

Tromboembolisme pulmonar com a presentació d'una síndrome antifosfolípida

Dunia Carrera-García¹, Laura Díaz-Simal¹, César Martín-Martínez², Valentín Pineda-Solas¹, Josefa Rivera-Luján¹, Judith Sánchez-Manubens^{3, 4}

¹ Servei de Pediatria, ² Servei de Radiologia Pediàtrica, ³ Servei de Reumatologia Pediàtrica. Hospital Parc Taulí. Sabadell (Barcelona).

⁴ Unitat de Reumatologia Pediàtrica. Servei de Pediatria. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

RESUM

Introducció. Els fenòmens tromboembòlics són poc freqüents en l'edat pediàtrica. La majoria de casos són secundaris a un factor de risc identificable. Quan són espontanis, recurrents, de localització inusual o de gravetat desproporcionada, requereixen estudi de trombofília.

Cas clínic. Pacient de 14 anys, home, amb antecedent de trombosi venosa profunda i anticoagulant lúpic positiu, que consulta a urgències per episodi de pèrdua de consciència autolimitada. Presenta afectació de l'estat general, pal·lidesa i taquipnea. Saturació d'oxigen 87%, hipotensió (85/45 mmHg), taquicàrdia (155 ppm) i reompliment capil·lar allargat. En l'anàlisi sanguínia destaca dímer-D 7.224 ng/mL i troponina T 243 ng/L. Electrocardiograma amb descens difús del segment ST i ones T precordials negatives i radiografia de tòrax normal. Davant d'un quadre compatible amb tromboembolisme pulmonar (TEP) en pacient amb factors de risc de trombosi es completa l'estudi amb angio-TC, que mostra TEP massiu. Ingressa a unitat de cures intensives pediàtriques per tractament fibrinolític i posteriorment anticoagulació. En l'estudi de trombofília es comprova persistència de l'anticoagulant lúpic positiu, que al costat de trombosi de repetició comporta el diagnòstic de síndrome antifosfolípida (SAF).

Comentaris. La SAF és un estat d'hipercoagulabilitat d'origen autoimmunitari caracteritzat per la presència de trombosis, complicacions obstètriques i títols elevats d'anticossos antifosfolípids. La importància del seu diagnòstic precoç és la instauració de tractament anticoagulant indefinit per prevenir nous episodis trombòtics i, per tant, millorar el pronòstic.

Paraules clau: Embòlia pulmonar. Anticossos antifosfolípida. Síndrome antifosfolípida.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR COMO PRESENTACIÓN DE UN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Introducción. Los fenómenos tromboembólicos son poco frecuentes en la edad pediátrica. En la mayoría de casos son secundarios a un factor de riesgo identificable. Cuando son espontáneos, recurrentes, de localización inusual o de gravedad desproporcionada, requieren estudio de trombofilia.

Caso clínico. Paciente de 14 años, varón, con antecedente de trombosis venosa profunda y anticoagulante lúpico positivo, que acude a urgencias tras episodio de pérdida de conciencia autolimitada. Presenta afectación del estado general, palidez y taquipnea. Saturación de oxígeno 87%, hipotensión (85/45 mmHg), taquicardia (155 lpm) y relleno capilar prolongado. En la analítica sanguínea destaca dímero-D 7.224 ng/mL y troponina T 243 ng/L. Electrocardiograma con descenso difuso del segmento ST y ondas T precordiales negativas y radiografía de tórax normal. Ante el cuadro compatible con tromboembolismo pulmonar (TEP) en paciente con factores de riesgo de trombosis, se completa el estudio con angio-TC, que muestra TEP masivo. Ingres en unidad de cuidados intensivos pediátricos para tratamiento fibrinolítico y posteriormente anticoagulación. En el estudio de trombofilia se comprueba la persistencia del anticoagulante lúpico positivo, que junto a trombosis de repetición supone el diagnóstico de síndrome antifosfolípido (SAF).

Comentarios. El SAF es un estado de hipercoagulabilidad de origen autoinmune caracterizado por la presencia de trombosis, complicaciones obstétricas y títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido. La importancia de su diagnóstico precoz es la instauración de tratamiento anticoagulante indefinido y así prevenir nuevos episodios trombóticos y, por tanto, mejorar el pronóstico.

Palabras clave: Embolia pulmonar. Anticuerpos antifosfolípido. Síndrome antifosfolípido.

