunos trabajos (2,7) se plantea que estos anticuerpos fluctúan en el tiempo con o sin terapia inmunosupresora, como sucedió con nuestra paciente al iniciarse la prednisona, pudiendo además observarse cambios en el isotipo de anticuerpo.

Los anticuerpos antifosfolípidos, se han asociado con pérdidas fetales recurrentes, encontrándose desde el año 1975, trabajos como el de Nilson y col. (15) que reportan el caso de una paciente que presenta en forma consecutiva muertes fetales intrauterinas en las semanas 22-31-34 de gestación. Las pérdidas fetales ocurren a todo lo largo del embarazo, observándose estudios que reportan mayor prevalencia de estos accidentes obstétricos hacia las fases tardías del embarazo como segundo y tercer trimestre y últimamente también se nombra el primer trimestre (14,16,17), tanto para pacientes lúpicos como para las no lúpicos, inclusive se ha tratado de correlacionar la elevación solamente de la IgG con trombosis y pérdidas fetales (5,18-20).

Son pocos los casos publicados en la literatura con síndrome de Sneddon y embarazo como la paciente aquí reseñada, quien tiene historia de pérdidas fetales recurrentes con evidencia clínica de livedo reticularis y dos episodios de accidente cere-

brovascular isquémico, el primero de ellos cursando con embarazo, con anticoagulante lúpico negativo y anticuerpos anticardiolipinas IgG elevadas levemente, que resultaron negativos posteriormente al tratamiento con esteroides.

Existe amplia discusión sobre el tratamiento, sin llegar a un consenso sobre el mismo, tal vez porque todavía no está claro su significado patológico (8). Se ha utilizado terapia con pentoxifilina, ácido acetil salicílico, dipiridamol, heparina, warfarina, prednisona, azatioprina, inmunoglobulina y plasmaféresis, teniendo como objetivo disminuir los niveles de anticuerpos y controlar los eventos trombóticos (15,21): en este sentido encontramos autores como Lubbe y Liggins (22) que consideran que el éxito depende básicamente de la supresión de la actividad del anticuerpo anticardiolipina y la normalización de los valores de las pruebas de coagulación, relacionándose esto con la disminución de las anomalías placentarias, teniendo claro que a pesar de tener tratamiento, no siempre los embarazos llegan a culminar en forma exitosa. Durante el embarazo se ha utilizado heparina, ácido acetil salicílico, warfarina después de las doce semanas de gestación, además de prednisona, dexametasona, con combinaciones entre éstos, sin tener claro actualmente cuál de estas asociaciones previene mejor las complicaciones obstétricas (8,18-25), permaneciendo incierto el efecto beneficioso de las mismas.

Por todo esto, es necesaria la realización de estudios clínicos prospectivos, al azar, para poder establecer exclusión de las causas secundarias del síndrome antifosfolipídico y criterios de tratamiento y así disminuir la morbi-mortalidad de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Sneddon IB. Cerebro vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965;77:180-185.
2. Love P, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-698.
3. Burton JL. Livedo reticularis, porcelain-white scars, and cerebral thromboses. *Lancet* 1988;1:1263-1265.
4. Englert H, Loizou S, Dereu G, Walport M, Hugues G. Clinical and immunologic features of livedo reticularis in lupus: case-control study. *Am J Med* 1989;87:408-410.

5. Harris E, Chan J, Asherson R, Aber V, Gharavi A, Hughes G. Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin test. *Arch Intern Med* 1986;146:2153-2156.
6. Grattan C, Burton JL, Boon A. Sneddon's syndrome (livedo reticularis and cerebral thrombosis) with livedo vasculitis and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol* 1989;120:441-447.
7. Kalashnikova L, Nasonov E, Kushebaeva A, Gracheva L. Anticardiolipin antibodies in Sneddon's syndrome. *Neurol* 1990;40:464-467.
8. Vianna J, Khamashta M. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: A European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
9. Parke A, Weinstein R, Bona R, Maier D, Walker F. The thrombotic diathesis associated with the presence of phospholipid antibodies may be due to low levels of free protein S. *Am J Med* 1992;93:49-56.
10. Hughes G. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 1993;342:341-344.
11. Carreras L, Machin S, Deman R, Defreyn G, Vermeylen J, Spitz B. Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: Deteccion of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981;284:244-246.
12. Said P, Martinuzo M, Carreras L. Fisiopatología del síndrome antifosfolípídico. *Sangre* 1993;38(2):131-138.
13. Levine S, Welch K. The spectrum of neurologic disorders associated with antiphospholipid antibodies: lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch Neurol* 1987;44:876-883.
14. Rowtenberg W, Hennerici M, Aulich A, Holzke E, Lakomel H. Immunosuppressive therapy and Sneddon's Syndrome. *Lancet* 1988;2:629-630.
15. Nilsson I, Asfeldt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant (antitromboplastin). *Acta Med Scand* 1975;197:153-159.
16. Loizou S, Byron M, Engler J. Association of quantitative anticardiolipin antibody level with fetal loss in systemic lupus erythematosus. *Quart J Med* 1988;68:525-531.
17. Cowchock S, Smith J, Gocial B. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1002-1010.
18. Kawak J, Barini R, Gilman A, Beaman K, Beer A. Down regulation of maternal antiphospholipid antibodies during early pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:239-246.
19. Infante C, David M. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. *N Eng J Med* 1991;325:1063-1066.
20. Brown H. Anticuerpos antifosfolípídicos y pérdida gestacional recidivante. *Clin Obstet Gynecol* 1991;1:17-25.
21. Hugin M, De Cherney A. Lupus anticoagulant: Clinical manifestations. *Postg Obstet Gynecol* 1994;14(25):1-5.
22. Lubbe W, Liggins G. Lupus anticoagulant and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;173:322-327.
23. Silver R, Scott M, Sholl J, Hobart J, Neerhof M, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin in the treatment of cardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411-1417.
24. Chintemi M, Carvallo V, Pizzi R, Millan A. Síndromes antifosfolípidos y pérdidas fetales. *Gac Méd Caracas* 1991;99:178-188.
25. Silver R, Branch W. Should you treat women who have antiphospholipid syndrome? *Contemp Obstet Gynecol* 1994;39(6):63-83.