

Manifestaciones cutáneas asociadas con el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos

RESUMEN

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos es un trastorno autoinmunitario que se considera un estado hipercoagulable y se manifiesta clínicamente con trombosis vascular, morbilidad durante el embarazo o ambos, en conjunto con anticuerpos antifosfolipídicos en el suero del paciente. A pesar de que las manifestaciones cutáneas no se consideran criterios diagnósticos, en estos pacientes tienen prevalencia de 49% y en 30.5 a 45% son la manifestación inicial de la enfermedad, por lo que se describen las manifestaciones dermatológicas asociadas con este síndrome.

Palabras clave: síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, manifestaciones cutáneas, livedo reticularis, livedo racemosa, necrosis cutánea, hemorragia subungueal, enfermedad de Degos, úlceras, atrofia blanca, anetodermia, pseudovasculitis.

Skin manifestations associated to antiphospholipid syndrome

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome is an autoimmune, hypercoagulable state and is characterized clinically with vascular thrombosis or gravid morbidity, in association with persistent presence of antiphospholipid antibodies. Even though cutaneous manifestations are not considered diagnostic criteria, skin lesions in these patients have a prevalence of 49% and in 30.5 to 45% they are the initial sign of disease. This review describes the cutaneous manifestations associated with this disorder.

Key words: antiphospholipid syndrome, cutaneous manifestations, livedo reticularis, livedo racemosa, cutaneous necrosis, subungueal hemorrhage, Degos disease, ulcers, atrophie blanche, anetoderma, pseudovasculitis.

Norma Elizabeth Vázquez-Herrera¹
Roberto Negrete-López²
Jorge Ocampo-Candiani³

¹ Médico residente de Dermatología.

² Reumatología e Inmunología Clínica, Medicina Interna, Departamento de Reumatología.

³ Jefe del Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Nota: las fotografías son cortesía del departamento de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.

Recibido: 27 de mayo 2015

Aceptado: 12 de agosto 2015

Correspondencia: Dra. Norma Elizabeth Vázquez Herrera

Servicio de Dermatología

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

Av. Francisco I Madero Pte. s/n y Avenida Gonzalitos

64460 Monterrey, Nuevo León, México

normaevh@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vázquez-Herrera NE, Negrete-López R, Ocampo-Candiani J. Manifestaciones cutáneas asociadas con el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Dermatol Rev Mex 2015;59:526-538.

ANTECEDENTES

El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos es una enfermedad sistémica autoinmunitaria, que se considera un estado hipercoagulable y se manifiesta clínicamente con trombosis vascular (arterial, venosa o ambas) o morbilidad durante el embarazo, que ocurren con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.¹⁻³

En 1999 se realizó el primer consenso de criterios diagnósticos de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y en 2006 se incluyeron los anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I (β_2 GPI) como criterio de laboratorio para el diagnóstico de esta enfermedad (Cuadro 1).^{4,5}

La fisiopatología es multifactorial; destaca una base inmunológica y genética que consiste en autoanticuerpos dirigidos contra complejos proteína-fosfolípido que modulan los siguientes procesos: daño endotelial, interferencia con la producción y liberación de prostaciclina por parte de las células endoteliales, activación de plaquetas, interferencia en la vía de la proteína

C y S, inhibición de la proteína placentaria anticoagulante, interferencia con la actividad de la protrombina III e inhibición de los mecanismos fibrinolíticos.⁶⁻⁸

Se ha sugerido el papel de la inmunidad celular en este síndrome y la proliferación de células mononucleares en respuesta a la β_2 GPI nativa humana, que conlleva a un aumento de interferón gamma, que tiene la capacidad de activar directamente a las células endoteliales.^{9,10} Otros mecanismos sugeridos son el daño por traumatismo, factores procoagulantes no inmunológicos o una infección, que pueden llevar a la producción de citocinas y activación celular endotelial.⁶

En cuanto a su clasificación, se establece dependiendo su causa, que puede ser primaria o secundaria; esta última está asociada con otras enfermedades sistémicas autoinmunitarias, por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico. También se ha establecido una manifestación más severa, conocida como síndrome antifosfolipídico catastrófico. Para hacer este diagnóstico se requiere la existencia de trombosis de tres o más órganos

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos

Manifestación clínica:**Trombosis vascular**

- A. Más de un episodio de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños en cualquier tejido u órgano.

*La trombosis debe verificarse por estudios de imagen o histopatología. En cuanto a los estudios de histopatología, se debe observar trombosis sin un grado significativo de inflamación de la pared vascular.

Complicaciones durante el embarazo

- B. Más de un aborto de un feto morfológicamente normal, posterior a las 10 semanas de gestación.

* Se debe documentar la morfología fetal normal con ultrasonido o examinación fetal directa.

