

Presencia de anticuerpos antifosfolípidos en niños con fiebre y petequias

E.J. Bardón Cancho¹, C. Ferrero García-Loygorri¹, M. García-Baró Huarte¹, P. Sánchez Mateos², A. Rivas García¹, J. Lorente Romero¹, R. Marañón Pardillo¹

¹Sección de Urgencias Pediátricas. ²Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

Introducción: La presencia de un tiempo de cefalina (APTT) alargado en niños con fiebre y petequias es un hallazgo descrito en la bibliografía. La causa de esta alteración se desconoce, pero se postula que puede deberse a la formación de anticuerpos antifosfolípidos (Ac AFL). El objetivo de este estudio es determinar si el alargamiento del APTT se asocia con la formación Ac AFL.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, prospectivo, de casos y controles, realizado en niños que consultaron por fiebre y petequias en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel durante un periodo de 13 meses. Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas. Se describieron las características de los grupos con APTT alargado y normal, y se comparó la asociación entre las concentraciones de los diferentes anticuerpos y el APTT.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes, 12 casos y 24 controles. No se encontraron diferencias significativas respecto a la positividad de Ac AFL entre los casos y los controles (*odds ratio* [OR]= 1,67; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,31-9,04).

No se observó ninguna asociación entre los diferentes tipos de anticuerpos y el APTT, cuyos coeficientes de regresión fueron de 0,04 seg (IC del 95%: -0,31 a 0,40) para anticardiolipina IgG, de 1,11 seg (IC del 95%: -1,24 a 3,46) para la IgM, y de -0,02 seg (IC del 95%: -0,35 a 0,31) y 0,64 seg (IC del 95%: -1,40 a 2,68) para antibeta 2 GPI, IgG e IgM, respectivamente.

Conclusión: Ante los resultados de nuestro estudio, no podemos concluir que el alargamiento de APTT se relacione con la presencia de Ac AFL.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Fiebre, petequias, anticuerpos antifosfolípidos, APTT

Abstract

Title: Presence of antiphospholipid antibodies in children with fever and petechiae

Introduction: The presence of a longer time of cephalin (APTT) extended in children who come to emergency department with fever and petechiae is a result previously described in the literature. The cause of this alteration in coagulation is unknown, it is presumed that may be due to the formation of antiphospholipids antibodies. The aim of this study is to determine if the length of APTT is associated to the formation of antiphospholipids antibodies.

Patients and methods: Observational, prospective case-control study in children who consulted for fever and petechiae in the emergency department of a tertiary hospital over a 13-month period epidemiological; clinical and laboratory variables were collected. The characteristics of groups with elongated and normal APTT were described and the association between concentrations of different antibodies and APTT were compared.

Results: 36 patients, 12 cases and 24 controls, were included. No significant differences were found regarding the positivity of antiphospholipid antibodies between cases and controls (OR= 1.67; 95%CI: 0.31 to 9.04). No association was observed between the different types of antibodies and APTT, resulting regression coefficients in 0.04 s (95%CI: -0.31 to 0.40) for cardiolipin IgG, 1.11 s (95%CI: -1.24 to 3.46) for IgM and -0.02 s (95%CI: -0.35 to 0.31) and 0.64 s (95%CI: -1.40 to 2.68) for antibeta 2 GPI, IgG and IgM, respectively.

Conclusion: Given the results of our study we can not conclude that the elongation of APTT is related with the presence of antiphospholipids antibodies.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Fever, petechiae, antiphospholipid antibodies, APTT

Introducción

El 2% de los niños que en nuestro medio acuden al servicio de urgencias por presentar fiebre asocian una manifestación cutánea en forma de exantema petequeal¹, frecuentemente en el contexto de infecciones víricas (entre las que destaca la infección por enterovirus y adenovirus) o de una faringitis estreptocócica, pero hasta en un 2-11% de los casos la causa es una infección bacteriana potencialmente grave (IBPG), aunque existen pocos estudios al respecto¹⁻³.

