

Accidente cerebrovascular embólico por endocarditis de Libman-Sacks como manifestación inicial de síndrome antifosfolípidos primario en una paciente de 17 años

ALEJANDRO GONZÁLEZ¹, MAXIMILIANO VERGARA², ANA HEREDIA^a, LEONIDAS LLANOS^b, FERNANDO ARAOS³

¹Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica de Chile. Hospital Dr. Sótero del Río.

²Departamento de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica de Chile. UDA HUAP.

³Hospital Dr. Sótero del Río.

^aMédico Residente de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

^bMédico Residente de Reumatología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 9 de octubre de 2012, aceptado el 12 de junio de 2013.

Correspondencia a:
Dr. Alejandro González M.
UDA Dr. Sótero del Río
Avenida Concha y Toro
3459
Modulo Docente UC
Teléfono: 66790389
E-mail: aagonzam@gmail.com

Libman-Sacks endocarditis associated with antiphospholipid syndrome. Report of one case

Libman-Sacks endocarditis is a non-infectious valvular damage associated with autoimmune disorders such as Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. We report a 17-year-old female consulting in the emergency room due to a right hemiparesis and aphasia. A magnetic resonance imaging showed multiple infarctions in the territory of the left middle cerebral artery, presumably of embolic origin. A trans-esophageal echocardiogram showed a vegetation in the mitral valve. Blood cultures were negative. Antinuclear antibodies and serological tests for antiphospholipid syndrome were positive. Oral anticoagulation was started and the patient was discharged. After six months of follow up, antiphospholipid antibodies are still positive.

(Rev Med Chile 2013; 141: 1206-1210).

Key words: Antiphospholipid Syndrome; Endocarditis, non-infective; Lupus erythematosus, systemic.

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una entidad caracterizada por trombosis venosas y/o arteriales, o manifestaciones obstétricas adversas, asociadas a la presencia de anticuerpos anticardiolipinas (aCL), anticoagulante lúpico (ACL) o anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína 1 (ab2-gp1)¹. Puede ser primario o asociado a otras enfermedades autoinmunes, característicamente el lupus eritematoso sistémico (LES). La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) está descrita como manifestación frecuente del SAF primario y secundario. Con menor frecuencia, se ha reportado casos de pacientes con SAF que desarrollaron algún compromiso encefálico isquémico de origen embólico presumiblemente derivado de ELS y sólo tenemos un reporte de accidente cerebrovascular (AVE) como primera manifestación de ELS más SAF².

A continuación, se presenta un caso de AVE isquémico de origen embólico por ELS, como manifestación inicial de un SAF primario en una mujer joven.

Caso clínico

Paciente de 17 años, sexo femenino, con antecedentes de tabaquismo ocasional y usuaria de anticonceptivos combinados inyectables mensuales. Sin antecedentes mórbidos ni quirúrgicos, nuligesta. Consultó a urgencia por 12 h de debilidad de hemicuerpo derecho, dificultad para emitir lenguaje y cefalea frontal.

Ingresó hemodinámicamente estable y afebril. El examen físico reveló hemiparesia braquiocru-

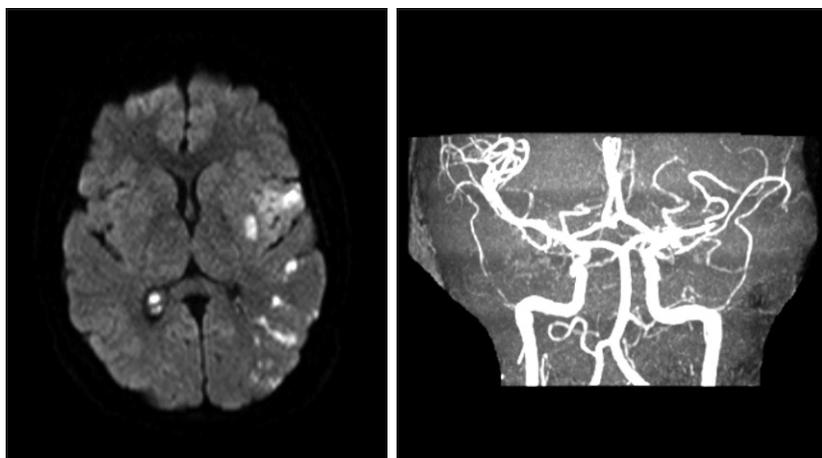


Figura 1. Resonancia Nuclear Magnética. **A.** Resonancia Magnética, Secuencia de difusión: se observa imágenes hiperintensas que revelan la existencia de múltiples lesiones de carácter isquémico en el territorio irrigado por la arteria cerebral media izquierda. Sugieren de embolismo. **B.** En la reconstrucción angiográfica se observa amputación de las ramas de la arteria mencionada.

