

Necrosis cutánea extensa como primera manifestación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario: Reporte de caso y revisión de la literatura

Zaragoza-Valdez Doris L., Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón, Bernard-Medina Ana Guilaisne, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Cerpa-Cruz Sergio y García-Espinosa Lizbeth Alejandra.

Autor para correspondencia

Zaragoza-Valdez Doris L. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".
Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: dolzaval@gmail.com

Palabras clave: Antifosfolípidos primario, necrosis cutánea, síndrome.

Keywords: Cutaneous necrosis, primary antiphospholipid syndrome.



Necrosis cutánea extensa como primera manifestación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario: Reporte de caso y revisión de la literatura

Zaragoza-Valdez DL, Gutiérrez-Ureña SR, Bernard-Medina G, Martínez-Bonilla GE, González-Díaz V, Cerpa-Cruz S, García-Espinosa LA

Resumen

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se manifiesta clínicamente con trombosis y/o pérdidas fetales recurrentes, también es común presentar anemia autoinmune, manifestaciones neurológicas y en piel. De las manifestaciones en piel, la necrosis cutánea extensa es la menos frecuente. Reportamos el caso de una mujer de 64 años de edad, que presenta necrosis cutánea extensa como primer manifestación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, ya que hay pocos casos reportados históricamente.

Palabras clave: Antifosfolípidos primario, necrosis cutánea, síndrome.

Extensive Cutaneous Necrosis as the Principal Manifestation of Primary Antiphospholipid Syndrome: Case Report and Literature Review

Abstract

Primary antiphospholipid syndrome can clinically manifest itself as thrombosis and or recurrent fetal losses as well as the presence of autoimmune anemia, neurologic manifestations and skin involvement. Extensive cutaneous necrosis is the least common of these, so we report the case of a 64 year old female which presents extensive cutaneous necrosis as primary manifestation of primary antiphospholipid syndrome, with few previous reports in history.

Key words: Cutaneous necrosis, primary antiphospholipid syndrome.

Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

Zaragoza-Valdez Doris L. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: dolzava1@gmail.com

Introducción

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAF) fue descrito por primera vez en los años 80's, definido como una enfermedad autoinmune multisistémica, caracterizada por eventos trombóticos y/o morbilidad durante el embarazo asociada con presencia de anticuerpos antifosfolípidos como anticardiolipinas (aCL), anticoagulante lúpico (AL) y anti-B2-glicoproteína I (aB2GPI).¹ Las manifestaciones cutáneas son comunes ya que se presentan hasta en 70% de los casos y pueden ocurrir como la primera manifestación; éstas son lívido reticular, lívido racemosa, úlceras necróticas, gangrena digital, hemorragias en astilla subungueales, trombosis venosa superficial, púrpura, lesiones pseudovasculíticas y necrosis cutánea, de éstas las más frecuente es lívido reticular y la más infrecuente necrosis cutánea (2.1%). Se define tradicionalmente como enfermedad primaria al SAF, cuando no hay evidencia de otra condición patológica (principalmente lupus eritematoso sistémico, otras enfermedades autoinmunes, malignidad, inducida por drogas, enfermedades infecciosas) el subgrupo de SAF primario es ligeramente más prevalente. El síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) ocurre cuando hay infartos diseminados en tejidos y órganos desarrollando falla multiorgánica, siendo la causa de <1% de los casos y tiene mortalidad de más del 50%.²

Presentación de caso

Se trata de una paciente femenina de 64 años de edad, originaria y residente de Jalisco, quien se conocía previamente sana, de ocupación ama de casa, con antecedente de tabaquismo durante 25 años, con índice tabáquico de 7.5 paquetes/año, sin antecedentes heredofamiliares relevantes, gineco-obstétricos 9 gestas, todos partos aparentemente sin complicaciones.

Inició su padecimiento una semana previa a su ingreso hospitalario con astenia, diaforesis, cefalea, adenopatías submandibulares, odinofagia, dolor y distensión abdominal; agregándose lesiones difusas violáceo-necróticas, con flictenas y bordes eritematosos en brazo izquierdo de aproximadamente 10 cm que se extendieron por todo el brazo derecho; de forma aditiva aparecieron lesiones de las mismas características en brazo izquierdo, pómulos, pabellones auriculares, glúteos y piernas por lo cual acudió a urgencias. A la exploración física se encontraba en regulares condiciones generales, somnolienta, con presencia de las lesiones antes



Figura 3. Brazo derecho.



Figura 4. Brazo izquierdo.

descritas (Figuras 1 a 9).