Más de un parto prematuro de un neonato morfológicamente normal antes o a las 34 semanas de gestación debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria.

- C. Más de tres abortos espontáneos antes de la décima semana de gestación con exclusión de anomalías hormonales o anatómicas maternas y exclusión de anomalías cromosómicas maternas o paternas.

Estudios de laboratorio:

Resultado positivo en dos ocasiones o más (con 12 semanas de separación)

1. Anticoagulante lúpico en plasma (más específico).
2. Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM en suero o plasma (más sensible).
3. Anti-beta 2 glicoproteína I o IgM en suero o plasma.

El diagnóstico se establece a través de la existencia de un criterio clínico, más un criterio de laboratorio al mismo tiempo. Estos criterios los estableció Sapporo, a los que posteriormente se agregó la existencia de la β_2 GPI. Modificado de los criterios de Sidney.⁵⁻⁷

con una evolución menor de una semana con confirmación histológica y por laboratorio.¹¹⁻¹³

En un estudio de 1,000 pacientes, realizado por Cervera en 2002, se establecieron las principales manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. En este estudio se encontró la trombosis venosa profunda como manifestación más frecuente, seguida por trombocitopenia y livedo reticularis, con 32, 22 y 20%, respectivamente. Por lo anterior, los autores proponen agregar la trombocitopenia como criterio diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.¹⁴ Posterior al 13º Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolipídicos, Cervera propuso agregar el livedo reticularis como criterio diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.¹²

A pesar de que las manifestaciones cutáneas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos no se consideran parte de los criterios diagnósticos, éstas se han reportado con prevalencia elevada (49%) y es la manifestación inicial en 30 a 45% de los casos, por lo que las manifestaciones cutáneas son útiles para sospechar este síndrome.¹⁵

Manifestaciones cutáneas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos

Las manifestaciones cutáneas asociadas con el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos son: livedo reticularis, pseudovasculitis, úlceras cutáneas, gangrena y necrosis cutánea, hemorragias subungueales, enfermedad de Degos (papulosis atrófica maligna) y anetodermia.¹⁶⁻¹⁸

En una serie de pacientes, Cervera y colaboradores (2011) encontraron que las manifestaciones que se asociaron con más frecuencia fueron: livedo reticularis (24%), úlceras de las extremidades inferiores (5.5%), necrosis cutánea (5.5%), lesiones pseudovasculíticas (4%) y hemorragia subungueal (0.7%).¹²

Además, se comparó la frecuencia de las diferentes manifestaciones cutáneas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos primario y secundario a lupus eritematoso sistémico y no se observó diferencia significativa entre éstas.¹⁴

En cuanto a la aparición en hombres y mujeres, se realizó un estudio de 30 hombres y 38 mujeres; no se encontró diferencia significativa entre las manifestaciones cutáneas en relación con el género.¹⁹ En niños, las principales manifestaciones cutáneas fueron el livedo reticular, el fenómeno de Raynaud y las úlceras cutáneas.²⁰

En otro estudio efectuado en 60 pacientes se encontraron otras manifestaciones cutáneas, como dermatografismo, alopecia difusa, pterigión ungueal y nódulos subcutáneos.²¹

En un estudio adicional realizado en 114 pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, éstos se dividieron en dos grupos según su tipo (primario o secundario). Se encontraron lesiones cutáneas similares a las reportadas en la bibliografía; sin embargo, la severidad de las lesiones fue mayor en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos secundario a lupus eritematoso sistémico.²²

La histopatología varía según el tipo de lesión. Las lesiones de livedo reticularis, las úlceras, la necrosis y las lesiones pseudovasculíticas tienen en común engrosamiento miointimal con oclusión de la luz vascular.

La correlación clínico-patológica es importante porque la histopatología no es específica. Se debe diferenciar de otras enfermedades, como vasculitis livedoide, crioglobulinemia, necrosis inducida por warfarina, púrpura fulminante, embolismos en piel, trombocitemia, deficiencia de proteína C, síndrome de Sneddon y úlceras de origen hematológico por anemia de células falciformes y anemia hemolítica.^{23,24}

Con inmunofluorescencia directa se han encontrado depósitos de inmunorreactivos inespecíficos, como fibrinógeno, IgM granular, C3 granular y prueba de banda lúpica positiva en pacientes con lupus eritematoso sistémico asociado con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Se han encontrado también IgM, IgG y C3 positiva en patrón empedrado. También se pueden ver depósitos de C5b-9 en la microvasculatura.²⁵ Sin embargo, estos datos también son inespecíficos.