PULMONARY THROMBOEMBOLISM AS A PRESENTING SIGN OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Introduction. Thromboembolic phenomena are rare in the pediatric age. In most cases they are secondary to an identifiable risk factor. When they are spontaneous, recurrent, in unusual location or of disproportionate severity, they require a work-up for thrombophilia.

Premi al millor cas clínic presentat a la XXIV Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria (Terrassa, maig 2018).

Correspondència: Dunia Carrera
Servei de Pediatria. Hospital Parc Taulí
Parc del Taulí, 1. 08208 Sabadell
duniacg@gmail.com

Treball rebut: 11.02.2019
Treball acceptat: 31.01.2020

Carrera-García D, Díaz-Simal L, Martín-Martínez C, Pineda-Solas V, Rivera-Luján J, Sánchez-Manubens J.
Tromboembolisme pulmonar com a presentació d'una síndrome antifosfolípida.
Pediatr Catalana. 2020;80(3):115-7.

Case report. A 14-year-old boy with history of deep vein thrombosis and positive lupus anticoagulant was admitted in the emergency department after an episode of self-limited loss of consciousness. He presented altered general appearance, pallor and tachypnea. Oxygen saturation was 87%, and had hypotension (85/45 mmHg), tachycardia (155 ppm) and prolonged capillary refill. Laboratory evaluation was remarkable for D-Dimer 7224 ng/mL and Troponin T 243 ng/L. Electrocardiogram showed diffuse decline of the ST segment and negative precordial T waves, and chest radiography was normal. Due to the clinical findings compatible with pulmonary thromboembolism (PE) in a patient with risk factors for thrombosis, a CT-angiography was performed and showed massive PE. The patient was admitted to the pediatric intensive care unit for fibrinolytic treatment and subsequently anticoagulation. In the thrombophilia study, persistence of the positive lupus anticoagulant was confirmed, which, together with repeated thrombosis, suggested the diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS).

Comments. APS is a state of hypercoagulability of autoimmune origin characterized by the presence of thrombosis, obstetric complications and high titers of antiphospholipid antibodies. The importance of early diagnosis is the establishment of indefinite anticoagulant treatment to prevent new thrombotic episodes and therefore improve prognosis.

Keywords: Pulmonary embolism. Antiphospholipid antibodies. Antiphospholipid syndrome.

Introducció

El tromboembolisme pulmonar (TEP) és l'obstrucció total o parcial del llit vascular arterial pulmonar. Les seves repercussions clíniques són variables segons el grau d'obstrucció. El seu diagnòstic sol ser difícil per la inespecificitat del quadre, i es pot presentar amb gran varietat de símptomes. A més, les proves complementàries inicials (ECG, radiografia de tòrax i analítica sanguínia) solen ser normals, i serveixen fonamentalment per descartar altres entitats ¹. Aquestes característiques, juntament amb la baixa freqüència en l'edat pediàtrica, representen un important repte diagnòstic ².

Presentem un cas de TEP en un adolescent, amb la peculiaritat que és massiu i no presenta clínica de trombosi venosa profunda (TVP) a les extremitats inferiors. El TEP va ser secundari a una síndrome antifosfolípida, una presentació poc freqüent en població infantil, amb la dificultat diagnòstica que això comporta. La seva terapèutica obre el debat actual sobre l'anticoagulació en el pacient pediàtric.

Cas clínic

Pacient de 14 anys, home, que consulta a urgències després de patir un episodi al domicili de pèrdua de consciència recuperada, de pocs segons de durada i sense l'associació de moviments anormals, uns 10 minuts després d'ingerir per primera vegada un comprimit d'apixaban.

Com a antecedents patològics destaca un episodi de TVP sis mesos abans. En l'estudi inicial presenta temps de coagulació allargats: temps de protrombina (TP) ràtio 1,24 (0,7-1,2), temps de tromboplastina parcial activada (TPPA) ràtio 1,42 (0,7-1,3). Disminució de

proteïna C i S. Anticoagulant lúpic positiu (AL), amb la resta d'anticossos (Ac) antifosfolípida: anticardiolipina (ACL) i anti-β2 glicoproteïna (β2GPI) negatius.

Havia fet tractament amb heparina de baix pes molecular (HBPM) fins tres setmanes abans, moment en què es va suspendre per fer un estudi de trombofília.