ral derecha leve y afasia de expresión, sin signos meníngeos y ambos reflejos plantares flexores. Sin otras alteraciones en el examen físico. Se estudió con tomografía computarizada de cerebro (sin contraste) que no evidenció alteraciones. Se prosiguió con una resonancia magnética de cerebro que mostró infartos múltiples en el territorio de la arteria cerebral media izquierda, que sugieren origen embólico (Figura 1). Se realizaron exámenes de laboratorio donde destacaba: plaquetas $128.000/\text{mm}^3$ y TTPK de 48 (Tabla 1). La paciente se hospitalizó.

Se realizó ecocardiograma transesofágico buscando fuente embólica cardiaca, que reveló una vegetación mitral, sésil, de 11 por 9 mm. Se solicitaron tres hemocultivos periféricos y se inicia terapia empírica con penicilina, cloxacilina y gentamicina. No obstante, la paciente estaba afebril y sin alteración de parámetros inflamatorios.

La paciente evolucionó con regresión precoz de la afasia y hemiparesia, recuperando en pocos días movilidad normal de las 4 extremidades, sin alteraciones sensitivas ni otros síntomas o signos neurológicos. Al sexto día de hospitalización presentó un episodio autolimitado de fiebre. Durante la hospitalización no se pesquisarón otras manifestaciones al examen físico.

Los hemocultivos periféricos resultaron negativos; se mantuvieron en estudio hasta 21 días para descartar crecimiento de gérmenes fastidiosos, sin resultados positivos. Se obtuvieron serologías de *Brucella* y *Bartonella henselae* que resultaron negativas. Por sospecha de endocarditis no infecciosa se realizó estudio reumatológico, que mostró: anti-

cuerpos antinucleares (ANA) positivos en dilución 1:320 con patrón moteado; anticuerpos anti-DNA negativos; perfil ENA negativo y normocomplementemia. Además se decidió realizar estudio de SAF, resultando todos positivos (Tabla 1).

Se inició tratamiento anticoagulante con heparina y posteriormente anticoagulación oral con acenocumarol. Adicionalmente, se completaron 28 días de antibióticos empíricos. La paciente evolucionó favorablemente, sin nuevas manifestaciones tromboembólicas. Se otorgó el alta con anticoagulación oral permanente y se mantiene en controles con reumatología.

Seis meses posterior alta, los anticuerpos antifosfolípidos en sangre volvieron a ser positivos.

Discusión

El compromiso valvular es frecuente en el SAF. Se describen prevalencias de 32 a 38% de lesiones valvulares en pacientes con SAF primario en estudios realizados con ecocardiografía transtorácica³. Cuando se ha utilizado la ecocardiografía transesofágica la prevalencia aumenta hasta 82%. La válvula mitral es la más frecuentemente comprometida, seguida por la aórtica y la tricuspídea en menos de 10% de los casos^{4,5}.

Respecto a la patogénesis del compromiso valvular en SAF, se acepta que si bien los aCL poseen un rol fundamental, no son suficientes para explicar el desarrollo de las vegetaciones ni eventos isquémicos cardiacos⁶. La “hipótesis de los dos impactos” (*two hit hypothesis*) trata

Tabla 1. Resumen de exámenes de laboratorio de la paciente

Exámenes de laboratorio general	Valor de laboratorio	Valor de referencia	
Hematocrito (%)	35	36-47	
Hemoglobina (g/dL)	11,7	12-15,6	
VCM (fL)	78	82-97	
Leucocitos (cél/mm ³)	6.570	5.000-10.000	
Plaquetas (cél/mm ³)	128.000	150.000-450.000	
VHS (mm/hr)	54	3-9	
PCR (mg/L)	9,1	< 5,0	
Creatinina (mg/dL)	0,65	0,5-0,9	
Nitrógenoureico (mg/dL)	17	6-20	
Tiempo protrombina (%)	84%	70-100%	
TTPK (seg)	48	21-37	
LDH (U/L)	271	135-214	
VDRL	No Reactivo	No Reactivo	
Exámenes inmunológicos	Estadía en hospital	Control a los seis meses	Valor normal
ANA*	Positivo; Dilución 1:320; Patrón moteado		Negativo
Anti DNA IFI	Negativo		Negativo
ANCA*	Negativo		Negativo
Perfil ENA	Negativo		Negativo
Complemento			
C3 (mg/dL)	82		90-180
C4 (mg/dL)	34		10-40
Anticardiolipinas			
IgM (MPL)	15	93	0-15
IgG (GPL)	38	126	0-15
Anticoagulante lúpico	Presente		Ausente
ab2-gp1*			
IgG (U/mL)	48	9,4	0-20
IgM (U/mL)	35	52,1	0-20

