

## ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EMBOLICO POR ENDOCARDITIS TROMBOTICA NO BACTERIANA EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO.

*EMBOLIC STROKE BY THROMBOTIC NON BACTERIAL ENDOCARDITIS IN AN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME PATIENT.*

Graña D <sup>(1)</sup>, Ponce C <sup>(2)</sup>, Goñi M <sup>(3)</sup>, Danza A <sup>(4)</sup>.

### Resumen

El síndrome antifosfolípido es una trombofilia adquirida, de etiología autoinmune, considerada actualmente una enfermedad sistémica. Exponemos el caso clínico de una paciente joven con diagnóstico de SAF que presentó una endocarditis trombótica no bacteriana como afectación cardiovascular-valvular con complicación embólica y accidente cerebrovascular (ACV) consecuente. Revisamos la literatura destacando los mecanismos fisiopatológicos que permiten comprender la enfermedad y sus complicaciones, los elementos diagnósticos y su valor pronóstico así como las diferentes opciones terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas.

**Palabras Clave:** ACV, Endocarditis, SAF

### Abstract

The antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired thrombophilia, considered a systemic autoimmune disorder. We report a patient with APS who presented multiple cerebral infarcts (stroke) as a complication of a thrombotic non bacterial endocarditis.

We review the literature focused on the physiological mechanism that produce this disease and its complications. Clinical features and their prognostic value and the different therapeutic options were also studied.

**Key words:** stroke, endocarditis, APS

### Introducción

El Síndrome antifosfolípido (SAF) es una entidad caracterizada por trombosis venosas y/o arteriales, manifestaciones obstétricas adversas, asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipinas (aCL), anticuagulante lupico (ACL), o anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1 (ab2-gp1). Puede ser primario o asociado a otras enfermedades autoinmunes. La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) esta descrita como una manifestación frecuente del SAF primario y

secundario, aumentando exponencialmente el riesgo de complicaciones embólicas como el ACV. Presentamos una paciente con ACV isquémico de origen embólico por una ETNB como manifestación de un SAF primario.

### Caso Clínico

Cuarenta años, sexo femenino. Antecedentes Personales (AP): SAF diagnosticado hace 14 años en el contexto de abortos recurrentes, en tratamiento

1-Asistente Clínica Médica 2 Hospital Pasteur

2-Residente De Medicina, Clínica Médica 2, Hospital Pasteur

3-Profesora de Clínica Médica 2 Hospital Pasteur

4-Profesor Adjunto Clínica Médica 2 Hospital Pasteur

con Aspirina que abandona hace 6 meses. Hipotiroidismo en tratamiento con T4 50 microgramos/día. Consulta por alteraciones en el lenguaje y cefalea holocraneana de 3 hs de evolución en retroceso al momento de la valoración. No fiebre.

Examen: lúcida, apiretica. CV: Ritmo regular 80 cpm. Soplo sistólico 3/6 en foco aórtico con irradiación a vasos de cuello, acompañado de escape diastólico con irradiación paraesternal izquierda. No soplos carotídeos. No rigidez de nuca. Afasia de expresión en retroceso. No otros elementos de focalidad neurológica.

### Exámenes complementarios:

-Tomografía de Craneo (TC): no evidencia de isquemia aguda. Eco doppler vasos de cuello: sin ateromatosis.

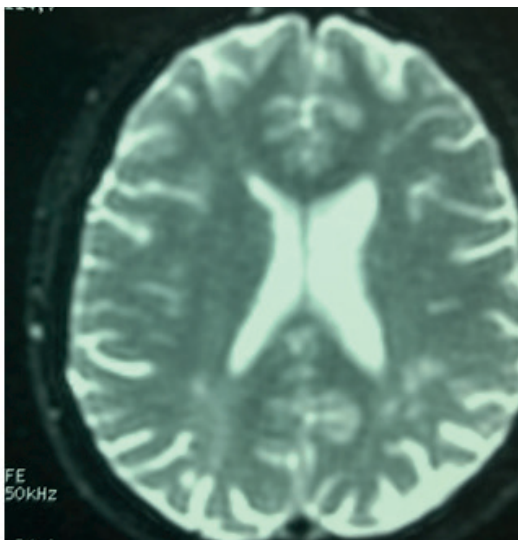
-Ecocardiograma trans torácico (EcoTT): doble lesión valvular aórtica con estenosis moderada e insuficiencia severa. No trombos ni vegetaciones.