En cuanto al tratamiento de las manifestaciones cutáneas del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, se recomienda de manera prioritaria el tratamiento de la enfermedad de base con inmunosupresores, antiagregantes plaquetarios y anticoagulación. En casos graves se ha reportado mejoría clínica con dosis altas de corticoesteroides en pulsos, rituximab, inmunoglobulina intravenosa y plasmáferesis.

Posterior al alivio de lesiones dermatológicas graves, como la necrosis cutánea extensa, se recomienda la anticoagulación con warfarina. En el caso de lesiones dermatológicas menores (necrosis cutánea circunscrita, pseudovasculitis, tromboflebitis superficial), se recomienda profilaxis con ácido acetilsalicílico 75 mg/día. En todas las manifestaciones se debe recomendar evitar el tabaquismo y los anticonceptivos.²⁶

Livedo reticularis

Consiste en una coloración rojo moteada o azulada de la piel que exhibe un patrón reticular. Usualmente se encuentra diseminado a las extremidades, el tronco y los glúteos. Es causado por estasis en capilares superficiales y vénulas que provoca daño endotelial y extravasación de plasma y linfocitos.²⁷

Se divide en cuatro tipos:

1. El livedo reticularis fisiológico, también conocido como cutis marmorata, es inter-

mitente, muestra asociación con el frío y no tiene significado clínico.

2. El segundo tipo es el livedo reticularis primario, que es idiopático e intermitente, pero no muestra cambios relacionados con el frío o el calor.
3. El tercer tipo es el livedo idiopático persistente.
4. También se ha descrito un cuarto tipo, el livedo reticularis inducido por amantadina.

Se ha descrito la diferencia entre el livedo reticularis y el livedo racemosa. Este último con mayor asociación con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.²⁸ El livedo reticularis fisiológico o cutis marmorata se manifiesta con un patrón reticular con círculos cerrados, mientras el livedo racemosa lo hace con patrón reticular con círculos rotos (Figura 1).

El livedo racemosa es el primer signo de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos en 40% de los pacientes y se encuentra en 70% de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos secundario a lupus eritematoso

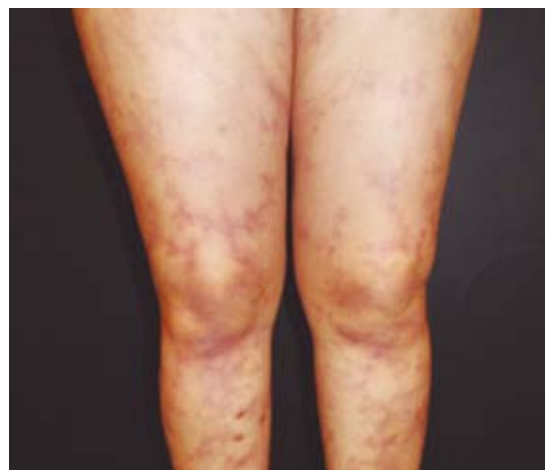


Figura 1. Livedo racemosa: se observa un patrón reticulado roto.

sistémico.²⁹ También se ha asociado con otras enfermedades, como deficiencia de proteína C y S, deficiencia de antitrombina III, trombosis venosa profunda y púrpura trombocitopénica trombótica.²⁴

En pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, se ha asociado con otras manifestaciones clínicas, como trombosis arterial con prevalencia de 47%, trombosis venosa y arterial simultánea con prevalencia de 35% y trombosis venosa con prevalencia de 17.5%. También se encontró una asociación estadísticamente significativa con eventos isquémicos cerebrales, oculares, convulsiones, eventos arteriales, defectos valvulares detectados por ecocardiografía, hipertensión sistémica y fenómeno de Raynaud.¹⁵

En cuanto a los cambios histopatológicos del livedo reticularis asociado con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, se han encontrado las mismas características en síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos primario y el asociado con lupus eritematoso sistémico. Estos cambios consisten en oclusión parcial o completa del lumen de las arterias o arteriolas en la dermis o tejido celular subcutáneo, sin evidencia de infiltrado perivascular y con inmunofluorescencia negativa. Los pacientes que cumplen con los criterios clínicos para síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos no requieren confirmación histopatológica.⁵

Debido a que se pueden observar anomalías vasculares sólo en 50% de las biopsias, es importante la buena elección del sitio de la biopsia. En un estudio en pacientes con síndrome de Sneddon (eventos cerebrovasculares en presencia de livedo racemosa), la sensibilidad aumentó de 27% con una sola biopsia a 80% con tres biopsias. Se recomienda realizar una biopsia en sacabocado de 4 mm de diámetro y se deben elegir al menos dos sitios; una de un

área de blanqueamiento y otra de un área eritematosa. Sin embargo, otros autores recomiendan tomar una sola biopsia por escisión de 1 a 2 cm de diámetro.

