

Pérdida súbita de la visión en paciente con Síndrome Antifosfolípido primario. Abordaje diagnóstico y terapéutico

Karina M. Becerra A.*, Elizabeth Hernández M.**, Yeison A. Sánchez G.***

Resumen

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad auto-inmune que puede afectar vasos sanguíneos en todos los segmentos vasculares generando manifestaciones, incluyendo oculares, relacionadas con hipercoagulabilidad. La forma más frecuente de presentación ocular es trombosis retiniana, cuyos mecanismos desencadenantes aún no están totalmente claros. Los niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) son el mecanismo principal de la trombosis en este síndrome. La incidencia de manifestaciones oculares está entre 14-18%, y por eso requiere gran atención en el abordaje de pacientes con SAF primario o secundario. Se presenta caso de paciente femenino de 32 años de edad con diagnóstico de SAF primario en tratamiento, refiere inicio de enfermedad actual en febrero 2016 cuando presenta rash eritematoso en cara, cuello y región superior del tórax, concomitante artralgias generalizadas; se asocia fiebre cuantificada en 39°C y evacuaciones líquidas por lo cual acude e ingresa al Hospital Universitario de Caracas. Durante la hospitalización, refiere escotomas y súbitamente pérdida de visión en ojo derecho, por lo que se realiza examen físico ocular, campimetría y fondo de ojo, los cuales resultan anormales. Este caso es presentado con el fin de realizar abordaje diagnóstico y terapéutico de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Palabras clave: *Enfermedad retiniana; oclusión arterial central retiniana; oclusión venosa central retiniana; Síndrome antifosfolípido; trombosis.*

* Estudiante 5to año Facultad de Medicina, Escuela Luis Razetti UCV.

** Médico internista, Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas.

*** Médico residente del postgrado de Medicina Interna del Hospital Universitario de Caracas.

Abstract

Sudden visual loss in a patient with primary antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid Syndrome (APS) is an autoimmune disease that can affect a wide range of blood vessels presenting clinical features, including ophthalmologic, linked to hypercoagulability. A retinal thrombosis is the commonest presentation in the ocular spectrum but the whose trigger mechanisms are not yet clear. A high level of antiphospholipid antibodies is the main mechanism proposed to explain thrombosis in this syndrome. The accumulated incidence of ocular manifestations range from 14-18%, which makes the ophthalmologic evaluation of great importance when assessing patients with either primary or secondary APS. We present the case of a 32 year-old feminine patient with previous APS diagnosis, who consulted for a rash in face, neck and chest, plus universal arthralgias, fever and liquid stools. During her hospitalization, she referred sudden visual loss of her right eye; the medical team made a complete physical evaluation, visual field test and funduscopy were done and the results were abnormal.

Key words: *retinal diseases; Central Retinal Artery Occlusion; Central Retinal Vein Occlusion; Antiphospholipid syndrome; thrombosis.*

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad auto-inmune que puede afectar vasos sanguíneos en todos los segmentos vasculares generando manifestaciones, incluyendo oculares, relacionadas con hipercoagulabilidad. La forma más frecuente de presentación ocular es trombosis

PÉRDIDA SÚBITA DE LA VISIÓN EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO. ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

retiniana, cuyos mecanismos desencadenantes aún no están totalmente claros. Los niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) es el mecanismo principal de la trombosis en este síndrome. La incidencia de manifestaciones clínicas oculares está entre 14-18% y esta incidencia puede aumentar en pacientes que no están recibiendo tratamiento, y por eso requiere gran atención en el abordaje de pacientes con SAF primario o secundario^(1,2,5,9).

Presentación del Caso

Se trata de paciente D.G, femenina, de 32 años de edad, con antecedente de Síndrome Antifosfolípido (SAF) diagnosticado hace 10 años bajo el contexto de dos óbitos fetales y trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior derecho e inmuno-reumatológicos positivos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y B2glicoproteína 1) quien recibió anticoagulación durante 6 meses posterior a TVP y en tratamiento actual con Aspirina 81mg y Prednisona 10mg vía oral una vez al día. Refiere inicio de enfermedad actual en febrero de 2016 cuando presentó rash eritematoso localizado en cara, cuello y región anterior del tórax concomitante artralgia de pequeñas y grandes articulaciones, de intensidad 8 en la escala análoga del dolor, que limitan la actividad diaria, se asoció fiebre cuantificada en 39°C, precedida de escalofríos, continua. Posteriormente presentó evacuaciones líquidas en número de 2 sin moco ni sangre que se autolimitaron al tercer día. Acude al Hospital Universitario de Caracas (HUC) y es hospitalizada. Sus antecedentes médicos personales incluyen Síndrome de Raynaud en 2014 en tratamiento con Nifedipina 20mg-día. Ginecológicos IV Gestas II Paras II Cesáreas.