*ANA: anticuerpos anti-nucleares; ANCA: anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos; ENA: Extractable Nuclear Antigens; ab2-gp1: anticuerpos anti-b2-glicoproteína 1

de resolver este problema planteando que los aCL generan un estado protrombótico (primer evento) requiriéndose un segundo evento como una intervención quirúrgica, embarazo, inmovilización prolongada, para inducir la formación de trombos⁷. Por la naturaleza autoinmune del SAF, es esperable que existan fenómenos inflamatorios implicados en la patogenia de las manifestaciones clínicas. Se postula que en pacientes con ELS (con

LES y/o SAF), los aCL estimularían la formación del trombo sobre un endotelio valvular donde se han depositado previamente complejos inmunes, exacerbando un daño inflamatorio en la válvula⁸.

En un consenso internacional de expertos del año 2005 para la actualización de criterios diagnósticos del SAF¹, se otorga una definición de lo que se considera compromiso valvular y cardíaco por SAF, pero se aboga en contra de

considerarlo como un criterio adicional por la existencia de factores confundentes relacionados con enfermedades cardiovasculares en gran parte de los pacientes. Sin embargo, hay controversia en torno a este tema dada principalmente por la alta frecuencia de manifestaciones cardíacas en SAF primario y secundario. Adicionalmente, se ha cuestionado el trasfondo fisiopatológico de estos criterios, en la medida en que se ha obtenido mayor conocimiento en esta área⁹. No es motivo de esta discusión resolver la controversia, pero reconocemos que es perfectamente atingente al caso clínico presentado, en el cual sugerimos el diagnóstico de SAF primario en una paciente con una única manifestación cardíaca -con embolia cerebral secundaria- que cumpliría criterios de laboratorio de SAF.

Es reconocida la relación existente entre la presencia de vegetaciones valvulares estériles (ELS o endocarditis trombótica no infecciosa) y eventos embólicos arteriales en pacientes con SAF^{10,11}. Sin embargo, el debut como embolia cerebral se ha reportado en un caso². Se ha destacado en artículos previos el potencial embólico de las vegetaciones no infecciosas y la equívoca respuesta a tratamiento anticoagulante o antiagregante. En un estudio prospectivo donde se siguieron clínica y ecográficamente durante un año 29 pacientes con SAF, se estableció que los pacientes con vegetaciones valvulares (la mayoría en válvula mitral) tenían mayor riesgo de desarrollar algún evento embólico arterial en relación a los pacientes que no tenían compromiso cardíaco, siendo el accidente cerebrovascular el más frecuente³.

Actualmente, hay cierto consenso en la indicación de tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K (AVK) para pacientes con SAF clínico, con manifestaciones trombóticas arteriales o venosas por tiempo indefinido¹²⁻¹⁴. La decisión de mantener el tratamiento indefinidamente se debe juzgar caso a caso, poniendo en la balanza el riesgo de recurrencia trombótica versus el riesgo de presentar hemorragias mayores con la anticoagulación. Según plantea una revisión reciente del tema, los pacientes que han presentado trombosis arterial debieran tratarse además con ácido acetil salicílico 100 mg al día¹², pero no se encontraron ensayos clínicos de distribución aleatoria (ECR) que avalen tal recomendación¹⁴.

El INR objetivo del tratamiento con AVK debe estar entre 2 y 3, no existiendo evidencia para re-

comendar un régimen de anticoagulación más intensivo. Se han realizado dos ECR independientes donde se compararon regímenes de tratamiento anticoagulante de moderada (INR de 2 a 3) y alta intensidad (INR de 3 a 4). Ambos estudios mostraron menor recurrencia de enfermedad tromboembólica y complicaciones hemorrágicas con terapia de moderada intensidad^{15,16}.