No existe un tratamiento específico contra el livedo reticularis, por lo que el manejo consiste en tratar la causa del mismo. Se recomienda reducir los factores de riesgo modificables de trombosis, como el tabaquismo y el consumo de anticonceptivos orales. No se ha determinado el beneficio de iniciar tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes ante esta manifestación de la piel.

Francès y su grupo, en un estudio de cohorte, reportaron que 55 de 200 pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos tuvieron livedo reticularis. De estos 55 pacientes, posterior al tratamiento con anticoagulación durante dos a cinco años, en 44 persistió esta manifestación y en 2 pacientes ocurrieron nuevos casos a pesar de la anticoagulación, mientras que en cinco pacientes el livedo reticularis remitió.¹⁵

En pacientes con livedo reticularis y anticuerpos antifosfolipídicos, que no cumplen con criterios para síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, Miyakis y colaboradores proponen la definición de livedo reticularis asociado con anticuerpos antifosfolipídicos.⁵ En estos pacientes que no cumplen con criterios de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, se ha demostrado un mayor número de unidades de IgG para anticuerpos anticardiolipina (aCL) en pacientes con livedo reticularis que en pacientes sin esta manifestación (162 vs 82.1 UI, respectivamente; $p=.006$). En este mismo estudio no se encontró asociación significativa con IgM para aCL ni para anticoagulante lúpico.⁵ En el síndrome de Sneddon se ha encontrado asociación con la existencia de anticuerpos antifosfolipídicos en suero en 40 a 50% de los pacientes.²⁹

Necrosis cutánea circunscrita o extensa

La necrosis cutánea circunscrita es un signo temprano de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Ésta puede manifestarse en diferentes áreas del cuerpo, la gangrena digital es la forma clínica más común. Aparece generalmente posterior a la presencia de púrpura necrotizante y se ha asociado con la oclusión de vasos grandes o medianos (Figura 2).^{15,30}

La necrosis cutánea extensa es una de las manifestaciones consideradas graves del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Hay un inicio agudo con púrpura dolorosa seguida por una placa necrótica con borde purpúrico activo y ampollas hemorrágicas. Por lo general, se encuentra localizado en las extremidades, la



Figura 2. Paciente femenina de 19 años de edad con necrosis focal del segundo y tercer ortejos, con antecedente de lupus eritematoso sistémico, sin evidencia serológica de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

cara o los glúteos y en términos histológicos, se observa trombosis difusa. Se describió una incidencia de 2% en una cohorte de 200 casos y en una cohorte de 1,000 pacientes europeos con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (Figura 3).^{14,15,31-35}

Se ha reportado necrosis cutánea extensa en pacientes pediátricos. Camacho-Lovillo reportó un caso de necrosis cutánea extensa recurrente en un paciente de tres meses de edad, con producción de β_2 GPI. La sospecha de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y el inicio rápido de tratamiento anticoagulante e inmunosupresor con corticoesteroides y rituximab indujo remisión de la enfermedad.³⁶

En la histopatología se puede observar necrosis de la epidermis y trombosis de vasos de pequeño y mediano calibre, sin vasculitis.³⁷

En úlceras resistentes a tratamiento convencional, se han administrado con éxito agentes fibrinolíticos y heparina de manera anecdótica,³⁸ mientras que en la necrosis cutánea extensa y en la gangrena digital se recomienda la anticoagulación en combinación con inmunosupresores. Para la anticoagulación se ha administrado la heparina



Figura 3. Necrosis cutánea extensa en la misma paciente de la Figura 2, dos días después.

en casos agudos y posterior mantenimiento con warfarina o rivaroxaban.³⁹ Se ha probado la administración de corticoesteroides, así como plasmaféresis y tratamiento con rituximab con resultados variables.^{36,40} En el tratamiento de la gangrena digital se han administrado con éxito vasodilatadores como sildenafil.⁴¹ También se ha publicado la efectividad de defibrotida y eculizumab en reportes de caso.^{42,43}

Después de que el paciente padece necrosis cutánea extensa se recomienda anticoagulación con warfarina con meta de INR 2-3. En caso de padecer nuevos eventos trombóticos a pesar de mantener una meta terapéutica de warfarina, se puede optar una nueva meta de INR > 3, tomando en consideración un mayor riesgo de sangrado.^{40,44}

Hemorragia subungueal

La hemorragia subungueal es una manifestación con incidencia variable. En una cohorte de 200 pacientes se encontró en 5% de los pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, mientras que en un estudio de cohorte de 1,000 pacientes europeos con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos se observó en 0.7% de los pacientes.^{14,15} Estas lesiones no requieren tratamiento y su existencia no tiene utilidad diagnóstica debido a su baja sensibilidad y especificidad en esta enfermedad.