El hallazgo de un tiempo de cefalina (APTT) alargado en los niños que no sufren una infección bacteriana grave es relativamente frecuente: según los estudios previos, hasta en un 23% de los casos⁴. Hasta la fecha no existen trabajos que analicen el origen de esta alteración de la coagulación, pero se postula que pueda deberse a la formación de anticuerpos antifosfolípidos (Ac AFL) estimulados por las infecciones virales⁴. Existen numerosas causas que pueden producir este alargamiento, entre ellas la existencia de enfermedades sistémicas, los tratamientos anticoagulantes o la presencia de anomalías en la cascada de la coagulación, como defectos de los factores de la vía intrínseca, coagulopatía intravascular diseminada, presencia de anticoagulante lúpico o Ac AFL⁵. Otra de las posibles causas del alargamiento del APTT es la existencia de una enfermedad de Von Willebrand no diagnosticada previamente, cuya prevalencia en la población general es del 0,8-2%⁶.

La existencia de Ac AFL se conoce desde los trabajos publicados por Moore en 1952. Son un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas (Ig) que se unen a los complejos formados por los fosfolípidos de las membranas celulares, preferentemente la cardiolipina y las proteínas plasmáticas que se ligan a estos fosfolípidos. Éstas son principalmente la beta-2 glucoproteína y la protrombina. Dichos anticuerpos favorecen la trombosis mediante la alteración de la función de estas proteínas en la coagulación y la activación del endotelio vascular y el sistema inmunitario⁷.

La presencia de Ac AFL en individuos adultos sanos es poco conocida por la falta de estudios prospectivos en muestras representativas. Según los trabajos disponibles, se estima una prevalencia de en torno al 5-19%⁶. Aparte de las infecciones bacterianas y virales, se detectan en numerosas patologías, como enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico [LES], esclerodermia) y enfermedades malignas (síndromes mieloproliferativos, timomas). Entre las infecciones crónicas, las producidas por el virus de Epstein-Barr y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son las más frecuentes⁸.

El objetivo de nuestro estudio es determinar si el alargamiento del APTT en los niños que consultan por fiebre y petequias, y en los que no se puede demostrar una etiología bacteriana, se asocia a la elevación de Ac AFL.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, prospectivo y analítico de casos y controles. La población de estudio la constituyeron los niños atendidos en urgencias de un hospital de tercer nivel, entre el 1 de noviembre de 2014 y el 31 de diciembre de 2015, que consultaron por fiebre y que presentaban petequias en la exploración física. De estos pacientes se seleccionaron los que cumplían los criterios de inclusión (edad comprendida entre 1 mes y 16 años, y realización de analítica sanguínea como parte del protocolo de estudio de fiebre y petequias de nuestro centro), sin otras posibles causas de alargamiento del APTT: equimosis o petequias >5 mm, enfermedad oncohematológica conocida, mal estado general, signos de irritación meníngea, infección bacteriana potencialmente grave demostrada o diagnóstico clínico de escarlatina. Se definieron como casos los pacientes con un APTT por encima del rango de normalidad (>37 seg) y como controles a los pacientes con un APTT normal. En nuestro laboratorio se determina el APTT mediante un método coagulador, añadiendo a la muestra de plasma del paciente (previamente tratada para empobrecerla de plaquetas) calcio, fosfolípidos y un activador del sistema de contacto (caolín, sílice micronizada o ácido elálgico). Mediante esta técnica se consideran como normales los tiempos comprendidos en un rango entre 25 y 37 seg. Se incluyeron dos controles por cada caso, recogidos éstos de manera consecutiva a cada uno. Se analizó la presencia de Ac AFL (anticardiolipina y antibeta 2 GPI, IgM e IgG en ambos casos) mediante inmunoanálisis enzimático (ELISA), con sus respectivas concentraciones.

El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital. Los padres o tutores legales firmaron el consentimiento informado previamente a la recogida de las muestras y la inclusión en el estudio.

