

# Anticoagulante lúpico en pediatría. Presentación de 4 casos

M.C. de Hoyos López\*, J.M. Pascual Pérez\*, A. Blanco Quirós\*, D. Guerola Delgado\*\*, C. Valbuena Crespo\*,  
F.J. Alvarez Guisasaola\*

**Resumen. Objetivo:** Presentar cuatro casos de anticoagulante lúpico (AL) en niños y revisar las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas del AL en la población infantil, dadas las escasas publicaciones sobre este tema en nuestro país. Métodos: Se siguieron los criterios diagnósticos establecidos por el "Subcomité de estandarización para el estudio de anticoagulante lúpico".

**Resultados:** En un período de 10 años (1988-1998) se han documentado 46 niños con alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA); se detectaron anticoagulantes circulantes en 9 niños y 4 de ellos fueron anticoagulantes de tipo lúpico. La edad osciló entre 4 y 13 años, con predominio del sexo masculino (3/4). La mitad de los niños tenían antecedentes familiares hematológicos positivos, siendo precisamente éstos los que posteriormente exhibieron clínica trombotica o hemorrágica. El caso que debutó con equimosis y hemorragias presentaba alargamiento del tiempo de protrombina por déficit de factor II. En 3 de los 4 niños el AL se asoció a infecciones respiratorias agudas, siendo de carácter transitorio. El otro apareció coincidiendo con dos episodios tromboticos de las extremidades inferiores en un niño sano. Se detectaron anticuerpos anticardiolipina positivos en dos pacientes, presentando ambos episodios repetidos de AL, uno de ellos con trombosis y el otro siempre asintomático.

**Conclusiones:** El diagnóstico del AL en la infancia es difícil y probablemente haya sido subestimado. Aunque suele ser transitorio, puede presentarse en episodios repetidos, siendo importante su detección precoz por la posibilidad de asociarse tanto a una patología trombotica, como a un déficit de protrombina con clínica hemorrágica significativa.

*An Esp Pediatr 1999; 51:637-642.*

**Palabras clave:** Anticoagulante lúpico. Antifosfolípido. Trombosis. Hemorragias. Niños.

## PEDIATRIC LUPUS ANTICOAGULANT: PRESENTATION OF 4 CASES

**Abstract. Objective:** We present four cases of lupus anticoagulant (AL) in children. In addition, as a result of the lack of literature published on the subject in our country. We also evaluate the epidemiological, clinical and prognostic characteristics of AL in children.

**Patients and methods:** The diagnostic criteria established by the "Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulant" were followed.

**Results:** Over a ten-year period (1988-1998), 46 cases of children with TTPA prolongation were documented. Nine children showed circulating anticoagulant, 4 of which were lupus type anticoagulants.

\*Sección de Hematología infantil. Servicio de Pediatría. \*\*Servicio de Hematología. Hospital universitario Valladolid.

**Correspondencia:** M<sup>a</sup> Cristina De Hoyos López. C/ Estadio n<sup>o</sup> 9-6<sup>o</sup>B 47006 Valladolid.

**Recibido:** Abril 1999

**Aceptado:** Octubre 1999

The age of the patients ranged from 4 to 13 and there was a prevalence of males (3/4). Half of the children had a family history of bleeding dyscrasia and it was these who showed hemorrhage or thrombotic symptoms. The case that started with ecchymosis and hemorrhaging showed prothrombin prolongation due to factor II deficit. In 3 of the 4 children, AL was linked to acute respiratory infections and was transitory. The other coincided with two thrombotic episodes of the lower extremities in a healthy child. Positive anticardiolipin antibodies were detected in two patients, both showing repeated AL episodes, one with thrombosis and the other always asymptomatic.

**Conclusions:** Diagnosis of AL in children is difficult and has probably been underestimated. Although it is usually transitory, it can appear in repeated episodes. Its early detection is important as it can be linked to both prothrombin deficit, as well as significant symptoms of hemorrhaging.