En 2003 tuvo óbito fetal por pre-eclampsia y restricción de crecimiento intrauterino (gestación de 24 semanas), en 2004 óbito fetal (20 semanas). Durante las dos gestaciones a término recibió tratamiento con Enoxaparina 40mg dos veces al día.

Al examen físico los datos pertinentes positivos: isocoria normo-reactiva a la luz. Fondo de ojo: disco óptico con bordes definidos, emergencia de vasos sin anomalías, exudado algodonoso presente en ojo izquierdo. No se evidenciaron hemorragias.

Exámenes de laboratorio normales incluyendo tiempos de coagulación. La paciente permanece hospitalizada con la presunción diagnóstica de Síndrome Febril agudo de etiología a precisar, probable infección por virus Zika y SAF primario.

En su cuarto día de hospitalización, paciente presentó escotomas en ojo derecho y posteriormente pérdida aguda de visión en el mismo. Al examen físico: isocoria normo-reactiva a la luz; a la campimetría: pérdida de la visión del campo nasal y la mitad medial del campo temporal. Fondo de ojo derecho: retina pálida, disco óptico de bordes temporal y nasal borrados con emergencia central de los vasos, hemorragia en llama peri-papilares y en puntos en 4 cuadrantes, exudados duros en 4 cuadrantes, lesión hiper-pigmentada en región macular. Ojo izquierdo: disco óptico redondo de bordes netos, emergencia central de vasos trayectos conservados, calibres discretamente disminuidos, se aprecian exudados algodonosos peri-maculares y peri-papilares. Se concluye como: oclusión de arteria central de la retina vs. Oclusión de vena central de la retina.

Figura 1. Ojo derecho
A: porción superior B: porción inferior

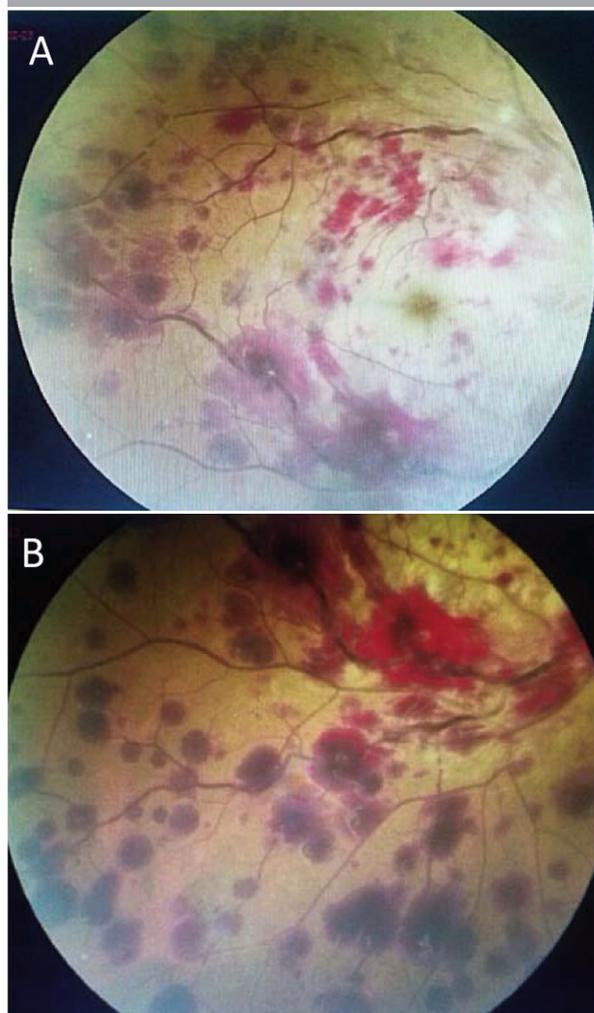


Figura 2. Ojo izquierdo



La Resonancia magnética cerebral fue normal. Posterior al contraste sin realce, cambios de surcos corticales. En difusión no se evidenciaron cambios de intensidad de señal sugestivos de eventos isquémicos agudos.

Se inicia tratamiento anticoagulante durante la hospitalización y después del evento ocular, 1 pulso diario de Metilprednisolona (1 gramo) por 3 días, con discreta mejoría a la reevaluación por campimetría que muestra recuperación de la visión en mitad medial del campo temporal, sin mejoría en cuanto al campo nasal.

