

Gran Ronda de Medicina Interna y Especialidades del Hospital Cayetano Heredia / Grand Round of Internal Medicine and specialties at the Hospital Cayetano Heredia

Editor de sección: Dr. Sergio Vásquez Kunze.

Editores asociados: Dr. Héctor Sosa Valle, Dr. Leslie Soto Arquíñigo, Dra. Elena Zelaya Arteaga.

Caso clínico 03-2017. Mujer de 14 años con gingivorragia, ginecorragia y artralgiás

Clinical case 03-2017. A 14-year-old woman with gingivorrhagia, abnormal uterine bleeding and arthralgias

Carolina Tokumura ^{1,a}, Kelly Guevara ^{2,b}, Nadia Gonzales ^{3,c}

Nadia Gonzales Alpaca (Residente 3er año Medicina Interna)

Mujer de 14 años, natural de Tumbes y procedente de Lima, con historia de artralgiás en rodillas y muñecas, hiporexia y astenia progresiva desde hacía 21 días. Catorce días antes de la admisión presentó menorragia asociada a gingivorragia en pequeña cantidad y cefalea holocraneana, sin signos de alarma. Cuatro días antes del ingreso se añade epistaxis, lipotimia y disnea a esfuerzos menores a los habituales, por lo que acude a emergencia. En las funciones biológicas tenía hiporexia, sueño incrementado, sed y peso sin variación.

La paciente, estudiante de secundaria, ingería alcohol de manera ocasional, no fumaba ni usaba drogas. En la historia ginecológica su última regla había sido tres semanas antes del ingreso, régimen catamenial 4/30, regular, primera relación sexual hace 4 meses con uso de levonorgestrel 150ug como anticoncepción de emergencia, no gestaciones previas. No tenía antecedentes patológicos. Padres sanos, hermano con diagnóstico de asma, abuelo fallecido por edema agudo de pulmón. En la revisión anamnésica de sistemas y aparatos no tenía otra sintomatología.

Al examen físico: PA: 80/50 mm Hg, FC: 110, FR: 20, T: 36,5°C, SatO₂: 97%, FiO₂: 21%, IMC: 21.

Lucía en aparente mal estado general, deshidratada y ginecorragia en moderada cantidad. La piel con palidez marcada, no ictericia, no equimosis ni petequias ni gingivorragia. El tejido celular subcutáneo sin alteraciones. En sistema osteomioarticular había leve dolor a la movilización activa y pasiva de rodillas y muñecas, no evidencia de sinovitis. En tórax, el murmullo vesicular pasaba bien en ambos campos pulmonares, sin rales agregados. En cardiovascular, los ruidos cardiacos eran rítmicos, de buena intensidad, taquicárdicos, se auscultaba soplo sistólico multifocal II/VI y los pulsos periféricos estaban conservados; no se evidenció ingurgitación yugular. El abdomen era plano, blando, depresible, no doloroso a la palpación, no rebote ni visceromegalia, y RHA (+). En el tacto vaginal se evidenció útero de 7 cm no doloroso y a la especuloscopia, sangrado transcervical escaso. En el sistema nervioso, la paciente estaba despierta, orientada en las tres esferas, fuerza muscular 4/5 en las cuatro extremidades, sensibilidad conservada, pupilas reactivas, movimientos oculares conservados, no nistagmos espontáneo.

Los exámenes de laboratorio iniciales mostraron Hb: 1,9 g/dl; Hto: 5%; VMC: 125 HMC: 44, recuento de leucocitos: 5 400/mm³, plaquetas: 152 000/mm³,

¹ Servicio de Hematología y Oncología Clínica, Departamento de Medicina, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Servicio de Inmuno-Reumatología. Dpto. de Medicina, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Servicio de Medicina Interna. Dpto. de Medicina, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Jefe del Servicio;

^b Médico Residente de 4to año;

^c Médico Residente de 3er año.

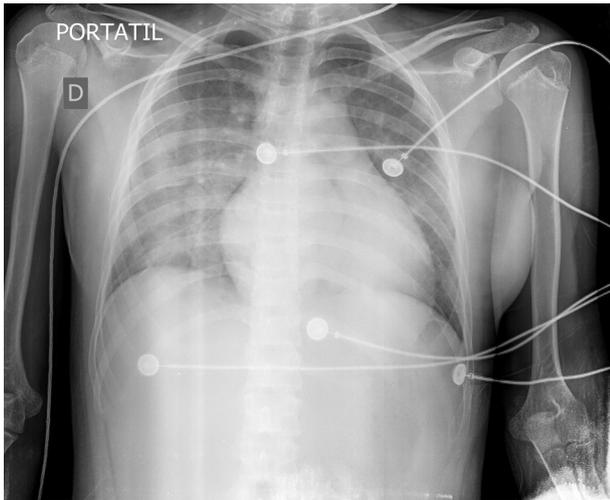


Figura 1. Radiografía de tórax que muestra congestión pulmonar.

glucosa 113 mg/dl, urea: 46 mg/dl, creatinina: 0,9 mg/dl, electrolitos en rangos normales, β -HCG negativo. Perfil de coagulación: TP: 27" (VN: 13") INR: 2,07, TTPa: 71" (VN: 29"). Pruebas serológicas: VIH no reactivo, VDRL positivo (1/4 diluciones).