**Key words:** Lupus anticoagulant. Antiphospholipid. Thrombosis. Hemorrhage. Children.

## Introducción

El anticoagulante lúpico (AL) es un autoanticuerpo (IgG, IgM o IgA) que interfiere con las reacciones de coagulación fosfolípido-dependientes (tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), tiempo de veneno de víbora de Russel diluido (DVV), tiempo de coagulación de caolín)<sup>(1,2)</sup>. Los anticoagulantes lúpicos aparecen en niños con enfermedades autoinmunes como el lupus, así como en neoplasias, infecciones víricas intercurrentes, tras reacciones medicamentosas e incluso en niños sanos<sup>(3,4)</sup>. Los criterios para el diagnóstico de AL, modificados en el año 1995 por el "Subcomité de Estandarización para el Estudio de Anticuerpos Antifosfolípido y Anticoagulante Lúpico"<sup>(5)</sup>, establecen el cumplimiento de todos y cada uno de los siguientes:

- a) Prolongación de al menos, un test de coagulación fosfolípido-dependiente (test de *screening*).
- b) Evidencia de actividad inhibitoria (demostrada por estudios de mezclas).
- c) Evidencia de actividad inhibitoria fosfolípido-dependiente (pruebas de confirmación).
- d) Descartar la presencia de otras coagulopatías.

El AL es el mayor imitador en las pruebas de coagulación<sup>(5)</sup>, quedando su diagnóstico en ocasiones frustrado por la falta de una cuidadosa y coordinada evaluación del TTPA prolongado. De ahí que la presencia de AL en la infancia, así como su persistencia y participación en complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas, pudiera estar subestimada. Por ello

Tabla I Estudios de coagulación (Resultados expresados en índice del tiempo de coagulación del plasma enfermo/plasma normal)

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso 4</i>
<b>TTPA</b>	1,42 (0,8-1,3)	3,2 (0,8-1,3)	2,17 (0,8-1,3)	2,16 (0,8-1,3)
<b>TTPA (E+N)</b>	1,39 (0,9-1,2)	2,7 (0,9-1,2)	-	2,1 (0,9-1,2)
<b>DVV</b>	1,83 (0,9-1,2)	1,25 (0,9-1,2)	3,0 (0,9-1,2)	1,1 (0,9-1,2)
<b>DVV (E+N)</b>	1,62 (0,9-1,2)	1,2 (0,9-1,2)	2,63 (0,9-1,2)	-
<b>TTPA sensible a AL</b>	1,35 (0,9-1,2)	3,17 (0,9-1,2)	2,68 (0,9-1,2)	2,25 (0,9-1,2)
<b>TNP</b>	14,1 (0-7)	11 (0-7)	21 (0-7)	7,9 (0-7)
<b>ACA</b>	IgG ⊕ IgM ⊕	IgG (-) IgM (-)	IgG ⊕ (335) IgM ⊕ (30)	IgG (-) IgM (-)

*TTPA: Tiempo tromboplastina parcial activada. TTPA (E+N): estudio de mezcla de plasma enfermo y normal. DVV: test veneno víbora de Russel diluido. TNP: test neutralización plaquetaria. ACA: anticuerpos anticardiolipina (valores normales IgG, IgM: <15 UI).*

creemos interesante la presentación de nuestros 4 casos de anticoagulante lúpico en la infancia, cada uno de ellos en un contexto clínico diferente, junto con una revisión actualizada de la literatura.

## Material y pacientes

De 46 niños con alargamiento del TTPA, estudiados en la consulta de Hematología Infantil del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Valladolid entre 1988 y 1998, se detectaron anticoagulantes circulantes en 9 niños, cumpliendo 4 de ellos los criterios de AL previamente definidos.

Para la determinación de las pruebas de coagulación, la sangre fue recogida en citrato trisódico 0,109M en la proporción 1/10 en tubos de plástico. Posteriormente se centrifugó a 2.500 g durante 15 minutos a 4° C para obtener un plasma cuya cifra de plaquetas sea inferior a 10.10<sup>9</sup>/l. El plasma se congeló a -20° C y se utilizó para la realización de las pruebas de coagulación antes de un mes.