Discusión

El síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), trombosis venosa o arterial y pérdida fetal recurrente. Las manifestaciones de trombosis venosa profunda son las más frecuentes, sin embargo cualquier órgano puede ser afectado. La presencia de manifestaciones clínicas y cambios oculares asociadas al SAF se encuentra entre 14-18%, pero esta incidencia puede aumentar en ausencia de tratamiento anticoagulante, por lo que el abordaje diagnóstico debe contemplar atentamente la esfera ocular cuando se trata de SAF primario o secundario^(1-5,9,14-16). El diagnóstico además de valerse de la historia clínica del paciente, se realiza con exámenes de laboratorio incluyendo prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos para la detección de anticoagulante lúpico, prueba inmune para la detección de anticuerpos anticardiolipina, así como otros anti-

cuerpos contra cofactores protéicos que se unen a fosfolípidos como B2 glicoproteína I (Criterios de Saporó). Adicionalmente a lo antes mencionado el examen oftalmológico debe ser completo y abarca: examen de agudeza visual, campimetría por confrontación, medición de presión intraocular, examen de movimientos oculares, examen biomicroscópico, fundoscopia directa e indirecta y en ciertos casos se pueden utilizar métodos de ultrasonido, angiografía con fluoresceína, tomografía computarizada ocular y resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral⁽⁹⁾. Las manifestaciones oculares del SAF primario pueden incluir tanto segmento anterior como posterior, siendo ésta última, la localización más comúnmente comprometida y la que se asocia con pérdida súbita de visión. Clásicamente han sido asociado con la retinopatía vaso-oclusiva mediada por trombosis que involucra la oclusión unilateral o bilateral de la vena o arteria central de la retina o alguna de sus ramas, y la oclusión microvascular mediada por inflamación y deposición de inmunocomplejos (vasculitis). Los hallazgos retinianos a la fundoscopia tanto directa como indirecta incluyen exudados, tortuosidad venosa, dilatación, hemorragias en llama y palidez universal de la retina usualmente encontrados en enfermedad vaso-oclusiva y la ausencia de perfusión capilar y fuga vascular obtenidos con la angiografía con fluoresceína muy sugerente de vasculitis^(3-5,18-20). Dentro de los hallazgos neuro-oftálmicos se encuentran los cambios glaucomatosos y la neuropatía isquémica óptica arterítica y no arterítica que se apoyan tanto en la campimetría y fundoscopia como en la angiografía con fluoresceína, requiriendo en estos pacientes además estudios de RMN. Clínicamente las enfermedades vaso-oclusivas tienden a generar pérdida indolora y súbita de la visión unilateral o bilateral, en oportunidades precedida de escotomas y ligeros cambios en la agudeza visual, con presencia de defecto pupilar aferente, en tanto que las vasculitis pueden manifestarse con escotomas y disminución variable de la agudeza visual. Finalmente las neuropatías oftalmológicas tienden a presentar el defecto pupilar aferente y defectos altitudinales en la campimetría por confrontación^(5-7,18-20).

En cuanto al tratamiento, éste debe ser enfocado en dos direcciones: general y específico. El tratamiento general del SAF está orientado principalmente a la anticoagulación que es el pilar, y

PÉRDIDA SÚBITA DE LA VISIÓN EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO. ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

comprende: inhibidores indirectos de la trombina (Heparina) seguido de inhibidores de factores dependientes de vitamina K (Warfarina) por largo tiempo, y a pesar de que existen nuevos anticoagulantes de blanco específicos que están siendo estudiados para el SAF como el Rivaroxabán, actualmente no hay resultados concretos en cuanto a terapias con este nuevo anticoagulante^(8,9,17). Sin embargo, existe el protocolo RAPS (Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome) que aún está en fase prospectiva II/III de un ensayo aleatorizado controlado de no-inferioridad del Rivaroxabán con respecto a la Warfarina en pacientes con SAF primario o secundario que están en tratamiento con Warfarina por un evento tromboembólico, por lo que aún faltan los resultados del mismo para obtener nuevas conclusiones referente a la anticoagulación⁽¹²⁻¹³⁾. En cuanto al tratamiento específico del SAF, éste va dirigido a las manifestaciones oculares, que en la paciente presentada al examen físico ocular y estudios de fundoscopia directa e indirecta se orientan hacia una retinopatía vaso-oclusiva (con componentes tanto arteriales como venosos) y donde el tratamiento es tan variado como controvertido. Por el lado arterial se incluyen terapia de masaje ocular, inhalación de carbógeno, infusión de acetazolamida, y vasodilatadores como gliceril trinitrato; sin embargo estas terapias no han demostrado cambiar la historia natural de la enfermedad, por otro lado la trombolisis intra-arterial con Activador del plasminógeno tisular (t-PA) realizada con cateterización de la arteria oftálmica ha sido de reciente interés en el tratamiento de las oclusiones arteriales sin embargo, dos estudios aleatorizados controlados no han demostrado la eficacia de esta opción terapéutica, también se ha intentado reducir el edema retinal mediante la infusión de metilprednisolona intravenosa a una serie de pacientes pero posiblemente estos pacientes hayan tenido neuropatía isquémica arteriética óptica o isquemia secundaria a vasculitis y la mejoría en estos pacientes ha sido discreta⁽¹⁰⁾. Por el lado venoso, el tratamiento se basa en la disminución del edema macular para mejorar la visión en pacientes con oclusiones venosas retinianas, siendo la terapia con corticosteroides intraoculares o sistémicos igualmente controvertida y demostrando que la monoterapia no es más efectiva que los antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial (anti- VEGF) pero en casos de resistencia al tratamiento con

