

Gabriela Medina-García^{1a}, Irvin Ordoñez-González^{2b}, Geraldine Vanessa Reyes-Navarro^{3c}, Berenice López-Zamora^{4d}, Miguel Ángel Saavedra^{5e}, María Pilar Cruz-Domínguez^{6f}, Olga Vera-Lastra^{7g}

Resumen

Introducción: el síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por trombosis arterial o venosa, o eventos obstétricos en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Suele diagnosticarse entre los 15 y los 50 años, y hay cinco casos nuevos por cada 100 000 personas al año. Se reporta un caso de SAF que presenta una adulta mayor con manifestación clínica poco usual.

Caso clínico: paciente mujer, sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, que a los 70 años presentó anemia hemolítica y Coombs directo positivo, lo cual se catalogó como anemia hemolítica autoinmune (AHAI) Coombs+, y trombocitopenia severa. Se descartaron otros trastornos inmunológicos, infecciosos, linfoproliferativos y tumores sólidos, y se diagnosticó síndrome de Fisher-Evans (SFE) con buena respuesta al tratamiento. Tres meses después, la paciente presentó trombosis venosa profunda en miembro pélvico izquierdo. Se determinaron aPL positivos y aloanticuerpos positivos, y se estableció el diagnóstico de SAF primario y como su manifestación inicial el SFE. Desde entonces la paciente fue tratada con acenocumarina y prednisona sin recurrencias de trombosis, con persistencia de trombocitopenia moderada y sin nuevas manifestaciones clínicas en 15 años de seguimiento.

Conclusión: ante la presentación inusual de esta enfermedad en adultos mayores con comorbilidades no se debe descartar la posibilidad del desarrollo de una enfermedad autoinmune primaria, por lo cual se debe tener en cuenta para su diagnóstico en este grupo etario.

Abstract

Background: Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disease, characterized by arterial or venous thrombosis and/or obstetric events in the presence of antiphospholipid antibodies (aPL). It is usually diagnosed in patients between the ages of 15 and 50 years, and there are 5 new cases per 100,000 people per year. It is reported a case of APS, which it is present in an older adult with an unusual clinical manifestation.

Clinical case: Female patient without history of autoimmune diseases, at age 70 presented hemolytic anemia, Coombs direct positive, classified as autoimmune hemolytic anemia (AHA) Coombs+, and severe thrombocytopenia. Other immunological, infectious, and lymphoid proliferative disorders and solid tumors were ruled out. Fisher-Evans syndrome (FES) was diagnosed with good response to treatment. Three months later, the patient presented deep venous thrombosis in the left pelvic limb, positive antiphospholipid antibodies (aPL) and positive aloantibodies were determined, establishing the diagnosis of primary APS and FES as its initial manifestation. Since then, the patient has been in treatment with acenocoumarol and prednisone without new recurrences of thrombosis, with persistence of moderate thrombocytopenia, without adding another clinical manifestation in 15 years of follow-up.

Conclusion: The unusual presentation of this disease in older adults with comorbidities should not rule out the possibility of the development of a primary autoimmune disease, so it should be considered for diagnosis in this age group.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Unidad de Investigación en Medicina Traslacional. Ciudad de México, México

²Universidad Veracruzana, Campus Veracruz, Facultad de Medicina. Veracruz, Veracruz, México

³Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Campus Puebla, Facultad de Medicina. Puebla, Puebla, México

⁴Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Facultad de Medicina. Villahermosa, Tabasco, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Reumatología. Ciudad de México, México

⁶Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", División de Investigación. Ciudad de México, México

⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-5891-8653^a](https://orcid.org/0000-0002-5891-8653), [0000-0001-7293-7132^b](https://orcid.org/0000-0001-7293-7132), [0000-0002-3345-9948^c](https://orcid.org/0000-0002-3345-9948), [0000-0003-1917-1240^d](https://orcid.org/0000-0003-1917-1240),
[0000-0003-0687-9944^e](https://orcid.org/0000-0003-0687-9944), [0000-0002-7118-9395^f](https://orcid.org/0000-0002-7118-9395), [0000-0002-8729-9775^g](https://orcid.org/0000-0002-8729-9775)

Palabras clave
Síndrome Antifosfolípido
Anciano
Enfermedades de Inicio Tardío

Keywords
Antiphospholipid Syndrome
Aged
Late Onset Disorders

Fecha de recibido: 27/01/2021

Fecha de aceptado: 25/03/2021



Comunicación con:
Gabriela Medina García



Teléfono:
55 5724 5900,
extensión 23015



Correo electrónico:
dragabymedina@
yahoo.com.mx

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por trombosis arterial o venosa y eventos obstétricos en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Suele diagnosticarse entre los 15 y los 50 años. Los pacientes con SAF primario de mayor edad tienen con mayor frecuencia eventos cerebrovasculares, embolia pulmonar, trombocitopenia, trombosis venosa profunda y angina de pecho como manifestaciones clínicas.¹

Se estima una prevalencia de aPL en población general del 1 al 5%. Solo una mínima proporción de estos individuos desarrolla la enfermedad. Se calcula que la incidencia al año del SAF es de cinco casos nuevos por 100 000 personas y la prevalencia es de 40-50 casos por 100 000 personas.²

Se reporta el caso de una paciente con SAF, el cual tiene una manifestación clínica poco usual en adultos mayores.