En todos los niños fue realizado previamente el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) en un solo tiempo, repitiéndose en los casos en que se encontró alargado en la proporción 1/1 con plasma normal. Cuando el TTPA de la mezcla (plasma problema + plasma normal) persistió alargado se inició el estudio para demostrar la existencia de un anticoagulante antifosfolípido. Las técnicas utilizadas en la realización de los estudios de coagulación siguieron las recomendaciones del "Subcomité de Estandarización para el Estudio de los Anticuerpos Antifosfolípido y Anticoagulante lúpico"<sup>(5)</sup>. En todos los casos

se realizó un TTPA de enfermo y mezcla con plasma normal (STAGO), así como el tiempo de coagulación de veneno de víbora de Russel diluido (DVV) y mezcla con plasma normal (DVV-M) (STAGO). El tiempo de cefalina activado sensible a anticoagulante lúpico (PTT-LA) se realizó según el método de Langdell utilizando como activador cefalina y sílice en medio tamponado (STAGO). La prueba de neutralización de fosfolípidos purificados en fase hexagonal para la detección de un anticoagulante lúpico en plasma se realizó mediante el método de Triplett<sup>(6)</sup> (STACLOT-LA.STAGO). Los anticuerpos anticardiolipina (ACA) se determinaron mediante ELISA. Todas las pruebas de coagulación se realizaron en un analizador automático de coagulación (STAGO) previamente calibrado y sometido a controles periódicos intraensayo y extraensayo.

## Caso 1

Niño de 4 años de edad diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda (L1 pre-preB CD10 ⊕) que durante el tratamiento de mantenimiento (metotrexate y 6-Mercaptopurina) presenta un cuadro de hipertermia elevada y tos de 10 días de evolución sin respuesta a la antibioterapia oral con cefalosporinas. En la exploración física se constata una importante afectación del estado general, palidez mucocutánea, distensión abdominal con hepatoesplenomegalia y faringe eritematosa con abundante mucosidad. El hemograma muestra pancitopenia periférica (neutrófilos totales: 340/mm<sup>3</sup>, plaquetas:40.000/mm<sup>3</sup>, hematíes:2,78 x 10<sup>6</sup> µl). En el estudio de médula ósea se observa una hipoplasia de las tres series hematológicas, con estudio de enfermedad mínima residual negativo. La radiología de tórax reveló imágenes compatibles con neumonía del lóbulo medio. Los estudios bacteriológicos (hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo y frotis faríngeo) y serológicos (Citomegalovirus, Epstein-Barr, Toxoplasma, Parvovirus B19, Micoplasma, Herpes simple, Adenovirus, Hepatitis y VIH) fueron negativos. Los estudios de coagulación se expresan en la *tabla I*. La dosificación de factores de la vía intrínseca (XII, XI, IX y VIII) resultó disminuida a la primera dilución del test (1/10), siendo normal a diluciones crecientes; ello demuestra interferencia del anticoagulante en la prueba. El TTPA tardó en normalizarse 2 meses. Tres meses después del primer episodio, presenta cuadro clínico similar de infección respiratoria aguda de vías altas, aplasia medular y alargamiento del TTPA; comprobándose, de nuevo, la presencia de un anticoagulante lúpico. Esta vez, los estudios serológicos detectaron una primoinfección por citomegalovirus. También cursó en ausencia de clínica hemorrágica o trombótica, normalizándose los estudios de coagulación en 2 meses. En ambos episodios los ACA fueron positivos.

## Caso 2

Niño de 8 años edad con antecedentes familiares positivos (epistaxis y trombosis cerebral en el abuelo paterno, abortos repetidos en la abuela y tía maternas), que debuta mediante un cuadro de faringitis aguda con equimosis, hematomas en las