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos, en el que se incluyeron variables epidemiológicas (edad, sexo), clínicas (motivo de consulta, temperatura corporal máxima, tiempo de evolución de la fiebre, sintomatología asociada, triángulo de evaluación pediátrica, clasificación de triaje, hallazgos de la exploración física) y analíticas (recuento de leucocitos, porcentaje y valor absoluto de neutrófilos, valor absoluto de linfocitos, recuento de plaquetas, APTT, proteína C reactiva, procalcitonina y resultados de los hemocultivos). La base de datos fue custodiada por el investigador principal y protegida con contraseña.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan con su mediana e intervalo intercuartílico y las cualitativas como frecuencias absolutas y porcentajes. Se compararon las características de los grupos de casos y controles mediante el test de la χ^2 para las variables categóricas y la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables numéricas. Se realizó un análisis de la regresión lineal entre las concentraciones de los diferentes anticuerpos y el APTT, midiendo el grado de asociación mediante el coeficiente de regresión y su intervalo de confianza (IC). Se calculó la significación de la asociación entre

TABLA 1

Asociación entre las características clínicas, demográficas y analíticas entre casos y controles

Variable	Casos (n= 12) n	Controles (n= 24) n	p
Edad (meses)	18,5 (16-33)	24 (13-65,5)	0,68
Sexo, n (%)			
Varón	7 (58,3)	18 (75)	0,41
Mujer	5 (41,7)	6 (25)	
Temperatura máxima (°C)	39 (38,6-39,4)	39 (38,7-39,5)	0,77
Evolución de la fiebre (h)	12 (6,5-63)	48 (12-48)	0,21
Diámetro de las petequias (mm)	0,9 (0,9-1)	1 (1-1)	0,9
Leucocitos (U/ μ L)	10.600 (6.075-15.750)	10.900 (7.150-14.000)	0,88
Neutrófilos (U/ μ L)	4.400 (2.000-11.200)	6.400 (3.950-10.200)	0,36
Linfocitos (U/ μ L)	2.800 (1.400-4.525)	2.100 (1.250-4.510)	0,66
Plaquetas (U/ μ L)	289.000 (217.000-349.000)	218.000 (162.000-295.000)	0,1
PCR (mg/dL)	0,8 (0,5-2,2)	1,5 (0,4-5,5)	0,26
PCT (ng/mL)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,93
Triaje (%):			
2	25,1	33,3	0,78
3	16,6	12,5	
4	58,3	54,2	

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

el valor de APTT y la presencia o ausencia de Ac AFL mediante la distribución F de Snedecor, y la intensidad de esta asociación mediante su *odds ratio* (OR) y sus IC del 95%. Los datos se analizaron mediante el programa SPSS y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Inicialmente se incluyó un total de 39 pacientes, 13 de los cuales fueron clasificados como casos y 26 como controles. Tres pacientes (1 del grupo de los casos y 2 de los controles) se excluyeron por presentar una infección bacteriana demostrada mediante hemocultivo positivo. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a sus características demográficas, clínicas y analíticas (tabla 1).

La mediana de edad era de 21 meses (rango] 14-60) y el 67,5% (IC del 95%: 52,2-82,8) de los pacientes eran varones. El motivo de consulta principal fue la fiebre (56,8%), seguido de la asociación de fiebre y exantema (27%). El 92% asociaba otros síntomas, pero la tos y la rinorrea fueron los síntomas más frecuentes; sólo 1 de los 36 pacientes asociaba un sangrado nasofaríngeo y ninguno había presentado sangrado en otra localización.

El 97% de los pacientes presentó un triángulo estable en la evaluación inicial; el 55% fue clasificado como nivel de prioridad 4 en la clasificación de triaje, el 14% como prioridad 3 y el 31% como prioridad 2. El 78% de los pacientes recibió el alta

domiciliaria. La principal causa de ingreso fue la presencia de reactantes de fase aguda elevados en la analítica sanguínea.