Caso clínico

Paciente mujer que actualmente tiene 85 años y desde el 2002 presentó el antecedente de hipertensión arterial sistémica, controlada con metoprolol. Ingresó al hospital en enero del 2005 a la edad de 70 años, a cargo del Servicio de Hematología, por presentar datos de anemia hemolítica, Coombs directo positivo (catalogada como anemia hemolítica autoinmune [AHAI] Coombs+), y trombocitopenia severa, anticuerpos ANA+ 1:80 patrón moteado fino, antígenos nucleares extraíbles (ENA) negativos, complemento normal y antiDNA negativo. Se descartó lupus eritematoso

sistémico (LES). Asimismo, dado que no existían datos clínicos de xeroftalmia o xerostomía, y ante la negatividad de los ENA, se descartó síndrome de Sjögren, otros trastornos infecciosos, linfoproliferativos y tumores sólidos, por lo que se diagnosticó síndrome de Fisher-Evans (SFE). La paciente fue tratada con azatioprina, ácido fólico, danazol y prednisona y tuvo buena respuesta al tratamiento.

En abril de 2005, la paciente presentó trombosis venosa profunda en miembro pélvico izquierdo. Se determinaron anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgM+ (3.9 UA), aCL IgG+ (1.2 UA, valor de referencia < 0.9 UA), anticoagulante lúpico (LA) positivo, antiDNA negativo y aloanticuerpos positivos. Se realizaron estudios de imagen para excluir la presencia de tumores sólidos (cáncer de pulmón, mama, riñón, colon, hígado, estómago y ovario) y desórdenes linfoproliferativos; todos fueron negativos. La paciente fue enviada a Reumatología, donde se le realizaron estudios confirmatorios 12 semanas después y se obtuvieron los siguientes resultados: aCL IgG 1.7 UA, aCL IgM 4.8 UA y LA positivo, ante lo cual se estableció el diagnóstico de SAF primario. Desde entonces, la paciente ha sido tratada con acenocumarina y prednisona a dosis bajas, sin nuevas recurrencias de trombosis, con persistencia de trombocitopenia moderada, dislipidemia, cardiopatía hipertensiva desde 2009, hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina, con estrecho seguimiento de niveles de INR, sin que se haya agregado alguna otra manifestación clínica hasta la actualidad. El último perfil inmunológico reportó aCL IgG: 77.7 GPL, aCL IgM: 103.4 MPL, LA+, antibeta-2GPI IgG: 10 y antibeta-2GPI IgM: 172.8.

En el cuadro I se muestran las variaciones en los parámetros de laboratorio a lo largo del seguimiento.

Cuadro I Evolución de las pruebas de laboratorio de la paciente

Analito	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2015	2018	2020
Hemoglobina (g/dL)	9.5	16.1	16	15.1	15	14.1	15	15.5	13
Hematocrito (%)	-	-	-	45	44	-	42	48	38.2
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	5260	5600	5200	5500	6400	4500	-	6720	4400
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	-	-	-	3135	4352	-	-	-	-
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	-	1680	-	1650	1152	-	-	692.16	580.8
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	42 700	95 300	68 000	81 000	89 000	68 000	109 000	61 000	82 000
DHL (U/L)	1306	374	233	-	253	-	-	-	-
Glucosa (mg/dL)	-	-	65	-	-	83	62	81.7	77
Creatinina (mg/dL)	-	-	-	-	-	0.64	0.6	0.75	-
Colesterol (mg/dL)	-	-	-	-	239	174	213	186.8	-
Triglicéridos (mg/dL)	-	-	-	-	225	-	254	139.2	180
Reticulocitos (%)	6.7	3	2	-	-	-	-	-	-
INR	6.8	3.12	268	2.89	2.61	3.23	2.2	4.79	2.09
Tiempo de tromboplastina parcial activada (en segundos)	-	-	-	-	-	-	120	-	158

DHL: deshidrogenasa láctica; INR: índice internacional normalizado (del inglés *international normalized ratio*)

Discusión

Este caso clínico ilustra una presentación inusual de SAF primario en un adulto mayor. Nuestra paciente presentó SFE a una edad tardía y esta es una manifestación inicial poco habitual.