extremidades inferiores y epistaxis. Todas las pruebas de anticoagulante lúpico fueron claramente positivas (Tabla I), incluyendo el tiempo de inhibición de tromboplastina (TTI): 1/1:1,26- 1/50:1,31- 1/500:1,43; expresado en diluciones 1/1, 1/50, 1/500 y en cociente del tiempo de coagulación a la misma dilución del problema y normal) y el Exner (al 0,0:1,00- 0,1:1,38- 0,2:1,62- 0,5:2,01- 1,0:2,05; expresado en porcentajes de dilución 0%, 10%, 20%, 50%, 100% y en cociente del tiempo de coagulación del problema y normal), exceptuando el DVV que fue dudoso. Además presentó *alargamiento del tiempo de protrombina* (17,5/12 seg); correspondiente a un *déficit transitorio de factor II* (18%) que se normalizó en una semana. La dosificación de factores (XI, X, IX, VIII, VII, V, Von Willebrand y fibrinógeno) a diluciones crecientes fue normal, así como el dímero-D, plasminógeno, antitrombina-III, proteína C y S, recuento y agregación plaquetaria y el estudio de ambos progenitores. Las serologías, anticuerpos anticardiolipina, autoanticuerpos, complemento y test de Coombs también resultaron negativos. Pocos días después desapareció la clínica hemorrágica y a los 3-4 meses las pruebas de coagulación se habían normalizado. En los últimos años, no ha presentado nuevos episodios similares.

### Caso 3

Niño de 13 años, con *antecedentes familiares positivos* (abuelo materno afecto de trombosis renal y cerebral a los 55 y 65 años respectivamente, tío materno en estudio por trombosis repetidas de miembros inferiores), que desarrolla una *trombosis venosa profunda femoropoplíteica* de la extremidad inferior derecha 3 meses después de sufrir traumatismo con rotura fibrilar del gemelo derecho. Recibió terapia anticoagulante (heparina y cumarínicos) durante 18 meses y posteriormente antiagregante (salicilatos) a días alternos. Dos años después, presenta un segundo episodio de trombosis venosa profunda *femoroiílica* en la misma extremidad y sin antecedente traumático. Los estudios de coagulación (incluidos Exner y TTI) confirmaron presencia de AL y ACA positivos en ambas ocasiones (Tabla I). La dosificación de factores de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII), proteína C y S, antitrombina-III y plasminógeno fueron normales, así como los estudios de serologías, autoanticuerpos, complemento, test de Coombs, recuento plaquetario, anticuerpos antiplaquetas y metabolismo lipídico. Finalmente, fue catalogado de "síndrome antifosfolípido primario". Actualmente el paciente tiene 20 años de edad y permanece asintomático desde el segundo episodio trombótico. No se ha vuelto a detectar la presencia de AL, tampoco ha desarrollado ninguna enfermedad de tipo autoinmune y continúa con tratamiento anticoagulante.

### Caso 4

Niña de 4 años de edad, con historia reciente de catarros de las vías altas de repetición y ausencia de antecedentes familiares hematológicos. Se detectó casualmente alargamiento del TTPA en un estudio preoperatorio realizado con motivo de una ade-

Tabla II Manifestaciones clínicas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hemorragias	-	X	-	-
Trombosis	-	-	X	-
Asintomático	X	-	-	X

noidectomía (ver tabla I). La dosificación de factores de la fase de contacto fue normal. Los estudios serológicos, de autoanticuerpos y complemento, anticuerpos anticardiolipina y test de icoombs resultaron negativos. La paciente no presentó ninguna clínica y las pruebas de coagulación se habían corregido 2 meses después.

### Resultados

La edad de nuestros pacientes osciló entre 4 y 13 años, con un predominio del sexo masculino (3 niños y 1 niña). La mitad de ellos presentaron antecedentes familiares hematológicos positivos (trombosis, abortos y hemorragias). En 3 niños el anticoagulante lúpico apareció en el contexto de infecciones respiratorias agudas, y con carácter transitorio en todos ellos; presentando clínica (equimosis, hematomas y epistaxis) únicamente el que asoció un déficit transitorio de factor II (caso 2). El otro niño (caso 3), previamente sano aunque con importantes antecedentes familiares trombóticos, sufrió dos episodios de trombosis venosa en los miembros inferiores en un intervalo de dos años, relacionados con la presencia de AL. Sólo el caso 1 asoció trombopenia, con intensa aplasia medular, coincidiendo con los dos episodios infecciosos en los que se detectó AL; y, sin embargo, en ausencia de clínica hemorrágica. Desde luego que la aplasia medular estuvo, cuando menos, favorecida por la quimioterapia antileucémica de mantenimiento (MP/MTX). Los ACA fueron positivos en el niño con clínica trombótica (caso 3) y en otro que permaneció asintomático (caso 1) (ver tablas I, II y III).