A pesar de su probable origen inflamatorio, la ELS es considerada una manifestación trombótica y de elevado riesgo embólico arterial, por lo que la indicación de anticoagular a estos pacientes es indiscutida. Las ventajas de la anticoagulación respecto a la prevención de las embolias arteriales son claras; sin embargo, su efecto sobre la resolución de las vegetaciones es discutible. Dos estudios observacionales prospectivos que incluyeron pacientes con SAF primario que estaban en tratamiento anticoagulante con AVK, han demostrado la persistencia y/o progresión del compromiso valvular tras uno y cinco años de tratamiento^{3,17}. La mayor parte de estos pacientes presentaban engrosamiento de válvula mitral, sólo un pequeño porcentaje tenía ELS.

En revisiones más actuales se ha empezado a mencionar el rol de los nuevos anticoagulantes para los pacientes con SAF, pero hasta el momento no se dispone de estudios al respecto^{12,13}. El uso de hidroxiquina estaría recomendado en casos de SAF refractario y en los asociados a LES, sin embargo, pareciera prometedor su uso también en SAF primario dado sus propiedades anticoagulantes, pero no existen ECR que avalen su uso en este escenario¹⁸.

Pacientes con ELS con compromiso valvular severo y disfunción del aparato valvular, requerirán cirugía de reemplazo valvular. Dos estudios retrospectivos independientes que incluyeron series pequeñas de pacientes con SAF que requirieron cirugía de reemplazo valvular (predominantemente mitral), reportaron alta morbimortalidad perioperatoria, explicada por una alta incidencia de fenómenos tromboembólicos nuevos asociados a la intervención quirúrgica^{19,20}. En ambos estudios los autores sugieren que una indicación más precoz de reemplazo valvular podría mejorar los resultados postquirúrgicos en estos pacientes, pero es necesaria más información y más estudios clínicos para realizar recomendaciones al respecto.

En conclusión, si bien el caso presentado es de una complicación grave en una paciente con

una patología poco frecuente, está bien descrita la asociación de SAF primario con ELS, con prevalencias al menos de 30%; existiendo reportes de casos similares al presentado, con ACV embólico secundario como complicación. No obstante, sólo un caso como debut. El tratamiento de estos pacientes debiera ser con AVK a permanencia (para un INR de 2 a 3) y es recomendable agregar aspirina, ponderando siempre el riesgo de sangrado del paciente.

Referencias

- 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* 2006; 4 (2): 295-306.
- Morissette N. Antiphospholipid Syndrome and Homozygous Factor V Leiden Mutation in a Young Patient with Libman-Sacks Endocarditis and Stroke. *The American Journal of Medicine* 2010; 123 (9): e3-e4.
- Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116 (4): 293-8.
- Espínola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Colmenares-Galvis T, Cruz-Cruz F, Romero-Cárdenas A, Keirns C, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *Am Heart J* 1999; 137 (5): 973-8.
- Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi-Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography. *Lupus* 2000; 9 (6): 406-12.
- Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14 (9): 691-6.
- Bordin G, Boldorini R, Meroni PL. The two hit hypothesis in the antiphospholipid syndrome: acute ischaemic heart involvement after valvular replacement despite anticoagulation in a patient with secondary APS. *Lupus* 2003; 12 (11): 851-3.
- Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Revisiting Libman-Sacks Endocarditis: A Historical Review and Update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36 (2-3): 126-30.
- Petri. Classification criteria for antiphospholipid syndrome: the case for cardiac valvular disease. *J Rheumatol* 2004; 31 (12): 2329-30.
- Grondin F, Giannoccaro JP. Antiphospholipid antibody syndrome associated with large aortic valve vegetation and stroke. *Can J Cardiol* 1995; 11 (2): 133-5.
- Silbiger. The valvulopathy of non-bacterial thrombotic endocarditis. *The Journal of Heart Valve Disease* 2009; 18 (2): 159-66.
- Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011 Aug; 270 (2): 110-22.
- Crowther M, Crowther MA. Intensity of Warfarin Coagulation in the Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12 (1): 64-9.
- Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza 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.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of Warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349 (12): 1133-8.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3 (5): 848-53.
- Turiel M, Sarzi-Puttini P, Peretti R, Bonizzato S, Muzzupappa S, Atzeni F. Five-Year Follow-Up by Transesophageal Echocardiographic Studies in Primary Antiphospholipid Syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96 (4): 574-9.
- Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13 (1): 77-80.
- Berkun Y, Elami A, Meir K, Mevorach D, Naparstek Y. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127 (2): 414-20.
- Colli A, Mestres CA, Espinosa G, Plasín MA, Pomar JL, Font J, et al. Heart valve surgery in patients with the antiphospholipid syndrome: analysis of a series of nine cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37 (1): 154-8.