El SAF se presenta principalmente en adultos jóvenes de ambos géneros, con una edad promedio de 40 años.^{3,4} Asimismo, el SFE es una condición que se presenta predominantemente en la edad pediátrica.

El SFE es una afección autoinmune caracterizada por la presencia de dos o más citopenias, que comúnmente incluye AHAI y trombocitopenia inmune (TPI), con o sin neutropenia inmune.⁵

Recientemente se ha presentado una proposición para clasificar la condición como primaria (idiopática) o secundaria (asociada con un trastorno subyacente). El SFE secundario se ha asociado con enfermedades como LES, inmunodeficiencia común variable (IDCV) y síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA), linfoma no Hodgkin (LNH) en pacientes mayores de 50 años, leucemia linfocítica crónica (CLL), infecciones virales (como el VIH, hepatitis C) y tras un trasplante alogénico de células hematopoyéticas o SAF.^{5,6,7} Nuestra paciente desarrolló SFE para el que se realizaron estudios de exclusión, a fin de descartar la asociación con un trastorno subyacente como los anteriormente mencionados.

La presencia de SFE en SAF primario se reporta hasta en un 10%. En un estudio realizado en México en 55 pacientes con SAF, se encontraron seis pacientes con SFE, dos (8%) con criterios clínicos de SAF y cuatro (13%) sin criterios clínicos, pero con positividad para aPL.^{8,9} En una cohorte de 1000 pacientes, Cervera *et al.*¹⁰ estudiaron la diversidad de las manifestaciones clínicas del SAF primario y encontraron una prevalencia de trombocitopenia y anemia hemolítica de 29.6 y 9.7%, respectivamente, sin reportarse la prevalencia de la combinación de ambas.

La confirmación diagnóstica debe ser exhaustiva y deben ser tomados en cuenta aquellos diagnósticos diferenciales que simulen esta enfermedad, entre los que los principales son el síndrome urémico hemolítico, la púrpura trombocitopénica trombótica, la hemoglobinuria paroxística nocturna y los síndromes mielodisplásicos.^{11,12}

La evolución clínica clásica del SFE es variable al comienzo, con remisiones espontáneas y exacerbaciones.¹³ En nuestro caso la manifestación inicial ha sido hemólisis con trombocitopenia y posteriormente trombocitopenia aislada persistente.

La prueba diagnóstica de oro es el Coombs directo complementado con indicadores de hemólisis y anticuerpos.^{14,15} Dichos auxiliares diagnósticos fueron confirmados en este estudio.

El SAF es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por la aparición de trombosis arterial o venosa, o eventos obstétricos en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, incluidos anticuerpos LA, aCL y antibeta-2 glucoproteína I (antibeta-2GPI). La mayoría de los pacientes con APS se diagnostican entre los 15 y los 50 años. En la gran cohorte europea (cohorte *EuroPhospholipid*) se notificó que el inicio del SAF ocurrió después de los 50 años de edad en el 13% de los pacientes.^{1,16}

El SAF primario verdadero puede ocurrir *de novo* después de los 60 años. En la cohorte *EuroPhospholipid* de 1000 pacientes con APS, se notificó el inicio de SAF *de novo* en 44 pacientes mayores de 60 años, lo cual confirmó que el inicio del SAF es raro en ancianos.^{1,16}

Cherif *et al.*¹⁷ reportaron siete casos con SAF de aparición en adultos mayores. Su paciente más añoso tenía 84 años. Todos tuvieron trombosis venosa y ninguno presentó SFE, a diferencia de nuestra paciente que tuvo manifestación inicial con SFE y posteriormente desarrolló trombosis.

El espectro clínico del SAF no se limita a los eventos trombóticos y abortos espontáneos: incluye manifestaciones adicionales que no pueden ser explicadas únicamente por un estado trombofílico. Desde que la enfermedad se definió por primera vez, el espectro clínico del SAF se ha ampliado para incluir muchas otras manifestaciones. Las manifestaciones clínicas no enumeradas en los criterios de clasificación (conocidas como manifestaciones extracriterio) incluyen manifestaciones neurológicas, cardiorrespiratorias, hepáticas, renales, cutáneas, óseas, vasculares y hematológicas, tales como trombocitopenia, anemia hemolítica Coombs + y SFE.¹⁸

La presentación clínica de nuestra paciente, que debutó con SFE como manifestación inicial de SAF primario, ejemplifica una presentación poco habitual pero posible, presente dentro de las manifestaciones extracriterio y no como una entidad clínica separada, que además se desarrolló en un grupo etario poco habitual.