### Discusión

La incidencia de los anticuerpos antifosfolípido en la población infantil no ha sido bien estudiada. En aquellos casos asociados a enfermedades autoinmunes, la incidencia es muy variable, habiéndose detectado en el 19-65% de los niños afectados de lupus eritematoso sistémico<sup>(3,7)</sup>. Esta disparidad refleja la diferente sensibilidad de las pruebas de laboratorio utilizadas para su detección. En nuestra experiencia, dentro de los alargamientos aislados del TTPA, el anticoagulante circulante representa el 19,5% (9/46); y, de ellos, alrededor del 40% (4/9) constituyen anticoagulantes de tipo lúpico.

La etiología del AL es difícil de establecer, ya que puede ser consecuencia de múltiples estímulos antigénicos. Analizando a los pacientes que hemos presentado, los casos 1, 2 y 4 ponen de manifiesto el carácter transitorio y benigno que, habitualmente, tiene el anticoagulante lúpico en la población infantil; así como su frecuente relación con procesos infecciosos

Tabla III Datos personales

	<i>Caso 1</i>	<i>Caso 2</i>	<i>Caso 3</i>	<i>Caso 4</i>
Edad	4 años	8 años	13 años	4 años
Sexo	M	M	M	F
Antecedentes familiares	NO	SI	SI	NO
Enfermedad de base	Leucemia + infección resp. aguda	Faringitis aguda	NO	Infección resp. aguda
Trombopenia	SI	NO	NO	NO
Déficit factores	NO	Déficit factor II transitorio	NO	NO

(M: masculino F: Femenino)

agudos. Entre las infecciones asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípido se citan la neumonía por *Mycoplasma*, fiebre de las Montañas Rocosas, enfermedad de Lyme, varicela, parotiditis, sarampión, virus de la inmunodeficiencia adquirida, y virus de la hepatitis C<sup>(8-14)</sup>. Estos AL postinfección son habitualmente transitorios y asintomáticos<sup>(2)</sup> si bien pueden dar clínica hemorrágica si asocian trombocitopenia o hipoprotrombinemia<sup>(2,5)</sup>.

El mecanismo patogénico por el cual los AL prolongan los tiempos de coagulación *in vitro*, no se conoce con certeza. Desde hace pocos años, se sabe que los AL y los ACA requieren cofactores proteicos para reaccionar con fosfolípidos (FL) cargados negativamente y expresar sus reactividades inmunológicas<sup>(14)</sup>. Los AL inhiben la coagulación FL-dependiente *in vitro* porque reconocen el complejo FL-protrombina y los ACA interactúan con la B2-glicoproteína I (B2-GPI) o apolipoproteína H, unida a la superficie del FL<sup>(14,15)</sup>. Así, se distinguen dos tipos de ACA: los dirigidos contra el complejo B2-GPI-cardiolipina (aparecen en enfermedades autoinmunes y se asocian a complicaciones trombóticas) y los dirigidos contra la cardiolipina (se presentan en enfermedades infecciosas o en personas sanas y no suelen asociarse a trombosis)<sup>(16)</sup>. No obstante, recientemente se ha demostrado que la infección por parvovirus presenta ACA dependientes de la B2-GPI<sup>(17)</sup>.

Los anticuerpos anti-FL alteran la función plaquetaria y del sistema anticoagulante proteína C /proteína S, predisponiendo así a la trombosis<sup>(18)</sup>. Manco-Jonhson y cols<sup>(19)</sup>, estudiando a 7 niños con trombosis o púrpura fulminante postvaricela, encuentran en todos ellos AL y déficit adquirido de proteína S. Por otro lado, Nuss y cols.<sup>(18)</sup> han señalado que al menos el 70% de los niños diagnosticados de embolia pulmonar presentan anticuerpos anti-FL y alteraciones de las proteínas reguladoras de la coagulación.