La ecografía transvaginal mostraba útero de 62x50x48 mm, endometrio 10.4 mm heterogéneo, ovario derecho de aspecto normal, líquido libre en regular cantidad en fondo de saco.

La paciente ingresó a la Unidad de Shock Trauma donde recibió tratamiento con cristaloides y transfusión de hemoderivados (paquetes globulares y plasma fresco congelado), presentando después de ello hipoxemia y mal patrón ventilatorio. Se obtuvo radiografía de tórax (Figura 1) compatible con congestión pulmonar. Tras estabilización hemodinámica, fue sometida a laparotomía exploratoria con diagnóstico post operatorio de cuerpo lúteo hemorrágico en ovario izquierdo, con líquido libre sero-hemático en 100 ml.

En el post operatorio el perfil hepático mostró: BT: 0,6 mg/dl; BD: 0,4; TGO: 51 U/l; TGP: 29 U/l; FA: 88 U/l; DHL: 1011, Coombs directo 1+, Coombs indirecto 3+, haptoglobina 21 (VN: 25-138); fibrinógeno: 369 mg/dl, tiempo de coagulación 6 min (VN: 2-10), tiempo de sangría 3 min (VN: 2-5); y en el estudio de lámina periférica, policromatofilia 2+, plaquetas normales, algunas macro plaquetas.

Paciente pasó a la Unidad de cuidados intensivos con diagnóstico probable de coagulopatía de consumo vs anemia hemolítica autoinmune, con persistencia

de ginecorragia y hematoma en herida operatoria, recibiendo terapia con hemoderivados, vitamina K, ácido tranexámico, pulsos de metilprednisolona por sospecha de anemia hemolítica, ácido fólico, vitamina B₁₂.

DISCUSIÓN

Dra. Carolina Tokumura (Hematología)

Inicialmente la paciente presenta un cuadro hemorrágico con recuento plaquetario normal y anemia severa sintomática. La evaluación del perfil de coagulación mostró prolongación tanto del TP como del TTPa, lo que implica disminución de varios factores (VIII, IX o el II), el cual debe ser adquirido, pues no hay datos de tendencia al sangrado previo. En este contexto se debe considerar una disminución de factores de coagulación por déficit en la producción, aumento del consumo o la presencia de inhibidores.

Considerando que la paciente puede ser portadora de una patología autoinmune por el antecedente de un cuadro articular, la evidencia de una prueba de VDRL a títulos bajos, test de Coombs directo e indirecto positivos y la aparente no corrección del perfil de coagulación con la hemoterapia, pues en el post operatorio continuó sangrando, la presencia de anticuerpos inhibidores es la causa más probable de su trastorno de coagulación.

Para poder diferenciar entre una coagulopatía de consumo y la presencia de inhibidores, se debe realizar un nuevo TP y TTPa mezclando la muestra del paciente con plasma normal, esta es la llamada prueba de mezclas (1,2). Si se logra la corrección de las pruebas se consideraría un déficit de factores de coagulación. Si se corrige parcialmente, sugiere la presencia de anticuerpos inhibidores contra los factores de coagulación. Idealmente deberíamos realizar dosaje de factor VIII y factor IX para descartar una hemofilia adquirida, pero no explicarían la prolongación del TP, o un dosaje de factor II, que al estar deficiente prolonga tanto el TP como el TTPa.

El dosaje de fibrinógeno en rangos normales aleja, pero no descarta la posibilidad de una coagulopatía de consumo.

Es necesario descartar Lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome anti fosfolípido, a pesar de que predomina una tendencia hemorrágica y no trombótica. Una prueba de FTA-Abs ayudaría a

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSTORY

confirmar que el VDRL a títulos bajos no está asociado a sífilis y apoyaría el diagnóstico de un síndrome anti fosfolípido.