Úlceras y atrofia blanca

Las úlceras afectan a 5.5% de los pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y es la lesión inicial en 4% de estos pacientes. Se manifiesta sólo en 2.5% de los pacientes como única y primera manifestación clínica y se ha asociado con la existencia de anticoagulante lúpico incluso en 87% (Figura 4).¹²

En 3.5% de las ocasiones puede dejar como secuela la atrofia blanca o vasculopatía livedoide,



Figura 4. Úlcera crónica en una paciente con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

secundaria a necrosis cutánea.¹⁵ La atrofia blanca consiste en placas deprimidas color marfil, con superficie lisa e hiperpigmentación y telangiectasias alrededor de la lesión y es una manifestación clínica de diferentes enfermedades; la insuficiencia venosa es la causa más común (Figura 5).⁴⁵

En un estudio de 45 cortes histológicos de pacientes con diagnóstico de atrofia blanca, 23% tenía trombosis. Se ha encontrado asociación de



Figura 5. Atrofia blanca en una paciente con diagnóstico de insuficiencia venosa.

esta lesión con la existencia de anticoagulante lúpico y aCL en 18 y 29%, respectivamente.⁴⁶ Sin embargo, debido a que es una manifestación clínica de diferentes enfermedades, no se considera una manifestación cutánea específica del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

También se ha reportado pioderma gangrenoso en asociación con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Estos casos se confirmaron con histopatología y todos mostraron mejoría clínica con terapia inmunosupresora con azatioprina o ciclosporina, ácido acetilsalicílico y anticoagulación.⁴⁷

Enfermedad de Degos

La papulomatosis atrófica maligna o enfermedad de Degos se caracteriza por lesiones papulares de 2 a 5 mm de diámetro color amarillo-grisáceo, que se disponen en grupos y evolucionan a lesiones umbilicadas y posteriormente a una cicatriz blanquecina parecida a la atrofia blanca. Por lo general, después de la aparición de las alteraciones cutáneas, hay afección vaso-oclusiva en el sistema nervioso central y el aparato gastrointestinal. Se ha reportado la enfermedad en un caso de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y en dos pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos que padecieron lesiones similares a la enfermedad de Degos, sin manifestaciones sistémicas.^{48,49}

Pseudovasculitis

La pseudovasculitis se describe como una lesión cutánea clínicamente similar a vasculitis sin inflamación de la pared vascular. En una cohorte de 1,000 pacientes europeos con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos fue la manifestación inicial en 3%, con prevalencia de 4%. Se manifiesta como púrpura, lesiones violáceas o eritematosas en las manos y los pies, pápulas o nódulos de las extremidades, las orejas

o el cuello, necrosis localizada en el cuello o el tórax anterior. Se manifiesta frecuentemente en asociación con necrosis cutánea circunscrita de las piernas (Figura 6).¹⁴

En términos histológicos, se observa trombosis de vasos en la dermis superficial con infiltrado linfocítico escaso y el tratamiento consiste en tratar la enfermedad de base de manera temprana debido a su alta asociación con la necrosis cutánea extensa.

Se ha encontrado mejoría en algunos casos con aspirina en dosis bajas o dipiridamol. Sin embargo, en caso de no haber mejoría, se recomienda el tratamiento con anticoagulación.⁵⁰



Figura 6. La vasculitis (A) es clínicamente indistinguible de la pseudovasculitis (B); sin embargo, en términos histológicos, en la pseudovasculitis no se observan datos de inflamación.

Anetodermia

La anetodermia es una dermatosis de aparición poco frecuente en la población general. Se manifiesta con localización predominantemente en la región superior del tronco y los brazos, se observan máculas eucrómicas y se palpa piel laxa con un anillo fibroso en el fondo de la lesión similar a una herniación (Figura 7).

Bilen y colaboradores describieron en 2003 la asociación entre anetodermia y síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos con un reporte de caso en una paciente con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y lupus eritematoso sistémico. Posteriormente, Hodak y David, en 2007, así como Hodak, Feureman y David, en 2008, confirmaron esta asociación.⁵¹⁻⁵³



Figura 7. Lesión papular por anetodermia. Al extender la piel se observa su característica macular y al deprimirla se siente el saco herniado con un anillo fibroso en su interior.

Se propone que depósitos inmunológicos en la dermis o dentro de las paredes capilares pueden causar isquemia y degeneración subsecuente de las fibras elásticas cutáneas. Posterior a esto, nuevos reportes de casos han asociado esta manifestación cutánea con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.⁵⁴

En el estudio histopatológico se puede observar depleción elástica y microtrombosis.¹⁶ Se puede confirmar la existencia de fibrina con tinción de hematoxilina ácida fosfotúngstica (Figura 8).