Algunos de los casos publicados muestran evidencia de activación de la cascada del complemento. El estudio de autoanticuerpos (anti-núcleo, anti-mitocondria, anti-neutrófilos, anti-endotelio, anti-fibra lisa, anti-membrana basal glomerular y an-

ti-mucosa gástrica) y fracciones de complemento (C3 y C4) fue negativo en todos nuestros pacientes, y ninguno de ellos ha desarrollado patología de tipo autoinmune hasta el momento actual. No obstante, en niños con AL, ni la asociación con hipoprotrombinemia (caso 2) ni la evidencia de activación del sistema inmune implican el desarrollo futuro de lupus u otras enfermedades autoinmunes<sup>(2)</sup>.

La importancia clínica de los anticuerpos anti-FL radica en su relación con la aparición de trombosis arteriales o venosas, trombocitopenia y pérdidas fetales, constituyendo el denominado “síndrome antifosfolípido”<sup>(21)</sup>. Las trombosis se pueden producir en cualquier localización, siendo el 70% venosas y el 30% arteriales. Las venas de las extremidades inferiores y del lecho vascular pulmonar son las más frecuentemente afectadas<sup>(21)</sup>. La expresión clínica de los pacientes de nuestra serie estuvo ausente en la mitad de ellos incluso a pesar de la intensa pancitopenia que predominó en el caso 1. Los otros dos niños (caso 2 y 3) presentaron cuadros de hemorragias y trombosis venosa de las extremidades, respectivamente. El caso 3 representaría un ejemplo de “síndrome antifosfolípido primario” (AL asociado a clínica trombótica en un niño sano), al no haberse demostrado etiología autoinmune o de otra índole. Se recogieron antecedentes familiares de coagulopatías en dos pacientes (casos 2 y 3) siendo precisamente éstos los que posteriormente presentaron sintomatología trombótica (caso 3) o hemorrágica (caso 2). Es interesante destacar este hecho, ya que los antecedentes familiares constituyen uno de los principales factores favorecedores de la presencia del AL, junto con situaciones de alteración inmunológica subyacente (leucemias, infecciones, etc.) y determinados antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad como el HLA-DR7, sugerido recientemente por algunos autores<sup>(20)</sup>. Quizás sería interesante realizar estudios genéticos en aquellos casos de anticoagulante lúpico “recidivante”, para verificar si se confirma la relación con una mayor expresión de este antígeno de histocompatibilidad.

El AL puede asociarse a hipoprotrombinemia, siendo importante su identificación por la posibilidad de clínica hemorrágica significativa<sup>(5,22)</sup>. Las últimas investigaciones ponen de manifiesto que la combinación de AL-déficit de protrombina puede ocurrir en ausencia de enfermedad autoinmune, por infecciones o por administración de fármacos<sup>(2)</sup>. De hecho, el caso 2 presentó hipoprotrombinemia transitoria asociada al AL en el contexto de una infección aguda. En algunos pacientes se han detectado complejos circulantes de anticuerpos y protrombina<sup>(14)</sup>. Sin embargo, estos anticuerpos, unidos a la protrombina, no parecen interferir con la función de ésta en las pruebas de coagulación, denominándose “no-neutralizantes”<sup>(2,5)</sup>. Incluso se ha sugerido que la protrombina constituiría un epítipo diana para el anticoagulante lúpico, representando así el déficit de protrombina el extremo de su espectro de actividad<sup>(23)</sup>. Se estima que el 10-20% de los pacientes con AL tienen niveles bajos de protrombina, pudiendo detectarse anticuerpos antiprotrombina en un porcentaje aún mayor<sup>(2)</sup>.