El dia previ a l'episodi sincopal fa control a hematologia i s'indica iniciar tractament amb un nou anticoagulant oral, l'apixaban.

L'arribada a urgències presenta un triangle d'avaluació pediàtrica inestable, amb afectació de l'estat general, pal·lidesa i taquipnea. Saturació d'oxigen del 87%, hipotensió (85/45 mmHg), taquicàrdia (155 bpm) i fàrcit capil·lar prolongat.

La resta de l'exploració és normal, no presenta signes de TVP a les extremitats inferiors.

Tenint en compte els antecedents del pacient, es planteja com a diagnòstic diferencial anafilaxi secundària a ingesta de fàrmac i TEP.

La radiografia de tòrax és normal, i l'electrocardiograma mostra descens difús de l'ST (<1 mm) i ones T negatives en derivacions precordials.

En l'estudi analític sanguini destaca: dímer-D elevat 7224 ng/ml (0-500), troponina T elevada 243 ng/L (0-13) i TTPA allargat ràtio 1,68 (0,7-1,3). L'hemograma i la funció renal són normals.

Davant l'alta sospita clínica de TEP, tenint en compte els antecedents del pacient i la inestabilitat hemodinàmica, s'inicia de nou tractament amb HBPM (1 mg/kg) i es fa una angio-TC. L'angio-TC (Fig. 1) mostra troballes compatibles amb TEP massiu bilateral i confirma el diagnòstic.

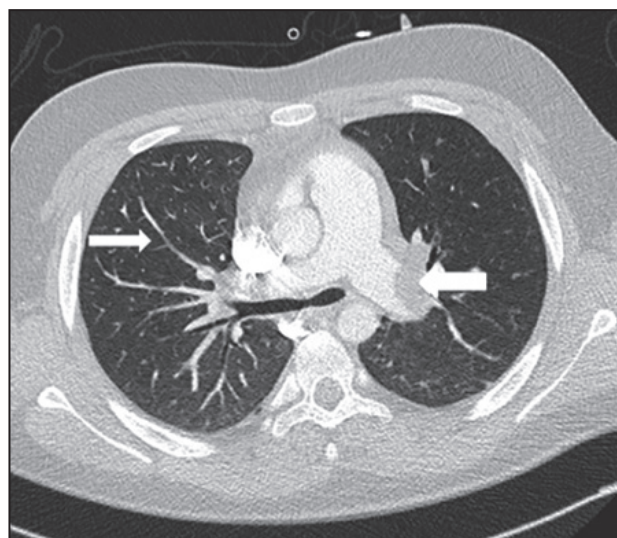


Fig. 1. Angio-TC. Defectes de repleció en les dues artèries pulmonars principals (fletxa gran), artèries lobars bilaterals i artèries segmentàries (fletxa petita).

Ingressa a la unitat de cures intensives pediàtriques, on s'inicia tractament fibrinolític mitjançant activador tissular del plasminogen (r-TPA), 0,5 mg/kg, dosi única.

Es completa l'estudi amb ecografia Doppler de membres inferiors, que mostra trombosi venosa profunda extensa en territori ili-femoral-popliti de l'extremitat inferior dreta i ecocardiograma que evidencia dilatació de cavitats dretes i vena cava inferior, secundàries a hipertensió pulmonar.

Tot i l'afectació tan extensa que presenta, l'evolució és favorable. Necessita drogues vasoactives (dobutamina 5 mcg/kg/min) i suport respiratori, tan sols mitjançant cànules nasals, les primeres 24 hores de l'ingrés. Pot ser donat d'alta a domicili al cap de 6 dies.

Després de completar l'estudi de coagulació es comprova la normalització de les proteïnes C i S i la persistència d'AL positiu i temps de coagulació allargats.

Amb la persistència d'AL positiu i els fenòmens trombòtics de repetició es planteja el diagnòstic de síndrome antifosfolípids (SAF), i es continua el tractament anticoagulant de manera indefinida.

A causa de la freqüent associació d'aquesta entitat amb el lupus eritematos sistèmic (LES), es completa l'estudi amb autoanticossos, que resulten negatius, i així es diagnostica de SAF primària (no associada a altres malalties autoimmunitàries).

Discussió

La SAF és una malaltia multisistèmica la patogènia exacta de la qual encara és desconeguda³.