-Electrocardiograma (ECG): ritmo sinusal.

-Angio Resonancia de cráneo (ARC): lesiones gangliobasales bilaterales compatibles con isquemia aguda (Fig.1 y 2)

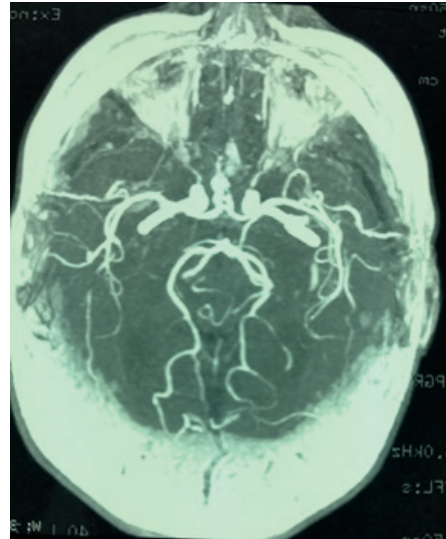
-Ecocardiograma trans esofágico (EcoTE): doble lesión valvular aórtica a predominio de insuficiencia de grado severo. Vegetaciones a nivel de las 3 valvas de la valvula aórtica de aspecto trombotico no bacteriano.

-Anticuerpos antinucleares y anti DNA negativos. Anticuerpos aCL, ACL y ab2-gp1 altamente positivos, VES 8 PCR 6. Hemocultivos negativos (tabla 1).



:Fig.1 RNM de cráneo, lesiones gangliobasales, bilaterales, isquémicas

Fig.2: AngioRNM de cráneo, sin lesiones vasculares evidentes



Se planteo ACV isquémico por ETNB en paciente con SAF primario.

Se inicio tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de anticoagulación, asociado a Warfarina hasta llegar a INR entre 2-3. Se asoció Aspirina 100mg/día junto con estatinas e IECA. Presentó excelente evolución clínica con retroceso completo de la sintomatología neurológica. Se consultó equipo de cirugía cardiaca resolviéndose coordinar sustitución valvular en diferido.

### Discusión y Comentario

El SAF constituye una enfermedad autoinmune sistémica con afectación multiorgánica, y por tanto con una gran variedad de formas de presentación <sup>(1)</sup> (Tabla 2).

Según un reciente estudio un 25% de los pacientes con SAF progresarán al daño de órgano blanco en los siguientes 10 años, siendo el compromiso neurológico el de mayor morbilidad <sup>(2)</sup>. El accidente cerebrovascular destaca en gravedad por afectar a personas jóvenes, determinando mayor discapacidad y mortalidad con una incidencia 2 a 7 veces mayor que para la población general <sup>(3)</sup>. Es la primera manifestación en el 13% de los pacientes con SAF mientras que el AIT lo es en el 7%. Asimismo, en pacientes menores de 50 años que padecen un ACV, un 46% presentó AFL, no constituyendo esto por si mismo diagnóstico de la enfermedad <sup>(17)</sup>.

En el Framingham Heart Study los niveles eleva

Figura 1: Tabla de exámenes paraclínicos.

EXAMENES	RESULTADOS	REFERENCIAS
Hemoglobina	13,7 g/dl	12 - 15 g/dl
Plaquetas	69.000/mm <sup>3</sup>	150.000 - 450.000 / mm <sup>3</sup>
Leucocitos	3.800 /mm <sup>3</sup>	4.300 - 10.000 / mm <sup>3</sup>
VES	12 mm/h	5 - 20 mm/h
PCR	6	<5 mg/dl
Azoemia	0,55 g/l	0,10 - 0,50 g/l
Creatininemia	1,36 mg/dl	0,70 - 1,40 mg/dl
Filtrado Glomerular (estimado por fórmula de Levey abreviada)	45,8 ml/min	
Na+	136 mEq/l	134 - 145 mEq/l
K+	4,3 mEq/l	3,5 - 5,4 mEq/l
Cl -	103 mEq/l	96 -108 mEq/l
TSH	2,43 uU/ml	0,27 - 4,20 uU/ml
HIV	No reactivo	(Ag/Ac (QL))
HEMOCULTIVOS	Sin desarrollo	
INMUNOLOGÍA		
Inhibidor lupico	positivos	
Acpos aCL IgG	131 GPL/ml	>20 GPL/ml
Acpos aCL IgM	117 MPL/ml	>20 MPL/m
b2 - gp1 IgG	119 SGU	>20 SGU : positivo
b2 - gp IgM	183 SMU	>20 SMU : positivo
Complemento factor C3c	60,7 mg/dl	90 - 180 mg/dl
Complemento factor C4	<6,7 mg/dl	10 - 40 mg/dl
ANA	No reactivo	(inmunofluorescencia indta)
Ac Anti DNA nativo	No reactivo	

