

# Manifestaciones neurológicas en el síndrome antifosfolípido



Luisa Suárez Álvarez<sup>a</sup>, Graham R.V. Hughes<sup>b</sup> y Munther A. Khamashta<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup>Lupus Research Unit. Rayne Institute. St. Thomas' Hospital. Londres. Reino Unido.

El síndrome antifosfolípido puede asociarse a diversas manifestaciones neurológicas. El síntoma más frecuente es la cefalea. También se ha asociado a disfunción cognitiva, probablemente de origen isquémico. Se ha encontrado una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con epilepsia y también en la mielitis transversa. La manifestación trombótica más frecuente es la enfermedad cerebrovascular. También pueden producirse trombosis venosas, pero son menos frecuentes. La existencia de un accidente isquémico cerebral en una persona joven obliga a descartar la existencia de un síndrome antifosfolípido. En ocasiones pueden existir manifestaciones neurológicas que semejan una esclerosis múltiple, por lo que en el estudio de los pacientes con esclerosis múltiple atípica se recomienda la determinación de anticuerpos antifosfolípidos. Otras manifestaciones que se han asociado con los anticuerpos antifosfolípidos son la corea, la neuropatía óptica, la hipertensión intracraneal idiopática, la sordera neurosensorial, el síndrome de Guillain-Barré y los trastornos psicóticos.

**Palabras clave:** Anticuerpos antifosfolípidos. Síndrome antifosfolípido. Esclerosis múltiple. Accidente cerebrovascular. Cefalea. Mielitis transversa.

Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome can be associated with several neurological manifestations. The most common symptom is headache. It has also been associated with cognitive dysfunction, probably due to ischemia. A high prevalence of antiphospholipid antibodies has been found in patients with epilepsy and in transverse myelitis. The most common thrombotic manifestation is stroke. Venous thrombosis can also be found, yet it is less frequent. A stroke in a young person obliges to rule out the antiphospholipid syndrome. The neurological manifestations can mimic multiple sclerosis. Thus, determination of antiphospholipid antibodies is recommended in the study of patients with atypical manifestations of multiple sclerosis. Other manifestations associated with antiphospholipid antibodies include chorea, neurosensory deafness, Guillain-Barré syndrome, and psychotic disorders.

**Key words:** Antiphospholipid antibodies. Antiphospholipid syndrome. Multiple sclerosis. Stroke. Headache. Transverse myelitis.

La afección del sistema nervioso central es frecuente en los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) y puede dar lugar a distintas manifestaciones neurológicas<sup>1</sup>. El SAF se caracteriza por trombosis recurrentes, abortos de repetición, afectación neurológica y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) circulantes<sup>2</sup>. Por el momento, únicamente la isquemia cerebral debida a embolia de las arterias o venas se considera criterio clasificatorio de SAF<sup>3-5</sup>. Aunque la afectación del sistema nervioso central tendría un origen isquémico, muchas de las manifestaciones neurológicas no se explican únicamente por la hipercoagulabilidad. En este trabajo hemos querido revisar las distintas manifestaciones neurológicas que se han asociado al SAF.

Correspondencia: Dr. M.A. Khamashta.  
Lupus Research Unit. Rayne Institute. St. Thomas Hospital.  
London SE1 7EH UK.  
Correo electrónico: munther.khamashta@kcl.ac.uk

Recibido el 14-7-2004; aceptado para su publicación el 15-10-2004.

## Cefalea

La cefalea es el síntoma más frecuente en los pacientes con SAF, tanto primario como asociado a lupus eritematoso sistémico (LES), y es más frecuente en mujeres<sup>6,7</sup>. En lo que se refiere al tipo de cefalea, puede ser muy variable: desde la migraña clásica a la cefalea tensional que puede llegar a ser invalidante<sup>4</sup>. La asociación del SAF con la migraña clásica es controvertida<sup>8,9</sup>. Parece existir una asociación entre fenómenos migrañosos y el SAF, pero aún no se ha demostrado una asociación con la migraña clásica<sup>10</sup>. Sin embargo, puede ser difícil distinguir entre síntomas de ataque isquémico transitorio y aura migrañosa, ya que estas cefaleas pueden preceder o acompañar a fenómenos isquémicos cerebrales<sup>11</sup>. Tampoco se ha demostrado la asociación con la cefalea en racimos, otro tipo de cefalea vascular<sup>12</sup>. A partir de los diversos estudios realizados hasta el momento se puede deducir que los AAF –sobre todo anticardiolipina– están asociados a cefalea crónica en pacientes con LES, pero no especialmente con un tipo particular de cefalea ni con la migraña clásica<sup>10,13</sup>. La determinación de AAF puede ser útil en pacientes con migraña atípica o cefalea crónica, especialmente en casos rebeldes al tratamiento habitual<sup>14</sup>. Respecto al manejo de estos casos, Cuadrado et al<sup>15</sup> iniciaron un tratamiento empírico con heparina en un subgrupo de pacientes con cefalea crónica rebelde al tratamiento habitual, en los que se produjo mejoría sintomática. Aunque serán necesarios más estudios al respecto, es posible que en los pacientes con cefalea crónica idiopática intratable asociada a AAF el tratamiento recomendado en un futuro próximo consista en la antiagregación o incluso la anticoagulación a dosis bajas<sup>16</sup>.