Se han probado varias modalidades terapéuticas, la mayor parte con poco éxito; entre éstas se incluyen: triamcinolona intralesional, ácido acetilsalicílico, dapsona, fenitoína, penicilina G, vitamina E, niacinato de inositol, así como escisión quirúrgica en lesiones limitadas. Algunos autores han reportado mejoría con hidroxiquina y un caso de anetodermia asociada con síndrome de Stevens-Johnson mostró mejoría posterior a tres sesiones de láser CO₂ fraccionado.^{55,56}

CONCLUSIONES

Las manifestaciones dermatológicas pueden ser el primer signo de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos. Desde el punto de vista clínico, tienen manifestaciones heterogéneas, desde signos menores hasta enfermedades que ponen en riesgo la vida. El livedo reticularis y la necrosis cutánea circunscrita son las formas de daño cutáneo más frecuentes. Incluso se ha propuesto incluir al livedo reticularis como criterio diagnóstico clínico del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.

La histopatología cutánea en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos es variada e inespecífica; no establece, sino sugiere el diagnóstico al encontrar datos como engrosamiento miointimal con trombosis en vasos de pequeño y mediano calibre, sin vasculitis.

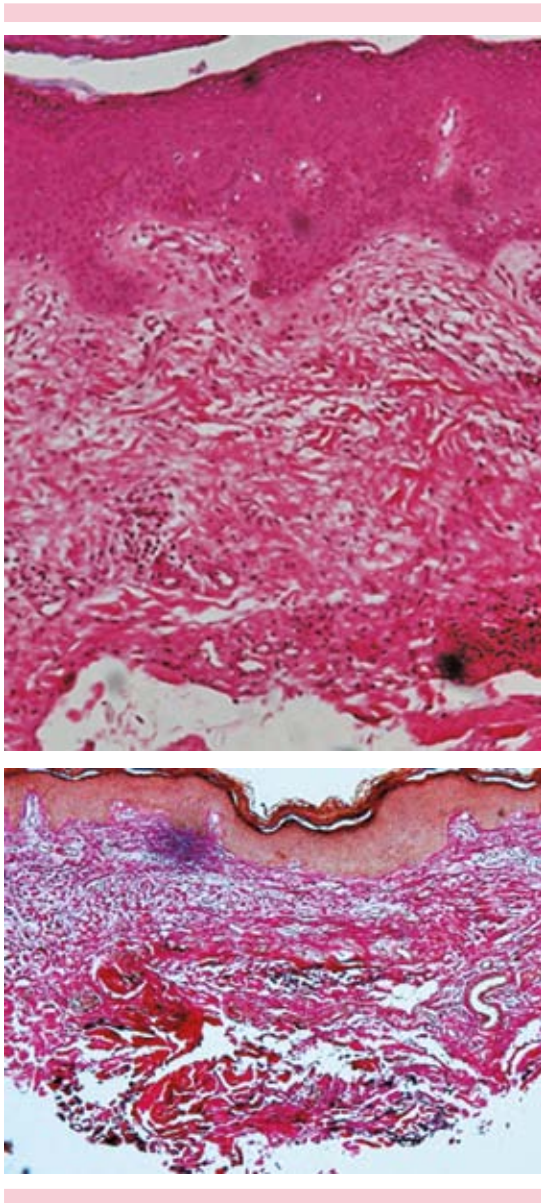


Figura 8. No se observan cambios significativos en la tinción con hematoxilina y eosina. Tinción para fibras elásticas. Se observa disminución de fibras elásticas en la dermis.

El tratamiento debe enfocarse en la enfermedad de base. Se recomienda tratar según la gravedad de la enfermedad y de la manifestación cutánea y pueden prescribirse desde antiagregantes y

antimaláricos para tratar las manifestaciones leves como livedo reticularis, terapia inmunosupresora en caso de úlceras crónicas, hasta anticoagulantes, plasmaféresis y rituximab para tratar fenómenos trombóticos que no responden apropiadamente a la anticoagulación.

REFERENCIAS

1. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-489.
2. Harris EN, Baguley E, Asherson RA. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1987;26:19.
3. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-1089.
4. Wilson W, Gharavi A, Koike T, Lockshin M, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
6. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003;168:1675-1682.
7. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ, et al. Arterial thrombosis, intrauterine death, and "lupus" anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981;1:244-246.
8. Escolar G, Font J, Reverter JC, et al. Plasma from systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid antibodies promotes platelet aggregation. *Arterioscler Thromb* 1992;12:196-200.
9. Kriseman YL, Nash JW, Hsu S. Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:112-115. doi:10.1016/j.jaad.2006.11.033.
10. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: [B2-glycoprotein I (apolipoprotein H)]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4120-4124.
11. Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1092-1096. doi:10.5858/2010-0325-RSR.1.
12. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus* 2011;20:174-181. doi:10.1177/0961203310395052.

