

ISQUEMIA DIGITAL SEVERA ASOCIADA A SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Intriago M.J.¹, Ríos C.^{1,2}

Centro de Reumatología y rehabilitación - CERER. Universidad Espíritu Santo²

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 18/jun/2017

Aceptado: 4/jul/2017

On-line:

Palabras clave:

Fibromialgia, disfunción sexual, sexualidad.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es un trastorno autoinmune sistémico adquirido caracterizado por episodios múltiples de trombosis vascular, venosa o arterial y complicaciones del embarazo asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos¹. Estos pueden ser de tres tipos, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos anti- β 2-glicoproteína-1, y para el diagnóstico requieren estar presentes en dos o más ocasiones, con una separación mínima de 12 semanas². Aproximadamente la mitad de los pacientes con SAF tienen una enfermedad del tejido conectivo subyacente, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES) y debutan con episodios de trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores (30-40% de los pacientes)³. La oclusión de pequeños vasos es la responsable de las manifestaciones cutáneas del SAF que incluyen livedo reticularis, ulceraciones, gangrena digital, hemorragias subungueales en astilla, trombosis venosa superficial, púrpura trombocitopénica, manifestaciones pseudovasculíticas, necrosis cutánea extensa, entre otras⁴. La gangrena e isquemia digital no son tan comunes y en una serie de casos de 200 pacientes se notificaron en sólo el 2% de ellos⁵. Reportamos un caso de isquemia digital y fenómeno de Raynaud severo en una paciente con SAF primario.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 18/jun/2017

Accepted: 4/jul/2017

On-line:

Keywords:

fibromyalgia, sexual dysfunction, sexuality.

The antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired systemic autoimmune disorder characterized by multiple episodes of vascular, venous or arterial thrombosis and complications of pregnancy associated with the presence of antiphospholipid antibodies¹. These can be of three types, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies or anti- β 2-glycoprotein-1 antibodies, and for diagnosis they must be present on two or more occasions, with a minimum separation of 12 weeks². Approximately half of patients with APS have an underlying connective tissue disease, mainly systemic lupus erythematosus (SLE), and they begin with episodes of deep vein thrombosis of the lower extremities (30-40% of patients)³. Occlusion of small vessels is responsible for the cutaneous manifestations of APS, including livedo reticularis, ulcerations, digital gangrene, subungual haemorrhages in splinters, superficial vein thrombosis, thrombocytopenic purpura, pseudovasculitic manifestations, extensive cutaneous necrosis, among others⁴. Gangrene and digital ischemia are not so common, in a series of cases of 200 patients were reported in only 2% of them⁵. We report a case of digital ischemia and severe Raynaud's phenomenon in a patient with primary APS.

CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años previamente sana, no fumadora, se presentó con dolor e isquemia severa de los dedos cuarto y quinto de la mano izquierda de 72 horas de evolución. Un mes antes había presentado cuadro clínico compatible con Chikungunya consistente en exantema cutáneo y artralgias de 24 horas de duración, luego de lo cual presentó dolor en la extremidad superior izquierda acompañado de frialdad de los dedos que mejoró parcialmente con analgesia.

En sus antecedentes refería dismenorrea, migrañas con auras desde hace 3 años, aborto de 5 semanas de causa desconocida hace 8 años, fenómeno de Raynaud y tumefacción matutina de manos de escasa duración desde hace 10 años.

Al examen físico se observó cianosis de falanges intermedia y distal de los dedos 4to y 5to de la mano izquierda la cual se intensificaba con el frío (figura 1a). No hubo evidencia de artritis, lesiones cutáneas, esclerodactilia, pitting ni edema. Pulsos radiales y cubitales estaban presentes.