Siete de los 36 pacientes presentaron positividad para Ac AFL (19,4%); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la positividad de éstos entre los casos y controles (OR= 1,67; IC del 95%: 0,31-9,04) (figura 1 y tabla 2).

No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre el APTT y los diferentes tipos de anticuerpos. La variación del APTT fue de 0,04 seg (IC del 95%: -0,31 a 0,40) para cada unidad de cambio de anticardiolipina IgG, de 1,11 seg (IC del 95%: -1,24 a 3,46) para la IgM, y de -0,02 seg (IC del 95%: -0,35 a 0,31) y 0,64 seg (IC del 95%: -1,40 a 2,68) para cada unidad de cambio de antibeta 2 GPI, IgG e IgM, respectivamente (figura 2). Estos valores se corresponden con los coeficientes de regresión.

Discusión

Ante el hallazgo de un APTT alargado en niños es preciso descartar la existencia de diferentes enfermedades sistémicas, así como defectos de la vía intrínseca, una enfermedad de Von Willebrand o la presencia de diferentes anticuerpos, como el lúpico o los AFL, que podrían explicar este alargamiento.

En la población pediátrica únicamente se han realizado estudios sobre la incidencia del anticoagulante lúpico, pero ninguno de ellos analiza la presencia de otros Ac AFL^{9,10}. Las publi-

caciones sobre la presencia de anticoagulante lúpico en la población pediátrica muestran una fuerte relación entre éste y las infecciones agudas, como neumonía por *Mycoplasma*, fie-

bre de las Montañas Rocosas, enfermedad de Lyme, varicela, sarampión, VIH y virus de la hepatitis C¹¹. En la mayoría de los casos, los pacientes se encuentran asintomáticos, y únicamente se produce una clínica hemorrágica si asocian otras alteraciones de la coagulación, como trombocitopenia e hipoprotrombinemia.

Male et al.¹² realizaron un seguimiento clínico de 95 niños con anticoagulante lúpico positivo: en el momento del diagnóstico, un 84% de los pacientes estaban asintomáticos y este anticoagulante se encontraba de manera casual, un 5% tenían complicaciones trombóticas, un 10% sangrados y 1 paciente presentaba criterios diagnósticos de LES. Durante un promedio de seguimiento de 2,9 años, ninguno de los niños asintomáticos presentó complicaciones y el anticoagulante lúpico fue transitorio, desapareciendo en la mayoría de los casos¹².

No hemos encontrado estudios en pediatría que relacionen la presencia de Ac AFL con alteraciones coagulatorias en el

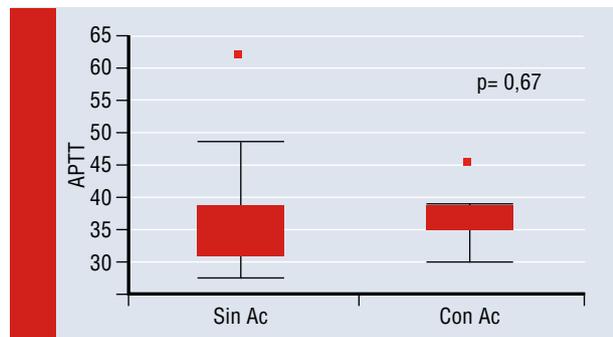


Figura 1. Diagrama de cajas de los valores de APTT en niños sin y con anticuerpos (Ac) antifosfolípidos

TABLA 2

Presencia de anticuerpos antifosfolípidos en casos y controles

	Anticuerpos antifosfolípidos		Caso/control
	Positivos	Negativos	
Casos (n)	3	9	OR= 1,67
Controles (n)	4	20	(IC del 95%: 0,31-9,04)