Los exámenes de laboratorio mostraron hemoglobina 10.1 g/dL, plaquetas 60,200 cel/uL, leucocitos 3,070 cel/uL, linfocitos 9,66 cel/uL, química sanguínea sin alteraciones, TTP >120 seg, TP 12.8 seg, DHL 279, dímero D >4000 ng/mL, complemento C3 y C4 normales, serologías para Hepatitis B, C y VIH negativas, proteína C reactiva 152, factor reumatoide negativo, amilasa y lipasa normales, examen general de orina con 30 mg de proteínas y 5-10 eritrocitos por campo; crioglobulinas negativas, anticuerpos anticoagulante lúpico (+), anti-B2GPI (-), anticardiolipinas IgG 46.2, IgM 77.1, antinucleares (-). Aspirado de médula ósea: agrupación en *rouleaux* de eritrocitos, hipoplasia de serie granulocítica con curva de maduración anticipada, hiperplasia de serie linfocítica y hemofagocitosis. La biopsia de piel demostró dermis con leve infiltrado inflamatorio linfohistiocitario y neutrofílico rodeando los vasos capilares con paredes engrosadas, infiltradas, parcialmente destruidas con trombos en sus lúmenes. Se descartaron procesos infecciosos y neoplasia maligna. Se concluyó SAF primario y se inició tratamiento con metilprednisolona, anticoagulación y ciclofosfamida, delimitándose las lesiones. Cinco días después presentó nuevas lesiones, datos de insuficiencia arterial distal, delirio hiperactivo, disnea e insuficiencia respiratoria, falla orgánica múltiple y muerte. En la tabla 1 se describen los casos reportados en la literatura y sus principales características.

Discusión

El SAF se manifiesta principalmente con eventos trombóticos recurrentes, pérdidas fetales y trombocitopenia, pero también afecta la piel, además de lívido reticular y tromboflebitis que son las manifestaciones dermatológicas más comunes, también puede presentarse necrosis cutánea extensa como la manifestación menos común. Nuestra paciente se clasificó como SAF con los criterios Sydney,³ debutando con necrosis cutánea la cual es muy rara cuando se



Figura 1. Mejillas.



Figura 2. Pabellón auricular.

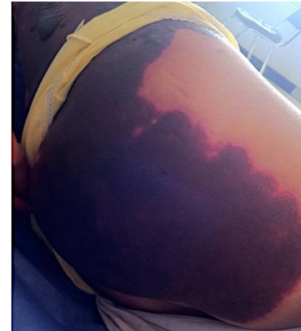


Figura 5. Región glútea.



Figura 6. Cara anterior de muslos.

Tabla 1. Casos reportados en la literatura de síndrome antifosfolípidos con necrosis cutánea.

Autor y año	Edad y género	Manifestaciones de SAF	Asociación	Extensión	Serología	Tratamiento
O'Neill 1990	22 F	Debut con necrosis	No	Mejillas, frente, orejas, bullas en brazos, piernas y muslos	aCL	PDN, ASA
Amster 1993	23 F	No	LES, NL	Muslos, piernas	aCL IgG 42, Proteína S 42%	PDN, IgIV, Heparina
Soweid 1995	38 F		VIH	Muslos	aCL IgG 27.8, AL	
I-mingjou 1996	28 F	Debut con necrosis	No	Muslos, piernas, dedos	AL	PDN, CYC, Heparina
Creamer 2000	49 F	Debut con necrosis	Absceso en herida qx	Brazos, hombros, mejillas, nariz	AL, aCL IgG 62	MPN, Anticoagulación, Debridación qx
	50 F	Enfermedad valvular cardiaca	LES, NL post-transplante	Cuello, tórax superior	ANA, Anti-dsDNA, AL, aCL IgG 20	MPN, Anticoagulación
Fiehn 2001	34 F	Raynaud	LES	Brazos y piernas	aCL, AL	PDN, AZT, Heparina, CYC
Rossini 2002	14 F	No	LES		ANA, anti-dsDNA, aCL IgG 69, aCL IgM 112, AL	PDN, ISZ, HCQ, Heparina
	41 M	TVP, TEP	No	Muslos, piernas, pies	aCL IgG e IgM	PDN, Heparina
	60 M	Debut necrosis	No	Brazos, antebrazos, muslos, piernas	AL	PDN, Heparina
	55 F		EMTC	Extremidades superiores e inferiores	aCL IgM	
Lisa M. DiFrancesco 2003	35 F	TVP, parálisis III par, livedo	LES	Muslos	aCL IgG, ANA	Anticoagulación, PDN, HCQ, Injertos de piel
De Souza 2010	37 F	Debut con necrosis	LES, Esquizofrenia	Piernas y antebrazo izquierdo	AL, aCL, ANA	Heparina, MPN, IgIV, HCQ
Rubens Costa 2013	38 M	TVP múltiples, TEP, trombocitopenia	No	Orejas, extremidades superiores e inferiores		Fondaparinux, Plasmáferesis, Rituximab
Zaragoza 2016	64 F	Debut con necrosis	No	Mejillas, pabellones auriculares, glúteos, extremidades superiores e inferiores	AL, aCL	MPD, CYC, Enoxaparina