Con respecto a la anemia que parecía ser solo por pérdidas tanto ginecológicas como de la herida operatoria, tiene un componente hemolítico por la presencia de Coombs directo a títulos bajos y de policromatofilia en la lámina periférica, aparentemente adquirido después de haber recibido hemoterapia, pues no se tuvo dificultad inicialmente para identificar unidades compatibles, lo cual sucedería en una anemia hemolítica autoinmune.

Evolución inicial

Se realizó la prueba de la mezcla con plasma normal, obteniendo corrección parcial de TP (16'' / 13'') y de TTP (45'' / 29''). Se solicitó perfil inmunológico resultando en: ANA (+): 1/320 patrón homogéneo, anti ds – DNA: 496 (VN: 0-100), anti histona: 2,8 (VN 0-1) C₃ y C₄ disminuidos (25 mg/dl y 1 mg/dl, respectivamente), anti-cardiolipina IgM: 4,5 (VN <2), anti- β₂ glicoproteína IgM: 8 (VN <8), anticoagulante lúpico positivo y FTA-Abs negativo.

COMENTARIOS

Dra. Carolina Tokumura

Con los resultados obtenidos podemos confirmar la sospecha de LES, quien debuta con un síndrome anti fosfolípido (SAF) de presentación inusual, con manifestaciones de sangrado y no trombosis. No se pudieron realizar los dosajes de factores, pero el SAF puede presentarse, en raras ocasiones, con eventos hemorrágicos y no trombóticos ya sea por trombocitopenia, hemofilia adquirida o deficiencia del Factor II o hipoprotrombinemia que explicaría el TP y TTP prolongado.

Esta asociación es poco frecuente con un centenar de casos reportados (3), denominado Síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (SALH), que es una deficiencia adquirida del factor II asociada a un anticoagulante lúpico, descrito predominantemente en mujeres jóvenes e incluso infantes con una relación entre mujeres y hombres de 14:1. Se ha reportado asociado a LES, infecciones virales, drogas y neoplasias como mieloma múltiple y linfoma (4,5). La presencia de anticuerpos anti protrombina o factor II al formar complejos inmunes, son eliminados rápidamente de la sangre produciendo

una hipoprotrombinemia generalmente severa. Se esperaría que los niveles de factor II se encuentren en rango muy bajos al diagnóstico (media: 11%; IC: 1%-40%) (4,6-8).

El tratamiento inicial es inmunosupresión con corticoides como tratamiento de primera línea (3,4), asociada a ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato o rituximab.

En este caso a pesar de no tener el dosaje de factor II que nos hubiera documentado el diagnóstico de SALH, se decidió el inicio de la inmunosupresión que controlarían el LES y la hipoprotrombinemia.

La literatura menciona que no necesariamente se controla el SAF y que una vez corregida la hipoprotrombinemia eliminando el inhibidor del factor II, los eventos trombóticos pueden ocurrir al elevarse los niveles de protrombina (4).

A pesar de que los eventos hemorrágicos severos ocurren hasta en 50 % de los pacientes, en la literatura se reporta una tasa de mortalidad <5%, después de una media de seguimiento de 13 meses (0,5-252 meses) (2).

EL SALH asociada a infecciones virales suele auto limitarse; sin embargo, las asociadas a LES suelen ser recurrentes (5), por lo que esta paciente requerirá seguimiento tanto por la posibilidad de sangrado como de trombosis

Kelly Guevara (Médico residente de 4to año Inmuno-Reumatología)

Se trata de una mujer joven que inicia su enfermedad con cuadro hemorrágico severo, el cual estuvo precedido por síntomas generales como artralgias, astenia, hiporexia, siendo este el primer evento, ya que no tenía antecedentes de sangrado previo.

Las pruebas de coagulación evidenciaron prolongación del TP y del TTPa, sin alteración en el recuento de plaquetas. Además, VDRL a títulos bajos, ANA y anti DNA positivos, complemento bajo y Coombs directo positivo. Por el TTPa prolongado se solicitó anticuerpos antifosfolípidicos, hallando positividad para anti-cardiolipina, anti-β₂ glicoproteína y anticoagulante lúpico.

Con la historia clínica de la paciente y los exámenes complementarios, se realiza el diagnóstico de LES

CONVERSATORIO CLÍNICO / CLINICAL CONVERSTORY

asociado a un cuadro de síndrome antifosfolipídico de presentación atípica por debutar con cuadro hemorrágico.

El anticoagulante lúpico es un anticuerpo antifosfolipídico que causa prolongación en los tiempos de coagulación *in vitro* y puede estar asociado con un estado hipercoagulable, provocando eventos tromboembólicos. La diátesis hemorrágica es una manifestación infrecuente del anticoagulante lúpico, y cuando éste ocurre, casi siempre se produce una deficiencia de factores de coagulación, específicamente del factor II (protrombina) o debido a trombocitopenia (9).