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

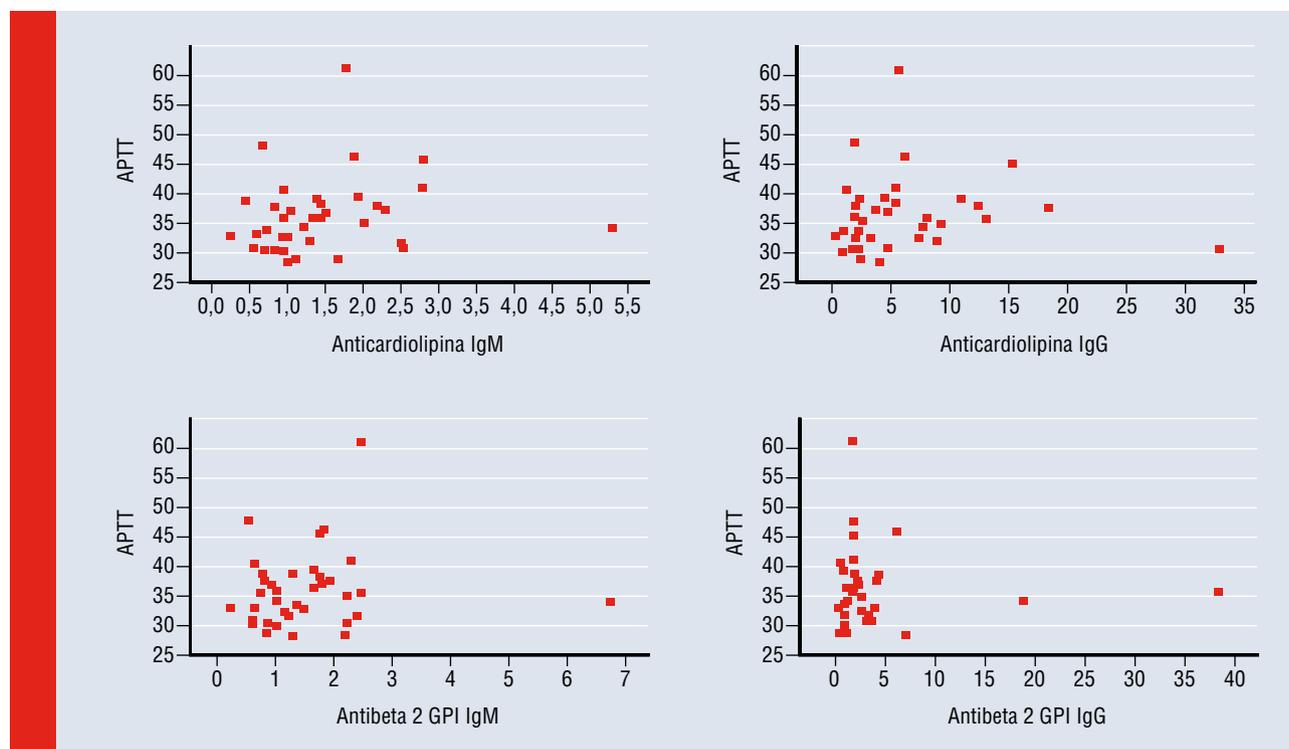


Figura 2. Gráficos de dispersión entre los diferentes tipos de anticuerpos antifosfolípidos y valor del tiempo de cefalina (APTT)

seno de infecciones virales. Por tanto, nuestro estudio es el primer trabajo pediátrico publicado hasta el momento que analiza la presencia de Ac AFL en relación con las alteraciones en el APTT en una población pediátrica seleccionada: los niños que consultan en el servicio de urgencias por fiebre y exantema petequeal, o en los que se descubre dicho exantema de manera casual durante la exploración física.

La presencia de estos anticuerpos en los pacientes de nuestra muestra parece tener un carácter benigno y autolimitado, sin asociarse a complicaciones hemorrágicas o trombóticas. Únicamente 1 niño presentó un sangrado nasofaríngeo asociado, que podría corresponder, a su vez, al propio cuadro catarral (la asociación de rinorrea y tos como síntomas más frecuentes lo apoya) y a la mayor friabilidad de la mucosa nasal durante el mismo, ya que este paciente presentaba precisamente un APTT normal. En la población adulta también se ha descrito que la presencia de estos anticuerpos no implica un mayor riesgo de sangrado^{13,14}. Esto no se correspondería *a priori* con el porcentaje de niños clasificados con prioridad 2 y 3; sin embargo, la necesidad de descartar una IBPG condiciona el aumento en el nivel de prioridad de los pacientes a los que se les detecta fiebre y petequias ya en el triaje. Por este mismo motivo, la elevación de los reactantes de fase aguda requiere un ingreso hospitalario según los protocolos de actuación en urgencias de pediatría, lo que explica el porcentaje de ingresos observado en nuestros pacientes.