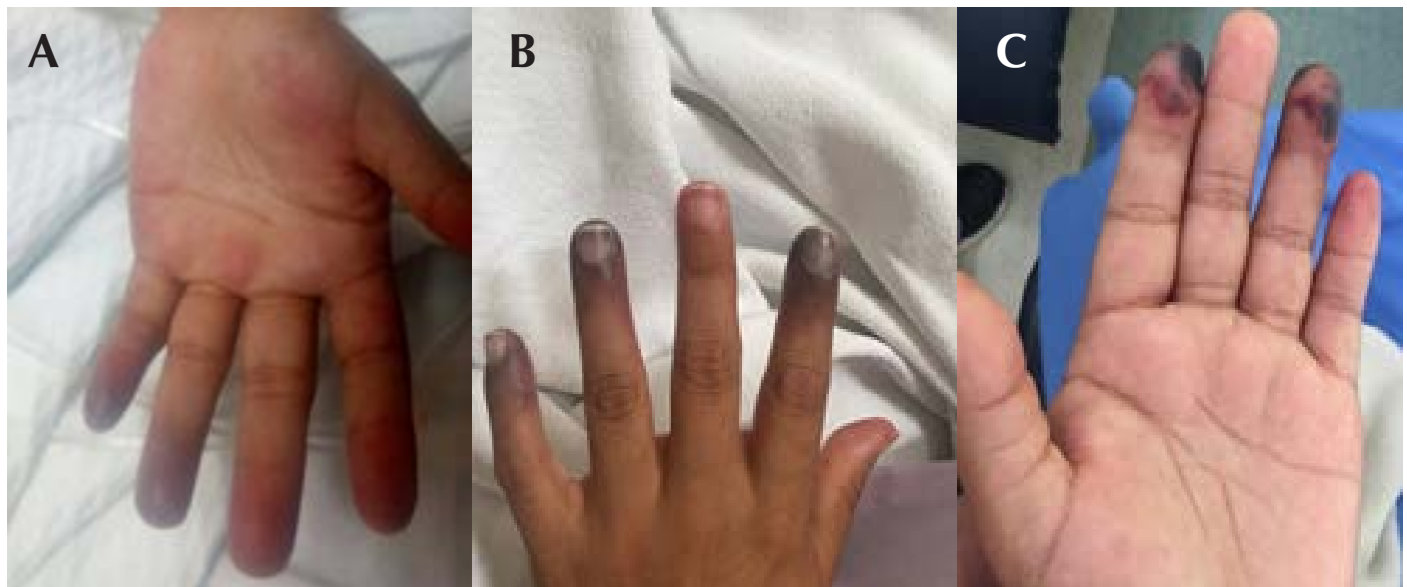


Figura 1. a. Cianosis de dedos anular y meñique izquierdos. b. Cianosis progresiva que compromete 2do, 4to y 5to dedos de la mano izquierda. c. Zonas necróticas en falanges distales de dedos índice y anular izquierdos.

El laboratorio reveló TTP prolongado (79,6/45), TP prolongado (18,2/13), tiempo de coagulación prolongado (16/10), INR normal (1,37), fibrinógeno normal (329 mg/dl), plaquetas normales (244000), anticuerpos antinucleares negativos, ANA Western Blot negativo, anticardiolipina IgM positivo (57/45 U/mL), anticoagulante lúpico positivo (3,6/1,1), complemento normal (C3 111,8 y C4 10,6) y proteinuria leve (192 mg en 24 h). La serología para el virus del Chikungunya fue negativa. En la capilaroscopia se evidenciaron escasas hemorragias y capilares dilatados sin llegar a ser megacapilares. En base a esto se realizó el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario.

Se inició tratamiento con enoxaparina 60 mg SC bid, ácido acetil salicílico 100 mg qd, pentoxifilina 900 mg IV en infusión continua, cilostazol 100 mg bid, nifedipino 30 mg VO tid, simvastatina 20 mg qd y un parche de nitroglicerina en el dorso de la mano qd. Además se recomendó evitar el frío, uso de guantes y aplicación de bolsas de agua tibia.

La paciente presentó mejoría del cuadro clínico, pero luego de 9 días, a pesar del tratamiento, se evidenció aumento de cianosis en las falanges intermedias y distales de 2do, 4to y

5to dedos de la mano izquierda (figura 1b), disminución de pulsos radial y cubital izquierdos y dolor intenso. La isquemia progresó hasta producir zonas de necrosis en los dedos índice y anular izquierdos (figura 1c).

La analgesia con tramadol y morfina de rescate resultaron ineficaces por lo cual se pautó perfusión con morfina, con mejoría sintomática. La angiotomografía de tórax y ecocardiografía Doppler resultaron normales. La ecografía Doppler de mano mostró datos de estenosis en lechos arteriales distales del miembro superior izquierdo, no trombos ni placas de aterosclerosis.

Se pautaron 3 pulsos de metilprednisolona 500 mg IV durante días seguidos, luego de los cuales se pasó a prednisona oral (60mg/d) y se añadió ciclofosfamida (500 mg/m² mensual), hidroxicloroquina (400 mg qd), sildenafil (50 mg tid) y fluoxetina (20 mg qd). Además la paciente se sometió a tratamiento en cámara hiperbárica con leve mejoría. Por deseos genésicos se cambió la ciclofosfamida por Rituximab. Finalmente, tras 10 días con alprostadil (40 mcg qd) se evidenció delimitación de la necrosis digital (figura 2).