La evolución de los AL detectados en el curso de infeccio-

nes virales en la infancia tiende a la desaparición en pocas semanas o meses, tal y como refleja la literatura. Nuestros pacientes normalizaron los estudios de coagulación en 2-4 meses, a excepción del caso 3, el cual mantuvo alargamiento del TTPA durante años. Es interesante destacar que, en los casos 1 y 3, se demostró la presencia de AL en más de una ocasión. El caso 1, coincidiendo con dos infecciones respiratorias agudas, la primera de etiología desconocida, y la segunda en relación con una primoinfección por citomegalovirus tres meses después. El caso 3, en los dos episodios de trombosis venosa que presentó el niño en un intervalo de dos años. Aunque la mayoría de los trabajos han encontrado una clara asociación entre los anticuerpos anti-FL y las trombosis, el caso 1 de nuestra serie presentó dos episodios de AL con ACA positivos y en ausencia de clínica trombotica. Desde luego, el mecanismo etiopatogénico aún queda por aclarar<sup>(24)</sup>. Los estudios actuales investigan si los pacientes con anticuerpos antiFL tendrían riesgo de complicaciones futuras como trombosis y abortos de repetición<sup>(2)</sup>. El hecho de que, en dos de nuestros pacientes (casos 1 y 3) el anticoagulante lúpico haya estado presente en varios episodios, podría sugerir una tendencia a la persistencia de los anticuerpos antifosfolípido, y por tanto, mayor riesgo o probabilidad de desarrollar complicaciones futuras como trombosis, trombocitopenia y/o abortos de repetición.

Entre los principales factores pronósticos del AL, como indicadores de la posibilidad de desarrollar complicaciones tromboticas futuras, se citan la persistencia de los anticuerpos antiFL<sup>(25)</sup> y las alteraciones congénitas de la coagulación. Los pacientes con anticuerpos antiFL pueden presentar déficits congénitos de los sistemas reguladores de la hemostasia no relacionados con la presencia de anticuerpos. Aunque la mayoría son raras, en el caso de la mutación Arg506Gln en el factor V (factor V Leiden) ésta se presenta en un 2-5% de la población caucasiana. Así, la presencia de factor V Leiden podría colaborar al desarrollo de trombosis en un porcentaje de casos<sup>(24)</sup>. Por tanto, sería interesante considerar como grupo de riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboticas aquellos niños con AL persistente o presente en episodios repetidos (caso 1 y 3), descartando alteraciones congénitas de la coagulación asociadas y realizando un mayor seguimiento evolutivo.

El tratamiento de los pacientes con AL y complicaciones tromboticas consiste en una terapia anticoagulante que no difiere de la indicada por otras etiologías. Se recomienda mantener anticoagulación oral con un INR mayor de 2 mientras persistan los anticuerpos antifosfolípidos, por el riesgo de recidivas<sup>(26)</sup>. En los pacientes con lupus u otra conectivopatía y en los recidivantes, pueden asociarse inmunosupresores. En los casos con hipoprotrombinemia asociada, ésta suele resolverse espontáneamente<sup>(2)</sup>. El AL relacionado con el uso de fármacos o infecciones tiende a ser transitorio y habitualmente no requiere otro tratamiento que el de la infección subyacente, si está indicado, o el espaciamiento e incluso la supresión de las drogas<sup>(2)</sup>. Para el sangrado definitivo, puede estar indicado restablecer la protrombina con concentrados de protrombina o plasma fresco

congelado<sup>(24)</sup>.

## Conclusiones

Podemos concluir que, si bien la presencia de anticoagulantes tipo lúpico son relativamente frecuentes en pediatría, la existencia de manifestaciones clínicas tromboticas asociadas son raras, aunque hay que considerar esta etiología en los síndromes tromboticos infantiles. Por otra parte, hay que destacar como característica del período infantil la etiología infecciosa como causa más frecuente de la presencia de anticoagulantes antifosfolípidos y el carácter transitorio de los mismos. Por último, es necesario enfatizar la necesidad de explorar su existencia en los casos de alargamiento del TTPA que no son corregidos con plasma normal.