dos de anticuerpos anticardiolipina se relacionaron de manera independiente con el riesgo aumentado de accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT) en mujeres pero no en hombres <sup>(4)</sup>. La presencia de AL y ACL no ha comprobado ser predictor de recurrencia, tal como lo mostró un estudio clínico, con una tasa de recurrencia de 24% para ambos grupos, independientemente de la positividad de los anticuerpos antifosfolípidos <sup>(3)</sup>.

En lo cardíaco, la afectación valvular es la primera en frecuencia, con una prevalencia documentada del 32-38% <sup>(1, 5)</sup>, habiéndose descrito masas o vegetaciones (ETNB o de Libman-Sacks), engrosamiento difuso de las válvulas, insuficiencia y

más raramente estenosis. La válvula mitral es la mayormente afectada, seguida de la aórtica y tricuspídea <sup>(5, 6, 7, 8)</sup>. La presencia de anticuerpos AFL se relaciona directamente con las lesiones valvulares como se describe en estudios realizados en pacientes con LES y AFL siendo positivos en el 89% de los pacientes que padecen compromiso valvular frente al 49% sin compromiso valvular. Es asimismo mayor la incidencia de lesiones valvulares en SAF primario (36%) frente a LES (18%), pero similar en pacientes con SAF secundario a LES <sup>(8, 9)</sup>.

Los pacientes con vegetaciones valvulares tienen mayor riesgo de desarrollar algún evento embólico arterial en relación a los pacientes que no tienen afección cardíaca, siendo el ACV el más frecuente <sup>(7)</sup>. Las embolias encefálicas son la forma de presentación más frecuente en pacientes con SAF y ETNB <sup>(10,11)</sup>. Las lesiones valvulares en el contexto de SAF se asocian a un riesgo 8,4 veces mayor de trombosis arterial según un estudio de seguimiento a 12 años y la estenosis o insuficiencia mitral en contexto de ACL elevado se asocia a un riesgo muy aumentado de ACV a 10 años <sup>(12)</sup>.

De acuerdo al daño valvular, entre 4 y 6% de los casos requerirán cirugía como tratamiento definitivo siendo éste un procedimiento con una mortalidad de 12,5%, dos veces mayor que para la población general y con alta tasa de complicaciones dentro de las que destacan la trombosis y los sangrados mayores <sup>(12)</sup>.

La patogénesis del compromiso valvular en el SAF sigue siendo discutida pero se acepta que si bien los aCL poseen un rol fundamental, no son suficientes para explicar el desarrollo de las vegetaciones ni eventos isquémicos cardíacos. La hipótesis de los dos impactos (two hits hypothesis) trata de explicar esta situación planteando que los aCL generan un estado protrombótico (primer evento) requiriéndose un segundo evento como un procedimiento quirúrgico, embarazo, inmovilización prolongada, abandono de medicación o estrés, para inducir la formación del trombo <sup>(1,5,6,8,9)</sup>. Por la naturaleza autoinmune de esta enfermedad es esperable que existan fenómenos inflamatorios implicados en la patogenia de estas manifestaciones. Se plantea que en la ETNB los aCL estimularían la formación de trombos sobre un endotelio valvular donde se han depositado previamente complejos inmunes, exacerbando un daño inflamatorio en la válvula <sup>(1, 5,6)</sup>.

**CRITERIOS CLÍNICOS**

## Trombosis vascular

\*Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso, en cualquier tejido u órgano.

\*Trombosis confirmada objetivamente con estudio validado, por ejemplo con hallazgos claros en estudio de imagen o histopatológico apropiado. Para el criterio histopatológico la trombosis debe presentarse con evidencia sólida de inflamación en la pared vascular.