Figura 2. Delimitación de la necrosis digital tras el tratamiento con alprostadil.

El tratamiento actual de la paciente incluye prednisona, hidroxicloroquina, aspirina, fluoxetina, simvastatina, nifedipino, cilostazol y rituximab con lo cual no ha reportado nuevas crisis.

DISCUSIÓN

El presente reporte describe un caso de altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos asociados con isquemia digital y fenómeno de Raynaud severo. No se encontró evidencia clínica ni de laboratorio de otras enfermedades del tejido conectivo ni otras causas de fenómeno de Raynaud. Los anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico fueron los únicos hallazgos relevantes y el hecho de que la clínica haya mejorado con el tratamiento antitrombótico e inmunomodulador respalda su papel como desencadenante de dichos fenómenos.

La trombosis con la consecuente isquemia y gangrena digital es inusual y se ha visto principalmente en pacientes con SAF secundario. Gonzalez, Kahn, Price, Kamino y Schaffer⁶ reportaron un caso de un paciente de 16 años con LES y fenómeno de Raynaud, quien a pesar del tratamiento con nifedipino, prednisona, micofenolato de mofetil e hidroxicloroquina presentó necrosis progresiva de los dedos de los pies y disminución de los pulsos pedios. El Doppler arterial mostró ausencia de flujo sanguíneo en los dedos del pie izquierdo y la biopsia mostró trombos en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre de la dermis reticular. En el laboratorio se encontraron títulos altos de anticuerpos anticardiolipina IgM y anticoagulante lúpico por lo cual se inició tratamiento con enoxaparina, metilprednisolona y nitroglicerina tópica, sin mejoría. Se discontinuó el nifedipino y se utilizó sildenafil con lo cual el dolor se alivió, los pulsos pedios se restituyeron y la gangrena se estabilizó.

Otro reporte de caso⁷ mostró un paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada que presentó isquemia digital severa resistente al tratamiento que lo llevó a la amputación de la parte distal del dedo índice izquierdo. Los hallazgos de laboratorio mostraron SAF asociado y se añadió warfarina

al tratamiento con lo cual no se presentaron más eventos isquémicos. Así mismo existen en la literatura casos descritos de isquemia digital por SAF asociado a vasculitis crioglobulinémica⁸ y neoplasias⁹.

En cuanto a isquemia digital asociada a SAF primario, se reportó el caso de un paciente con necrosis digital bilateral relacionado a fenómeno de Raynaud agresivo de dos meses de evolución¹⁰. La capilaroscopia fue normal, ANA, ANCA y crioglobulinas negativos y el PET no mostró tumores ni vasculitis de grandes vasos. El paciente resultó heterocigoto para el polimorfismo C677T del gen MTHFR y factor XII y presentó anticuerpos positivos para IgG anti- β 2-glicoproteína-1. A su tratamiento inicial con nifedipino, alprostadil y bosentán se le agregó enoxaparina con lo cual se obtuvo mejoría progresiva del dolor y reperusión digital.

Moon y colaboradores¹¹ así mismo reportaron el caso de una mujer con acrocianosis y gangrena digital progresiva en ambas manos de un mes de evolución con serología positiva de anticoagulante lúpico. No hubo evidencia de otros desórdenes trombóticos, enfermedades del tejido conectivo, infecciones o neoplasias. El tratamiento con heparina y prostaglandina E1 intravenosa llevó a la estabilización de los síntomas y luego de la terapia con anticoagulantes orales no se registraron recurrencias.

Como en estos casos, nuestra paciente presentó isquemia digital resistente al tratamiento que requirió múltiples fármacos para su manejo. En ausencia de diagnóstico histopatológico, es difícil distinguir si la isquemia vascular en estos pacientes se debe a oclusión por aterosclerosis, vasculitis o trombosis mediada por anticuerpos antifosfolípidos, por lo cual se recomienda tratamiento con anticoagulación completa, corticoides sistémicos e inmunosupresores¹². Además para el vasoespasmo que caracteriza al fenómeno de Raynaud se han usado ampliamente antagonistas de canales de calcio y nitroglicerina tópica con eficacia moderada^{13,14}. Los inhibidores de la fosfodiesterasa, iloprost, alprostadil y bosentán han tenido efectos significativos en pacientes con fenómeno de Raynaud e isquemia digital¹⁵⁻¹⁷.