13. Vikerfors A, Johansson AB, Gustafsson JT, et al. Clinical manifestations and anti-phospholipid antibodies in 712 patients with systemic lupus erythematosus: evaluation of two diagnostic assays. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:501-509. doi:10.1093/rheumatology/kes252.
14. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-1027. doi:10.1002/art.10187.
15. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier FI, et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005;52:1785-1793. doi:10.1002/art.21041.
16. Gibson GE, Su WP, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:970-982. doi:10.1016/S0190-9622(97)80283-6.
17. Nekhlyudov L, Gradzka M, Conti-Kelly AM, Greco TP. Erythema nodosum associated with antiphospholipid antibodies: a report of three cases. *Lupus* 2000;9:641-645. doi:10.1191/096120300678828767.
18. Bilen N, Sikar A, Yilmaz A. Anetoderma associated with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:714-716. doi:10.1191/0961203303lu431cr.
19. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Barile L. The impact of gender on clinical manifestations of primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005;14:607-612.
20. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* 2008;122:1100-1107.
21. Diógenes MJ, Diógenes PC, de Morais Carneiro RM, Neto CCR, et al. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004;43:632-637. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.01939.x.
22. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
23. Lazurova I, Macejova Z, Tomkova Z, Remenar F. Severe limb necrosis: primary thrombotic microangiopathy or "seronegative" catastrophic antiphospholipid syndrome? A diagnostic dilemma. *Clin Rheumatol* 2007;26:1737-1740. doi:10.1007/s10067-006-0487-8.
24. Thornsberrry LA, LoSicco KI, English JC. The skin and hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:450-462. doi:10.1016/j.jaad.2013.01.043.
25. Magro CM, Roberts-Barnes J, Crowson AN. Direct immunofluorescence testing in the diagnosis of immunobullous disease, collagen vascular disease, and vascular injury syndromes. *Dermatol Clin* 2012;30:763-798, viii. doi:10.1016/j.det.2012.06.008.
26. Francès C, Niang S, Laffitte E, Pelletier FI, et al. Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum* 2005;52:1785-1793. doi:10.1002/art.21041.
27. Frances C. Dermatological manifestations of Hughes' antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 2010;19:1071-1077. doi:10.1177/0961203310370343.
28. Uthman IW, Khamashta MA. Livedo racemosa: a striking dermatological sign for the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2379-2382.
29. Weinstein S, Piette W. Cutaneous manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:67-77, vi. doi:10.1016/j.hoc.2007.10.011.
30. de Sá EB, da Silva Passos A, Cecconi M, Barbo ML, et al. Gangrene of the auricle as the first sign of antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2011;51:658-661.
31. DiFrancesco LM, Burkart P, Hoehn JG. A cutaneous manifestation of antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Plast Surg* 2003;51:517-522. doi:10.1097/01.SAP.0000058926.77448.9D.
32. Jou IM, Liu MF, Chao SC. Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 1996;15:394-398.
33. Del Castillo LF, Soria C, Schoendorff C, et al. Widespread cutaneous necrosis and antiphospholipid antibodies: two episodes related to surgical manipulation and urinary tract infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:872-875.
34. Creamer D, Hunt BJ, Black MM. Widespread cutaneous necrosis occurring in association with the antiphospholipid syndrome: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;142:1199-1203.
35. Rossini J, Roverano S, Graf C, Paire S. Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid antibodies: report of four cases. *J Clin Rheumatol* 2002;8:326-331.
36. Camacho-Lovillo S, Bernabeu-Wittel J, Iglesias-Jimenez E, Falcón-Neyra D, Neth O. Recurrence of cutaneous necrosis in an infant with probable catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pediatr Dermatol* 2013;30:63-64. doi:10.1111/j.1525-1470.2012.01832.x.
37. Braz Ade S, Capriglione ML, Sarmento JF. Necrose cutânea extensa como primeira manifestação da síndrome antifosfolipídica (SAF) secundária. *Acta Reumatol Port* 2010;35:244-248.
38. Gertner E, Lie JT. Systemic therapy with fibrinolytic agents and heparin for recalcitrant nonhealing cutaneous ulcer in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:2159-2161.
39. Giles I, Khamashta M, D'Cruz D, Cohen H. A new dawn of anticoagulation for patients with antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2012;21:1263-1265. doi:10.1177/0961203312458843.
40. Costa R, Fazal S, Kaplan RB, Spero J, Costa R. Successful plasma exchange combined with rituximab therapy in aggressive APS-related cutaneous necrosis. *Clin Rheumatol* 2013;32:79-82. doi:10.1007/s10067-010-1506-3.