Morbilidad obstétrica, definida por uno de los siguientes criterios:

\*Una o más muertes inexplicadas de fetos próximos a la décima semana de edad gestacional, con morfología fetal normal documentada por ecografía o por examen directo del feto.

\*Uno o más nacimientos prematuros morfológicamente sanos, anteriores a la 34a semana de edad gestacional, causados por eclampsia o preeclampsia severa definida según los criterios clásicos o por reconocidos elementos de insuficiencia placentaria.

\*Tres ó más muertes fetales espontáneas, consecutivas, antes de la décima semana de edad gestacional, tras excluirse causas maternas anatómicas u hormonales y causas de incompatibilidad cromosómica entre los padres.

**CRITERIOS DE LABORATORIO**

\*Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más oportunidades, separado al menos 12 semanas, detectado según guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (Subcomité científico de anticuerpos dependientes de anticoagulante lúpico/ antifosfolípido)

\*Anticuerpo anticardiolipina subtipos IgG e IgM o ambos detectados en plasma en títulos medios y altos (encima del P99) en dos ó más ocasiones separadas al menos 12 semanas, mediante técnicas de ELISA estandarizadas.

\*Anticuerpo anti-beta2-glicoproteína 1 subtipos IgG e IgM o ambos en suero o plasma (en títulos por encima del percentil 99) presentes en dos ó más ocasiones separados al menos 12 semanas medidos por técnica de ELISA, según procedimientos recomendados.

**Tabla 2.** Criterios de clasificación de SAF revisados (1)

La indicación y pauta de tratamiento se basa en la consideración de varios factores como son la presencia y tipo de enfermedad autoinmune sistémica, las comorbilidades no inmunitarias, los factores de riesgo CV (dislipemia, HTA, DM, tabaquismo, sedentarismo) y de trombosis venosa, la edad, el consumo de fármacos protrombóticos (terapia de sustitución hormonal, anticonceptivos orales) y la gravidez como factores clínicos, así como el perfil serológico ("doble" frente a "triple" positividad de los AAF) <sup>(2,9,15)</sup>.

Actualmente hay cierto consenso en la indicación de tratamiento anticoagulante con los antagonistas de la vitamina K (warfarina) para pacientes con

SAF clínico y manifestaciones tromboticas arteriales o venosas por tiempo indefinido <sup>(2, 9,15)</sup>.

Según plantean algunas revisiones recientes, así como las últimas pautas del Consenso Internacional de SAF 2013, los pacientes que han presentado trombosis arteriales deberían agregar ácido acetil salicílico (AAS) 100mg/día al tratamiento anticoagulante.

El INR objetivo debe estar entre 2-3, no existiendo evidencia de que el régimen más intenso de anticoagulación mejore la tasa de recurrencia de eventos tromboticos <sup>(2, 14)</sup>. El riesgo de sangrado debe ser el factor final a tener en cuenta en este balance, sabiendo que el mismo es de un 2-3%

anual para pacientes con SAF, comparable con aquellos sin SAF que reciben anticoagulación por otra causa <sup>(4)</sup> y que el riesgo de recurrencia de trombosis es mucho mayor al riesgo de sangrado inducido por Warfarina <sup>(15)</sup>.

El consenso es tratar a los pacientes con SAF y trombosis venosa de manera indefinida, pudiendo influir en la decisión la persistencia de los anticuerpos y el tipo, ya que la positividad y persistencia del AL comparado con aCL, se asocia de manera más fuerte con trombosis, pudiendo determinar prolongación del tiempo de tratamiento de anticoagulación <sup>(16)</sup>.

Para los casos de trombosis recurrente, si bien es limitada aún la evidencia, se postula la terapia prolongada con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como una alternativa a los antagonistas de la vitamina K <sup>(15)</sup>.

En trabajos recientes se ha empezado a mencionar el rol de los nuevos anticoagulantes para los pacientes con SAF, no existiendo hasta el momento estudios comparativos que documenten beneficio <sup>(1, 2, 3, 5, 14)</sup>.

En la implementación de nuevas terapias, la utilización de Hidroxicloroquina estaría recomendada en el SAF refractario y en el asociado a LES dado su potencial efecto antitrombotico y antiinflamatorio <sup>(19)</sup>. Las estatinas también podrían tener un lugar en el tratamiento de este grupo de pacientes con beneficio por sus propiedades antiinflamatorias y pleiotrópicas <sup>(5, 17)</sup>.

Rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico con actividad anti-CD20 y propiedades inmunomoduladoras, ha mostrado resultados favorables administrado en pacientes con SAF severo y refractario a los tratamientos convencionales. Su uso se basa en reportes de casos clínicos aislados por lo que no se establece ningún grado de recomendación por el momento <sup>(1, 4, 5, 17)</sup>.

De acuerdo al daño valvular muchas requieren de cirugía para su tratamiento definitivo <sup>(11, 12)</sup> en calidad de urgencia pero con alto riesgo inmediato por la friabilidad del tejido cardíaco cuando la enfermedad inflamatoria se encuentra en actividad y alta tasa de complicaciones del procedimiento a corto y mediano plazo, mucho mayor que para la población general <sup>(12, 18)</sup>.

Nuestra paciente presentó un cuadro grave como es la embolia encefálica con una ETNB, destacándose la buena respuesta al tratamiento y la necesidad seguramente de sustitución valvular en el

futuro, como tratamiento definitivo. La evaluación de la historia obstétrica en una paciente joven con ACV es imperiosa para evaluar y sospechar la etiología planteada.

## Bibliografía

- (1) Ruiz Irastorza G, Crowther M, Branch W, Kamashita M A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-509.
- (2) Yang P, Kruh J N, Foster C S. Antiphospholipid antibody syndrome. *Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams&Wilkins* 2012; 23: 528-32.
- (3) Baviskar R R, Amonkar G P, Chaudhary V A, et al. Evolution of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Am Forensic Med Pathol* 2012; 33: 303-4.
- (4) Lim W, Crowther M A, Eikelboom J W. Management of Antiphospholipid antibody Syndrome. *JAMA* 2006; 295 N°9: 1050-7.
- (5) Gonzalez A, Vergara M, Heredia A, LLanos L, Araos F. Accidente cerebrovascular embólico por endocarditis de Libman-Sacks como manifestación inicial de síndrome antifosfolípido primario en una paciente de 17 años. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1206-10.
- (6) Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 699-707.
- (7) Lonnebakk M T, Gerdt E. Libman Sacks endocarditis and cerebral embolization in antiphospholipid syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2008; 9: 192-3.
- (8) Correia M, Silva A, Mota-arcia R, Mendes S, Martins L, Santos M. An unusual case of pacemaker endocarditis in patient with antiphospholipid syndrome. *Rev Port Cardiol*. 2012; 31(4): 309-12.
- (9) Casanovas N, Paré C, Azqueta M, Josa M, Fonta J y Sanz G. Trombosis intracardiaca y síndrome antifosfolípido primario. UN caso familiar. *Rev EspCardiol* 2001; 54: 1005-9.
- (10) Deo S V, Park J s. Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome and Libmann-Sachs Endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(10): 929.
- (11) Moustafa S, Patton D J, Balon Y, Kidd W T, Alvarez N. Mitral valve surgery for marantic endocarditis and multiple cerebral embolisation. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 545-7.
- (12) Amigo M-C What do we know about the cardiac valve lesion in the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2014; 23: 1259-61.
- (13) Suzuki A, Asazuma N, Kikuchi E, et al. Possible primary antiphospholipid syndrome with concurrent diffuse alveolar hemorrhaging and Libman-Sacks endocarditis mimicking catastrophic antiphospholipid syndrome. *Intern Med* 2012; 51: 813-6.

(14) Hucker W J, Chatzizisis Y S, Steigner M L, Winters G L, Kirshenbaum JM. Myocardial catastrophe. A case of sudden, severe myocardial dysfunction. *Circulation* 2014; 130:854-62.

(15) Scoble T, Wijetilleka S, Khamashta M.A. Management of refractory anti-phospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 669-73.

(16) Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011;20(2):206-18.

(17) Palomo I, Segovia F, Ortega C, Pierangeli S. Antiphospholipid syndrome: a comprehensive review of a complex and multisystemic disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:668-77.

(18) Bert JS, Abdullah M, Dahle TG, Gertner E. Transcatheter aortic valve replacement for advanced valvular disease in active SLE and APS. *Lupus* 2013; 22:1046-9.

(19) Danza A, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. *Revista Medica de Chile*. In press 2016.