## Bibliografía

1. Triplet DA. Evaluation of the minimally prolonged APTT: Passovoy factor or lupus anticoagulant?. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; **18**:247-248.
2. Humphries JE, Acker MN, Pinkston JE, Ruddy S. Transient Lupus Anticoagulant Associated with Prothrombin Deficiency: Unusual Cause of Bleeding in a 5-year-old girl. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; **16**:372-376.
3. Schaller JG. Anticuerpos antifosfolípido. En: Nelson W. Tratado de Pediatría. 15ª ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1997. Vol I. Capítulo 147. p. 827.
4. Detarsio G, Ordi Ros J. Anticoagulante lúpico. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1997; **10** (Supl.1):98-102.
5. Brandt JT, Triplet DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: An update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; **74**:1185-1190.
6. Triplet DA, Barna LK, Unger GA. A Hexagonal (II) phase phospholipid neutralization assay for lupus anticoagulant identification. *Tromb Haemostasis* 1993; **70**:787-793.
7. Scheven E, Athreya B, Rose C, Goldsmith D, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *The Journal of Pediatrics* 1996; **129**:339-345.
8. Scimeca PG, Weinblatt ME, Kochen JA. Acquired coagulation inhibitor in association with Rocky Mountain spotted fever. With a review of other acquired coagulation inhibitors *Clin Pediatr* 1987; **26**:459-463.
9. Snowden N, Wilson PB, Longson M, y cols. Antiphospholipid antibodies and Mycoplasma pneumoniae infection. *Postgrad Med J* 1990; **66**:356-362.
10. Mackworth-Young CG, Harris EN, Steere AC, y cols. Anticardiolipin antibodies in Lyme disease. *Arth Rheum* 1988; **31**:1052-1056.
11. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, y cols. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; **41**:8-15.
12. Muntean W, Petek W. Lupus anticoagulant after measles. *Eur J Pediatr* 1980; **134**:135-138.
13. Canoso RT, Zon LI, Groopman JE. Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection. *Br J Haematol* 1987; **65**:495-498.
14. Giordano P, Galli M, Del Vecchio GC, Altomare M, Norbis F, Ruggeri L, Petronelli M, De Mattia D. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C virus infection in thalassaemia. *British Journal of Haematology* 1998; **102**:896-902.
15. Bevers EM, Galli M, Barbui T. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are

- not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thrombosis and Haemostasis* 1991; **66**:629-632.
16. Cuadrado Lozano MJ. Anticuerpos anticardiolipina. Diagnóstico y sus cofactores. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1997; **10** (Supl.1):103-104.
  17. Loizou S, Gazabon JK, Walport MJ, Tait D, So AK. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum antiphospholipid antibodies from patients with human parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; **40**:103-108.
  18. Nuss R, Hays T, Chudgar U, Manco-Johnson M. Antiphospholipid antibodies and coagulation regulatory protein abnormalities in children with pulmonary emboli. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; **19**:202-207.
  19. Manco-Johnson M, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S, Weinberg A, Lefkowitz J. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996; **128**:319-323.
  20. Vargas-Alarcón G, Yamamoto-Furusho JK, Zúñiga J, Canoso R. HLA-DR7 in association with chlorpromazine-induced lupus anticoagulant (LA). *J Autoimmun* 1997; **10**:579-583.
  21. Ordi J, Detarsio G. Concepto y manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1997; **10** (Supl 1):93-98.
  22. Becton DL, Stine KC. Transient lupus anticoagulants associated with hemorrhage rather than thrombosis: the hemorrhagic lupus anticoagulant syndrome. *J Pediatr* 1997; **130**:998-1000.
  23. Permpikul P, Rao LV, Rapaport SI. Functional and binding studies of the roles of prothrombin and B2-glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity. *Blood* 1994; **83**:2878-2892.
  24. Reverter Calatayud JC. Mecanismos trombóticos de los anticuerpos antifosfolípido. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1997; **10** (Supl 1):105-109.
  25. Feinstein DI. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss, and systemic lupus erythematosus. *Blood* 1992; **80**:859-862.
  26. Ravelli A, Martini A, Borgio GR. Antiphospholipid antibodies in paediatrics. *Eur J Pediatr* 1994; **153**:472-479.