La asociación de hipoprotrombinemia adquirida y anticoagulante lúpico da origen al síndrome del anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (SALH), un trastorno poco común que puede causar hemorragia grave que amenaza la vida como en este caso (10).

Esta entidad clínica puede ocurrir en asociación con una enfermedad autoinmune hasta en el 55% de los casos, siendo de mayor frecuencia en LES seguido de SAF primario. Sin embargo, se ha visto asociado a infecciones sobre todo virales y como reacción adversa a fármacos en individuos sanos (5).

La incidencia parece ser mayor en el grupo pediátrico, reportándose casos en pacientes menores de 16 años, con una edad media de inicio de la enfermedad de 13 años (5,11).

La hemorragia es una característica frecuente de la enfermedad, se estima que este es el síntoma inicial que conduce al diagnóstico de LAHS, mientras que la trombosis arterial o venosa es menos frecuente (12).

No hay pautas estandarizadas para el tratamiento, pero los corticoides se utilizan como tratamiento de primera línea; el objetivo fundamental es controlar el sangrado. En la mayoría de los casos reportados, este tratamiento resultó en la normalización de TP y factor II, mejorando además los síntomas de sangrado (5).

La reducción en las dosis de corticoides durante el tratamiento puede tener como resultado la recaída de la enfermedad, por lo que, se han utilizado diferentes agentes inmunosupresores con el objetivo de controlar dicho evento.

En la revisión de la literatura, la ciclofosfamida es uno de los medicamentos más utilizados, sobre todo

en pacientes con SALH asociado a LES. Sin embargo, también se describen esquemas terapéuticos con azatioprina, micofenolato y rituximab como terapia de segunda línea (13,14).

Nadia Gonzales

Se inició tratamiento con corticoides a dosis 1 mg/kg/día, persistiendo la ginecorragia, por lo que se decidió incrementar la dosis a 2 mg/kg/día y posteriormente pulsos de ciclofosfamida, con controles posteriores de TP en 13", INR 0,9 y TTP en 37". La paciente tuvo evolución favorable, con cese de la ginecorragia; actualmente, en tratamiento con hidroxicloroquina, prednisona y en seguimiento ambulatorio por el servicio de Medicina interna y cirugía plástica, en este último para el cierre de la herida operatoria por segunda intención.

DIAGNÓSTICO FINAL

Síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (SALH) en paciente con lupus eritematoso sistémico activo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chang HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of autoimmune coagulopathy: An updated review. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13 (4):587-590.
2. Vivaldi P, Rossetti G, Galli M, Finazzi G Severe bleeding due to acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. Case report and review of literature. *Haematologica*. 1997; 82 (3):345-7.
3. Carreño G, Morales E, Jiménez MC, Cortés E, Eduardo Gutiérrez E, Praga M. Síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia: una extraña asociación en el lupus eritematoso sistémico. *Nefrología*. 2016; 36(2):181-191.
4. Sreedharanunni S, Ahluwalia J, Kumar N, Bose SK, Dhawan R, Malhotra P Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: a rare cause of intracranial bleeding. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017; 28 (5):416-418.
5. Mulliez SMN, De Keyser F, Verbist C, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature. *Lupus*. 2015; 24(7):736-45. doi: 10.1177/0961203314558859
6. Mumford DA, Ackroyd S, Alikhan R, et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *Br J Haematol*. 2014; 167(3):304-26. doi: 10.1111/bjh.13058

7. Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(5):251-60.
8. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology*. 2012; 17 Suppl 1:S153-5. doi: 10.1179/102453312X13336169156654.
9. Chung CH, Park CY. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia in healthy adult. *Korean J Intern Med*. 2008; 23(3):149-51. doi: 10.3904/kjim.2008.23.3.149.
10. Abdo L, Mekinian A, Riviere S, Fain O. A case of lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2016; 83(5):589-90. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.016.
11. Eberhard A, Sparling C, Sudbury S, Ford P, Laxer R, Silverman E. Hypoprothrombinemia in childhood systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1994; 24:12-18.
12. Karin M, Laurent A, Alexis M, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(5):251-260.
13. Taddio A, Brescia AC, Lepore L, Rose CD. Steady improvement of prothrombin levels after cyclophosphamide therapy in pediatric lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS). *Clin Rheumatol*. 2007; 26:2167-2169.
14. Paschal RD, Neff AT. Resolution of hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome (HLAS) after multidrug therapy with rituximab: A case report and review of the literature. *Haemophilia*. 2013; 19:e62–e65.