No hemos podido establecer una asociación de positividad de Ac AFL con los niños que presentaban un APTT alargado en las pruebas de coagulación, ni tampoco una correlación en estos casos con la concentración de Ac AFL analizada.

No obstante, cabe decir que una importante limitación de este estudio es la escasa muestra de pacientes que reunían los criterios de inclusión, lo que podría haber influido en los resultados. Además, no se han establecido rangos de normalidad de APTT diferentes según la edad, lo que podría haber actuado como sesgo en el análisis de los resultados. Así, nuestro estudio podría servir de inicio a otros trabajos con una muestra mayor de pacientes, o para el estudio de la duración de la positividad del anticoagulante lúpico como causante del alargamiento del APTT en pacientes con infecciones virales.

Además, sería interesante analizar la existencia de enfermedad de Von Willebrand u otras coagulopatías congénitas o adquiridas que se manifiestan con un alargamiento del APTT.

Conclusión

No encontramos ninguna asociación entre la prolongación del APTT y la elevación de Ac AFL en pacientes que presentan fiebre y petequias. ■

Bibliografía

1. Mandl KD, Stack AM, Fleisher GR. Incidence of bacteremia in infants and children with fever and petechiae. *J Pediatr*. 1997; 131(3): 398-404.
2. Van Nguyen Q, Nguyen EA, Weiner LB. Incidence of invasive bacterial disease in children with fever and petechiae. *Pediatrics*. 1984; 74: 77-80.
3. Baker RC, Seguin JH, Leslie N, Gilchrist MJ, Myers MG. Fever and petechiae in children. *Pediatrics*. 1989; 84: 1.051-1.055.
4. Willwerth BM, Harper MB, Mandl K. Prolonged partial thromboplastin times in children with fever and petechiae without bacteremia or sepsis. *Pediatr Emerg Care*. 2003; 19(4): 244-247.
5. Nielsen HE, Andersen EA, Andersen J, et al. Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. *Arch Dis Child*. 2001; 85: 160-165.
6. Conte A, Cadoudal N, Siguret V. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Biochim Clin Latinoam*. 2008; 42(2): 271-278.
7. Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *Reumatol Clin*. 2011; 7: 72-76.
8. Levine JS, Branch DW, Rauch J. Anti-phospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346: 752-763.
9. Giordano P, Tesse R, Lassandro G, Fracchiolla D, Ranieri P, Lotito A, et al. Clinical and laboratory characteristics of children positive for antiphospholipid antibodies. *Blood Transfus*. 2012; 10: 269-301.
10. De Hoyos López MC, Pascual Pérez JM, Blanco Quirós A, Guero-la Delgado D, Valbuena Crespo C, Álvarez Guisasaola FJ. Anticoagulante lúpico en pediatría. Presentación de 4 casos. *An Pediatr*. 1999; 51: 637-642.
11. Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, et al. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2006; 165: 484-488.
12. Male C, Michell L, Julian J, Vegh P, Joshua P, Adams M, et al. Acquired activated protein C resistance is associated with lupus anticoagulants and thrombotic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*. 2001; 97: 844-849.
13. Hansen KE, Arnasen J, Bridges AJ. Autoantibodies and common viral illnesses. *Semin Arthritis Rheumatism*. 1998; 27: 263-271.
14. Vaarala O. Binding profiles of anticardiolipin antibodies in sera from patients with SLE and infectious diseases. *J Autoimmun*. 1991; 4: 819-830.