## Demencia y disfunción cognitiva

La disfunción cognitiva en pacientes con SAF puede tener un espectro muy amplio: por un lado la demencia multiinfarto<sup>17</sup> y, por el otro, déficit cognitivos aislados (casi siempre pérdidas esporádicas de memoria) en pacientes por otra parte asintomáticos<sup>4</sup>. Los AAF pueden causar tanto isquemia focal como lesiones cerebrales difusas y dar lugar a demencia que clínicamente no se diferencia de la demencia de Alzheimer. La presencia de déficit cognitivos aislados indica una fase preclínica de afectación neurológica<sup>18</sup>. Los pacientes con LES y AAF presentan peores resultados en velocidad psicomotriz, memoria verbal y concentración<sup>19-21</sup>. Estos hallazgos indicarían que los pacientes se pueden beneficiar del tratamiento a largo plazo con aspirina a dosis bajas o incluso anticoagulación<sup>4,16</sup>. Los casos anecdóticos de mejoría tras la anticoagulación apoyan la teoría de que la trombosis/isquemia es la causa principal de estos déficit.

## Epilepsia

Los AAF se han asociado a crisis convulsivas en pacientes con LES como expresión clínica de episodios isquémicos<sup>22</sup>. Sin embargo, también se han encontrado en pacientes con crisis epilépticas sin relación con episodios trombóticos<sup>22,23</sup>. Herranz et al<sup>24</sup> confirmaron la alta prevalencia de AAF en pa-

cientes con LES y epilepsia en comparación con los pacientes con LES sin epilepsia. Títulos entre moderados y altos de inmunoglobulina G anticardiolipina se han implicado especialmente en la aparición de crisis. Por otra parte, la prevalencia de AAF también es mayor en pacientes con epilepsia sin asociación con trastorno autoinmunitario conocido<sup>25</sup> ni medicación antiepiléptica específica<sup>26</sup>. Estos datos apuntan a que la determinación de AAF puede ser de utilidad en pacientes con epilepsia, especialmente en casos rebeldes al tratamiento.

### Enfermedad cerebrovascular

La isquemia cerebral es la manifestación trombótica arterial más frecuente en el SAF y la segunda manifestación clínica más frecuente del SAF primario tras la trombosis venosa profunda<sup>27,28</sup>. La enfermedad cerebrovascular en el SAF se produce a edades más tempranas que en la población general, por lo que la aparición de un accidente cerebrovascular durante la infancia y la adolescencia obliga a descartar la existencia de AAF<sup>29,30</sup>. Así pues, los AAF actuarían como un factor independiente de riesgo cerebrovascular, aunque con frecuencia los pacientes con isquemia cerebral y AAF tienen otros factores de riesgo asociados<sup>31,32</sup>.

Los pacientes pueden presentar episodios de síntomas recordados en el tiempo como amaurosis fugaz, parestesias, vértigo, debilidad, entre otros, como expresión de accidentes isquémicos transitorios. Éstos son muchas veces recurrentes y en ocasiones preceden a un infarto cerebral, con déficit neurológico similar a los anteriores pero esta vez permanente<sup>33</sup>. El territorio cerebral afectado con mayor frecuencia es el de la arteria cerebral media<sup>34</sup>, pero puede verse afectado cualquier territorio vascular<sup>35</sup>. En los pacientes con SAF aumenta el riesgo de recurrencia del accidente cerebrovascular, tanto en fases tempranas tras el primero como en fases tardías<sup>27</sup>. Títulos altos de anticardiolipina o la presencia de anticoagulante lúpico se asocian a trombosis recurrente en pacientes con SAF primario<sup>36,37</sup> y secundario<sup>38</sup>. Las trombosis crónicas multifocales pueden conducir a demencia multiinfarto, como señalábamos anteriormente.

Las hipótesis formuladas sobre el origen de la isquemia postulan que se produciría una activación de las células endoteliales por los AAF<sup>39,40</sup>, lo que daría lugar a una aterogénesis acelerada<sup>18</sup>, y su efecto se vería multiplicado por la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>31</sup>.

Los émbolos cardíacos también pueden ser causa de isquemia cerebral en pacientes con AAF. Los pacientes con SAF presentan con frecuencia anomalías valvulares, con ecocardiografía anormal en un tercio de ellos<sup>41</sup>.