Es caracteritza per la producció d'anticossos contra els fosfolípids presents a les membranes cel·lulars. Els anticossos provoquen lesió en aquestes membranes, incloent-hi les cèl·lules de l'endoteli vascular, i això activa mecanismes d'agregació plaquetària i coagulació. D'altra banda, també hi ha fosfolípids a les proteïnes, que actuen com a cofactors de la coagulació, i aquests anticossos n'alteren la funció i activen fenòmens d'hipercoagulabilitat³.

És una malaltia rara en la infància, encara que l'absència de grans estudis prospectius de la malaltia en infants fa difícil estimar la prevalença en aquest grup d'edat³.

Actualment, per fer-ne el diagnòstic s'utilitzen els criteris modificats de Sapporo 1998 / Sidney 2006. Es requereix la presència d'almenys un criteri clínic, trombosi vascular i/o morbiditat gestacional, i un criteri analític, que consisteix en la presència d'un o diversos Ac antifosfolípids positius: AL, ACL i / o anti-β2GPI i que persisteixi positiu en dues determinacions, separades dotze setmanes³.

En aquest cas el pacient presenta els fenòmens trombòtics de repetició, amb un primer episodi en forma de TVP i un segon episodi en forma de TEP massiu i l'anticoagulant lúpic positiu en dues determinacions.

Es distingeixen fonamentalment dues entitats clíniques: la SAF primària, que apareix de manera aïllada,

i la secundària, que ho fa associada a altres entitats autoimmunitàries, sobretot al LES, encara que també es pot associar a artritis idiopàtica juvenil, malaltia de Behcet o altres processos reumàtics³.

La SAF pediàtrica té un seguit de peculiaritats respecte la SAF de l'adult: hi ha més associació amb LES i menys risc de trombosi, probablement a causa de l'absència d'altres factors de risc cardiovascular. A més, tampoc segueix la típica distribució per sexes que es dona en el pacient adult (dona/home 5:1, pediàtric 1,2/1)⁴.

Aquestes peculiaritats, junt amb la seva baixa freqüència i l'absència de criteris diagnòstics específics per a l'edat pediàtrica, en dificulten el diagnòstic⁴.

El tractament fonamental de la síndrome és l'anticoagulació indefinida, per prevenir nous fenòmens trombòtics, ja que aquests condicionaran el pronòstic. L'anticoagulació representa actualment un repte en l'edat pediàtrica: hi ha pocs assaigs clínics amb anticoagulants i el seu ús es basa en dades extrapolades de població adulta⁵⁻⁶.

Els nous anticoagulants orals, com l'apixaban, inhibeixen de manera directa el factor Xa, amb nivells estables en plasma que no requereixen controls i sense risc de sagnat. Actualment el seu ús no està aprovat en edat pediàtrica i és discutit en població adulta. En el cas presentat, avaluant risc-benefici, es decideix el tractament amb aquest fàrmac per les característiques del pacient: adolescent i amb un entorn social d'escassa adherència terapèutica i el risc augmentat de sagnats a causa de la pràctica d'esport⁷.

La SAF és una entitat rara en pediatria. És important tenir-la present quan es fa un estudi de trombofília en pacients que presentin trombosis de repetició. El seu diagnòstic precoç és fonamental per instaurar un tractament anticoagulant correcte i prevenir nous fenòmens trombòtics que condicionaran el pronòstic.

Bibliografia

1. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, de Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. Arch Bronconeumol. 2004;40(12):580-94.
2. Torrents-Fenyó C, Calavia-Garsaball O, García-Arnaldich S, Casterllanau-Figueras E, Ortiz-Vega J. Adolescente de 13 anys amb dificultat respiratòria sobtada. Pediatr Catalana. 2019;79(1):23-4.
3. Camacho M, Blázquez MA. Síndrome antifosfolípido pediátrico. Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica. Madrid: Ergon; 2019;117-23.
4. Wincup C, Ioannou Y. The differences between childhood and adult onset antiphospholipid syndrome. Front Pediatr. 2018;6:362.
5. Albisetti M, Chan A. Venous thrombosis and thromboembolism in children: Treatment, prevention, and outcome. UpToDate Sep 29, 2017. Accessible a la xarxa [data de consulta: 10-01-2019]. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-in-children-treatment-prevention-and-outcome>.
6. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Jouneycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (9a ed.). American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2Suppl):737-801.
7. Pengo V, Denas G, Zopepellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132(13):1365-71.