Otros fármacos que han mostrado beneficios son la fluoxetina¹⁸ que aumenta el flujo sanguíneo regional al bloquear la recaptación del vasoconstrictor serotonina y las estatinas¹⁹ por sus efectos protectores vasculares al disminuir el colesterol LDL, radicales libres y marcadores de activación endotelial. El tratamiento con oxígeno hiperbárico ha demostrado mejorar úlceras que no responden a otros tratamientos al aumentar el suministro de oxígeno a los tejidos²⁰.

En Osteoartritis, hagamos un balance entre la EVIDENCIA y la **CONVENIENCIA** del paciente



- Reducir el dolor y el deterioro funcional
- Reducir el uso de AINEs
- Cambiar la progresión de la enfermedad

#1 CÁPSULA
AL DÍA



**Doble
mecanismo
de acción**

Avanzando en el tratamiento de la
hiperuricemia y la **GOTA**

Uralo[®]
Febuxostat

Balance entre potencia y seguridad

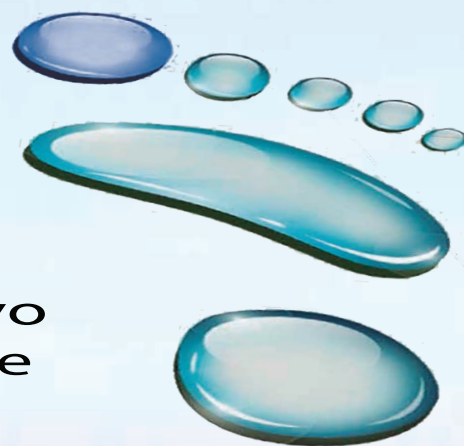
Nuevo mecanismo
de acción **selectivo**:

X Potente inhibición selectiva de la
xantina oxidasa (XO), que no interfiere
en otros procesos metabólicos de las
purinas o pirimidinas

✓ **69%** de los pacientes logra
la resolución de tofos

✓ **72%** de los pacientes
recuperan niveles de
uricemia menores a 6 mg

✓ Tratamiento alternativo
para la prevención de
nefrolitiasis



 **Uralo**[®] es más eficaz y mejor tolera-
do que alopurinol

 **Uralo**[®] es eficaz en hiperuricemia
crónica con presencia de depósitos de urato

 En hiperuricemia y gota tenemos la
sinergia integral con Uralo y Colchimedia

sanfer[®]

REFERENCIAS

- Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48-49:20-5.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-1027.
- Weinstein S, Piette W. Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(1):67-77.
- Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier FI, Costedoat N, Piette JC. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1785-93.
- Gonzalez ME, Kahn P, Price HN, Kamino H, Schaffer JV. Retiform purpura and digital gangrene secondary to antiphospholipid syndrome successfully treated with sildenafil. *Arch Dermatol.* 2011;147(2):164-7.
- Küçükşahin O, Ateş A, Okoh AK, Kulahcioglu E, Turgay M, Kınıklı G. Treatment Resistant Severe Digital Ischemia Associated with Antiphospholipid Syndrome in a Male Patient with Systemic Sclerosis. *Case Reports in Rheumatology.* 2014;291382.
- Shachaf S, Yair M. The correlation between antiphospholipid syndrome and cryoglobulinemia: case series of 4 patients and review of the literature. *Rev. Bras. Reumatol.* 2016;56(1):2-7.
- Grossman A, Gafer-Gvili A, Green H, Ben Aharon I, Stemmer SM, Molad Y, et al. Severe digital ischemia-a presenting symptom of malignancy-associated antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2008 Mar;17(3):206-9.
- Vargas-Hito J, Sabio J, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Alonso J. Severe digital necrosis as the clinical onset of antiphospholipid syndrome. *Intern Emerg Med.* 2016;11:761-762.
- Moon K, Hoon J, Duk H, Il D, Sik J, Hee J, et al. A Case of Primary Antiphospholipid Syndrome Presenting as Digital Gangrene. *The Journal of the Korean Rheumatism Association* 2003;10(1):76-81
- Asherson RA, Cervera R, Klumb E, Stojanovic L, Sarzi-Puttni P, Vinh J, et al. Amputation of digits or limbs in patients with antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(2):124-31.
- Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1841-7.
- Anderson ME, Moore TL, Hollis S, Jayson MI, King TA, Herrick AL. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(3):324-8.
- Levien TL. Phosphodiesterase inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Ann Pharmacother.* 2006;40(7-8):1388-93
- Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Del Papa N, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):253-6.
- Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3985-93.
- Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(9):1038-43.
- Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1801-8.
- Markus YM, Bell MJ, Evans AW. Ischemic scleroderma wounds successfully treated with hyperbaric oxygen therapy. *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1694-6