41. 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;147:164-167. doi:10.1001/archdermatol.2011.4.
42. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol* 2002;29:2006-2011.
43. Cervera R. 8th International Congress on Autoimmunity: new perspectives for refractory catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:617-619. doi:10.1586/eci.12.48.
44. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011;270:110-122. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02362.x.
45. Judy D, Burton C, Johnson J, Yates S. Atrophie blanche: specific disease or physical finding? *JAAD* 2009.
46. Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* 2006;142:1413-1418.
47. Durán CE, Cañas CA, Tobón GJ. Leg ulcers in the antiphospholipid syndrome may be considered as a form of pyoderma gangrenosum and they respond favorably to treatment with immunosuppression and anticoagulation. *Rheumatol Int* 2010;30:1253-1257. doi:10.1007/s00296-010-1418-1.
48. Englert HJ, Hawkes CH, Boey ML, et al. Degos' disease: association with anticardiolipin antibodies and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:576.
49. Hasegawa M, Fujimoto M, Orito H, Matsushita T, et al. Two cases of livedo vasculopathy with non-criteria antiphospholipid antibodies. *J Dermatol* 2012;39:1026-1030. doi:10.1111/j.1346-8138.2012.01664.x.
50. Zhou H. Dilazep and dipyridamole inhibit tissue factor expression on monocytes induced by IgG from patients with antiphospholipid syndrome. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25:1366-1371.
51. Bilen N, Bayramgürler D, Sikar A, Yilmaz A. Anetoderma associated with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:714-716. doi:10.1191/0961203303lu431cr.
52. Hodak E, David M. Primary anetoderma and antiphospholipid antibodies—review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:162-166.
53. Hodak E, Feureman H, David M. Primary anetoderma is a cutaneous sign of antiphospholipid antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:351. doi:10.1016/j.jaad.2007.11.006.
54. Fernández-Galar M, España A, Lloret P. Systemic lupus erythematosus-associated anetoderma and anti-phospholipid antibodies. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:39-42.
55. Lee SM, Kim YJ, Chang SE. Pinhole carbon dioxide laser treatment of secondary anetoderma associated with juvenile xanthogranuloma. *Dermatol Surg* 2012;38:1741-1743. doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02535.x.
56. Kineston DP, Xia Y, Turiansky GW. Anetoderma: a case report and review of the literature. *Cutis* 2008;81:501-506.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál dato en la biometría hemática es el más común en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos?
 - a) anemia
 - b) trombocitopenia
 - c) neutropenia
 - d) leucocitosis
2. ¿Cuál es la prevalencia de manifestaciones cutáneas en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos?
 - a) 1%
 - b) 19%
 - c) 49%
 - d) 89%
3. De los siguientes ¿cuál se considera uno de los criterios diagnósticos de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos?
 - a) hemorragias subungueales
 - b) más de tres abortos espontáneos antes de la décima semana de gestación
 - c) úlceras cutáneas
 - d) anetodermia
4. ¿Qué debe recomendarse a los pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos?
 - a) evitar el ejercicio
 - b) evitar el consumo de jugo de toronja
 - c) evitar el tabaquismo
 - d) evitar el consumo de alcohol

5. Es la manifestación cutánea más comúnmente asociada con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos:
 - a) pioderma gangrenoso
 - b) queilitis
 - c) úlceras cutáneas
 - d) livedo racemosa
6. El síndrome de Sneddon se distingue por livedo racemosa, además de:
 - a) gangrena digital
 - b) eventos cerebrovasculares
 - c) ictericia
 - d) leucopenia
7. Medicamento biológico que ha mostrado beneficio en algunos casos de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos con necrosis cutánea extensa:
 - a) adalimumab
 - b) etarnecept
 - c) abatacept
 - d) eculizumab
8. Otro nombre de la enfermedad de Degos es:
 - a) papulosis atrófica maligna
 - b) enfermedad de Mondor
 - c) poliarteritis microscópica
 - d) esclerodermia
9. Manifestación cutánea que debe diagnosticarse y tratarse de manera temprana debido a su alta asociación con la necrosis cutánea extensa:
 - a) hemorragia subungueal
 - b) livedo racemosa
 - c) pseudovasculitis
 - d) anetodermia
10. Manifestación cutánea asociada con el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, en la que se observa depleción elástica en la histopatología:
 - a) livedo racemosa
 - b) hemorragia subungueal
 - c) pseudovasculitis
 - d) anetodermia

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de

Dermatología Revista Mexicana.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2015, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

Dermatología Revista Mexicana
José Martí 55, colonia Escandón,
CP 11800, México, DF.

Fecha límite de recepción de evaluaciones:
29 de enero de 2016.