Anticuerpos anti-cardiolipinas (aCL), Prednisona (PDN), Aspirina (ASA), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Nefritis Lúpica (NL), Inmunoglobulina IV (IgIV), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Anticoagulante Lúpico (AL), Quirúrgico (Qx), Ciclofosfamida (CYC), Metilprednisolona (MPN), Anticuerpos anti-DNA de doble cadena (Anti-dsDNA), Isoniazida (ISZ), Hidroxicloroquina (HCQ), Azatioprina (AZT), Trombosis Venosa Profunda (TVP), Tromboembolia Pulmonar (TEP), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC).

presenta como primera manifestación de SAF primario; existen pocos casos reportados en la literatura por O'Neill, Amster, Soweid, I-mingjou, Creamer, Fiehn, Rossini, DiFrancesco, Rubens Costa, de Souza y de estos pacientes, sólo 6 tenían SAF primario, incluyendo nuestro caso reportado y de estos, 4 debutaron con necrosis.^{4,13} En los casos

reportados los sitios más frecuentes son extremidades inferiores seguidos por brazos, mamas, mejillas y lóbulos de orejas. Una variante fulminante de SAF que se describió por primera vez en 1992 es la catastrófica, en donde la oclusión de pequeños vasos afecta órganos y puede causar falla multiorgánica. El registro internacional de pacientes con



Figura 7. Muslo izquierdo.



Figura 8. Muslo derecho.



Figura 9. Pierna.

CAPS se creó en 2000 por el Foro Europeo de Anticuerpos Antifosfolípidos y contiene más de 208 casos; según este registro el hallazgo de laboratorio más común en CAPS es trombocitopenia (46%), lo que concuerda con la presentación de nuestra paciente, el evento catastrófico fue la primera manifestación en 46% (129 pacientes) y de éstos el 10% tuvieron como primera manifestación la cutánea; de los 46%

de pacientes que debutaron con CAPS el 42% (53 pacientes) murieron durante el episodio.¹⁴

Es necesario sospechar el diagnóstico de SAF con esta manifestación dérmica, ya que los pacientes con lesiones que afectan más del 40% de superficie corporal desarrollan otras complicaciones trombóticas en sistema nervioso central, cardíaco, renal, pulmonar, adrenal, hepático e intestinal.¹⁵

Referencias bibliográficas

1. Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps T, et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):1019-27.
2. Pinto-almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M. Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: A review of the clinical features, diagnosis and management. *Acta Reumatol Port*. 2013;10-8.
3. 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*. England; 2006 Feb;4(2):295-306.
4. Neill AO, Gatenby PA, McGaw B, Painter DM. Widespread cutaneous necrosis associated with cardiolipin antibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990;356-9.
5. Amster MS, Conway J, Zeid M, Pincus S. Cutaneous necrosis resulting from protein S deficiency and increased antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol. American Academy of Dermatology, Inc.*; 1993;29(5 Pt 2):853-7.
6. Soweid AM, Hajjar RR, Hewan-Lowe KO, Gonzalez EB. Skin necrosis indicating antiphospholipid syndrome in patient with AIDS. *South Med J. UNITED STATES*; 1995 Jul;88(7):786-8.
7. Jou I. Case Report Widespread Cutaneous Necrosis Associated with Antiphospholipid Syndrome. *Clin Rheumatol*. 1996 Jul;15(4):394-8.
8. Fiehn C, Breitbart A, Germann G. Autologous skin transplantation for widespread cutaneous necrosis in secondary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:908-910.
9. 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(6):1199-203.
10. Rossini J, Roverano S, Graf C, Paira S. Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid antibodies: report of four cases. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(6):326-31.
11. DiFrancesco LM, Burkart P, Hoehn JG. A Cutaneous Manifestation of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Ann Plast Surg*. 2003;51(5):517-22.
12. 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(SUPPL. 1):79-82.
13. De Souza A, Capriglione ML, Fernandes J. Necrose cutanea extensa como primeira manifestacao da síndrome antifosfolipídica (SAF) secundaria. *Acta Reumatologica Portuguesa* 2010;35:244-248.
14. Aghdashi M, Aghdashi M, Rabiepoor M. Cutaneous necrosis of lower extremity as the first manifestation of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol*. 2015 May;25(3):490-2.
15. Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol*. ENGLAND; 1989 Mar;120(3):419-29.