anti-VEGF, la adición de corticosteroides (intraoculares) puede ser beneficiosa⁽¹¹⁾.

Conclusiones

El abordaje diagnóstico de un paciente con SAF debe obligatoriamente incluir el examen oftalmológico y cuando se trata de pérdida súbita de visión en pacientes con SAF primario éste debe ser exhaustivo. El compromiso ocular principalmente incluye la retinopatía vaso-oclusiva del segmento posterior y el tratamiento debe estar dirigido a la terapia general y específica, siendo la general el tratamiento anticoagulante por tiempo prolongado y la específica cuya eficacia es limitada, orientada hacia la disminución de los síntomas asociados con la trombosis de la vena o arteria retiniana, por lo cual la identificación de la etiología de la pérdida súbita de la visión es de vital importancia y para su sustento se utilizan los exámenes oftalmológicos previamente mencionados en la discusión.

Referencias

1. Giorgi, D, Balacco, C. The clinico-ophthalmological spectrum of antiphospholipid syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 1998;6(4): 269-73
2. Suvajak, G. I. *Autoimmunity Reviews Elsevier.* [Online]. Available from: www.elsevier.com/locate/autrev [Accessed 6 March 2016]
3. Lally, L, Sammaritano, L. Vasculitis in Antiphospholipid Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am.* 2015;41(1): 109-23.
4. Miraldi, V, Tang, J. Ocular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2010;95(1): 454-59
5. Yehudai, Y, Toubi, E. Looking Into the Eyes of Patients with Antiphospholipid Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2007;32(1): 192-97
6. Cabrita, F, Foster, S. Anticardiolipin Antibodies and Ocular Disease. *Ocular Immunology and Inflammation.* 2005;13(1): 265-70
7. Au, A, O'day, J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: associations, visual outcomes, complications and treatment. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2004;32(1): 87-100
8. Chighizola, C. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management—An Insight into Future Approaches. *Journal of Immunology Research.* 2015;20(15): 1-20
9. Cervera, R, Rodríguez-pintó, I. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2014;13(1): 699-707
10. Cugati, S, Varma, D. *Treatment Options for Central Retinal Artery Occlusion.* Springer. 2013;15(1): 15-63
11. Ashraf, M, Souka, A. Steroids in Central Retinal Vein Occlusion: Is There a Role in Current Treatment Practice?. *Journal of Ophthalmology.* 2015;20(15): 1-15
12. Cohen, H & Doré, C.J. 2015. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *SAGE choice.* 24(10), pp. 1087-1094

13. Piaggio G, Elbourne D, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. An extension of the consort statement. *JAMA* 2006; 295: 1152–1160
14. Austin S, Cohen H. Antiphospholipid syndrome. *Medicine* 2009; 34: 472–475
15. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–1509
16. Khamashta MA (ed.) Hughes syndrome: Antiphospholipid syndrome. 2nd ed. London: Springer-Verlag, 2006
17. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154: 311–324
18. Giordano N, Senesi M, Battisti E, Traversi C, Mattii G, Palumbo F, et al. Antiphospholipid antibodies in patient with retinalvascular occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:128–9
19. Ilhan F, Celiker U, Godekmerdan A, Kan E. The antiphospholipid antibody syndrome research in patients with retinal venous occlusion. *Arch Med Res* 2005;36:372–5
20. Castanon C, Amigo MC, Banales JL, Nava A, Reyes PA. Ocular vaso-occlusive disease in primary antiphospholipid syndrome. *Ophthalmology* 1995:256–62