La frecuencia en la presencia de aPL aumenta con la edad: en un estudio realizado por Fields se encontró una prevalencia del 12% en adultos mayores.¹⁹

Parte del diagnóstico diferencial debe ser la exclusión de neoplasias, debido a que recientes hallazgos sugie-

ren una mayor prevalencia de ciertos cánceres en pacientes positivos a aPL. Se ha reportado la asociación de aPL con neoplasias malignas, tumores sólidos y especialmente trastornos linfoproliferativos. En un estudio prospectivo se analizó la ocurrencia de malignidad en pacientes con anticuerpos aPL y se encontró que 19% desarrolló algún tipo de cáncer.^{20,21} Se postula que los autoanticuerpos pueden ser una consecuencia directa del propio tumor.^{22,23} Varios mecanismos se han sugerido para explicar la asociación entre los aPL y cáncer, entre los que se incluyen: 1) producción de autoanticuerpos como respuesta a antígenos tumorales; 2) secreción de anticuerpos aCL de células tumorales, y 3) producción de inmunoglobulinas monoclonales con actividad de LA y aCL.²⁴ Existen múltiples mecanismos que ocurren por medio de la actividad plaquetaria, endotelial y la expresión de factores tisulares que contribuyen a desarrollar el estado de hipercoagulabilidad en el cáncer al interrumpir principalmente la vía de coagulación y la fibrinólisis.^{25,26,27} Curiosamente, en presencia de aPL, todos estos mecanis-

mos participan activamente en el desarrollo de trombosis en SAF.^{28,29} Sin embargo, hasta el momento la paciente no ha desarrollado ninguna patología neoplásica.

Conclusión

La presentación inusual de esta enfermedad en adultos mayores con comorbilidades no debe descartar la posibilidad del desarrollo de una enfermedad autoinmune primaria, por lo cual se debe tener en cuenta para su diagnóstico en este grupo etario.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Grimaud F, Yelnik C, Pineton de Chambrun M, Amoura Z, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, et al. Clinical and immunological features of antiphospholipid syndrome in the elderly: a retrospective national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(6):1006-10.
- Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017; 151(1):43-7.
- Ghembaza A, Saadoun D. Management of Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicine*. 2020;8(11):508.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, De Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1011-8.
- Shaikh H, Mewawalla P. Evans Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Florida: Treasure Island; 2020 Jun 23.
- Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114(15):3167-72.
- Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood*. 2010;115(11):2142-5.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(6):366-74.
- Comellas-Kirkerup L, Hernández-Molina G, Cabral AR. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. *Blood*. 2010;116(16):305863.
- Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-93.
- Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med*. 2018;10(9):17184.
- Audia S, Griénay N, Mounier M, Michel M, Bonnotte B. Evan's syndrome: from diagnosis to treatment. *J Clin Med*. 2020;9(12):3851.
- Stolyar L, Rizi B, Lin S, Hsieh E. Systemic lupus erythematosus presenting as Evans syndrome. *Clin Case Rep*. 2019; 7:25134.
- Zulficar AA, Mahdi R, Mourrot-Cottet R, Pennaforte JL, Novella JL, Andrès E. Autoimmune hemolytic anemia – a short review of the literature, with a focus on elderly patients. *J Hematol Thrombo Dis*. 2015;03(06):228.
- Barcellini W, Fattizzo B. The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol*. 2020;11:946.
- 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;46:101927.
- Cherif Y, Jallouli M, Hriz H, Gouiaa R, Marzouk S, Snoussi M, et al. Late-onset primary antiphospholipid syndrome in the elderly: a report of seven cases. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(1):1037.
- Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):54860.
- Manukyan D, Rossmann H, Schulz A, Zeller T, Pfeiffer N, Binder H, et al. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:166370.
- Mahaum N, Prete PE. Antiphospholipid antibodies in malignancy: are these pathogenic or epiphenomena? *J Clin Rheumatol*. 2011;17(8):429-31.

21. Pham C, Shen YM. Antiphospholipid antibodies and malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22:121-30.
 22. Sawamura M, Yamaguchi S, Murakami H, Amagai H, Matsushima T, Tamura J, et al. Multiple autoantibody production in a patient with splenic lymphoma. *Ann Hematol.* 1994;68(5):2514.
 23. Thiagarajan P, Shapiro S, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest.* 1980;66(3):397405.
 24. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Cancer.* 1995;72(2):447.
 25. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol.* 2002;3(1):2734.
 26. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005;6(6):40110.
 27. Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama M. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta Haematol.* 2001;106(1-2):3342.
 28. Islam MA, Alam F, Sasongko TH, Siew HG. Antiphospholipid antibody-mediated thrombotic mechanisms in antiphospholipid syndrome: towards pathophysiology-based treatment. *Curr Pharm Des.* 2016;22(28):445169.
 29. Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17103.
-
- Cómo citar este artículo:** Medina-García G, Ordoñez-González I, Reyes-Navarro GV, López-Zamora B, Saavedra MA, Cruz-Domínguez MP *et al.* Síndrome antifosfolípido primario con debut tardío en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(3):248-52.