En definitiva, el SAF debe entrar dentro del diagnóstico diferencial de las causas de enfermedad cerebrovascular. Aunque no es necesario evaluar la presencia de AAF en todos los casos, sí deberían realizarse controles en todos los pacientes jóvenes, con antecedentes de manifestaciones clínicas de SAF y en los pacientes con LES. La presencia de AAF debe confirmarse al menos 3 meses después del episodio trombótico, debido a las modificaciones en los factores de coagulación que ocurren tras el acontecimiento trombótico.

En cuanto al tratamiento de estos pacientes, no hay que olvidar el control del resto de factores de riesgo cardiovascular, así como que en estos casos está claramente indicada la antiagregación o la anticoagulación. Tanto la aspirina a dosis bajas como la warfarina han demostrado ser eficaces en este tipo de procesos<sup>42-44</sup>. La presencia de AAF como factor de riesgo para la recurrencia de accidentes cerebrovasculares y la respuesta a la warfarina en comparación a la aspirina se evaluaron en el estudio APASS. En dicho estudio se realizó un seguimiento de 2 años en pacientes con

accidente cerebrovascular tratados con aspirina o con anticoagulantes orales, a los que se les realizaron determinaciones de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina. Se concluyó que la presencia de AAF no constituye un factor de riesgo para la recurrencia de episodios isquémicos cerebrales. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a recurrencia entre el tratamiento con warfarina o con aspirina. En cambio, un pequeño grupo de pacientes con positividad tanto para anticuerpos anticardiolipina como para anticoagulante lúpico presentó mayor número de trombosis<sup>45</sup>. Sin embargo, los pacientes del estudio APASS presentan una edad media más elevada que en la mayoría de estudios sobre el SAF, y la razón normalizada internacional en los pacientes anticoagulados era baja, por lo que la anticoagulación oral de baja intensidad puede ser insuficiente en ellos<sup>46</sup>.

### Trombosis venosa cerebral

La trombosis venosa cerebral es una entidad poco común cuya frecuencia se ve aumentada también en otros tipos de trombofilia, como la mutación del factor V de Leiden<sup>47</sup>. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y asociado al embarazo, puerperio o uso de anticonceptivos hormonales. La trombosis venosa cerebral suele ser más extensa y de territorio más profundo que en los casos sin SAF<sup>48</sup>. Clínicamente destaca una mayor tasa de migrañas tras la trombosis. En la resonancia magnética suele apreciarse infarto cerebral de mayor superficie que en los pacientes sin SAF. Por lo tanto, ante la presencia de estas pistas en los casos de trombosis venosa cerebral debemos sospechar la existencia de AAF asociados.

### Mielitis transversa

La mielitis transversa es un proceso de la médula espinal, que se ve afectada por una inflamación idiopática. La fisiopatología es incierta y se han postulado tanto la isquemia como el daño directo por autoanticuerpos.

Los pacientes con LES y mielitis transversa presentan una mayor prevalencia de AAF<sup>38,49</sup>. También se ha demostrado asociación con otros autoanticuerpos como los anti-Ro (SSA)<sup>50</sup>. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas, porque su presencia puede predecir recurrencias tras un primer episodio de mielitis transversa. Además, ésta puede ser en estos pacientes la señal que anuncie una conectivopatía de expresión incompleta, por lo que habría que vigilar en ellos la aparición de síntomas de enfermedad autoinmunitaria<sup>51</sup>. Por último, hay que tener en cuenta que este subgrupo de pacientes puede mejorar con tratamiento inmunodepresor<sup>50</sup>, el cual también puede ayudar a prevenir recurrencias<sup>49,50</sup>. Con el tratamiento inmunodepresor se produce una mejor respuesta y mayor recuperación funcional que con el tratamiento único con glucocorticoides. Además debe considerarse el tratamiento con aspirina o anticoagulantes<sup>51</sup>.

### Esclerosis múltiple

En ocasiones los síntomas producidos por el SAF pueden semejarse a los de la esclerosis múltiple (EM), de manera que ni la exploración neurológica ni los análisis básicos de laboratorio pueden diferenciarlas<sup>52</sup>. En la resonancia magnética, los pacientes con SAF presentan lesiones sobre todo en el putamen, y aquellos con EM presentan lesiones más extendidas por toda la sustancia blanca. Sin embargo, la resonancia magnética no es útil para diferenciar ambos procesos<sup>53</sup>. El SAF puede presentarse clínicamente como una EM con síntomas atípicos y mejora tras el inicio de tratamiento anticoagulante, sobre todo cuando es primario<sup>52</sup>. Así pues, la existencia de síntomas neurológicos asociados a la existencia de AAF debería formar parte del diagnóstico diferen-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9297265>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9297265>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)