

ARTÍCULO CLÁSICO

# Alteraciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico

Dr. José Francisco Martínez Delgado<sup>1</sup>  
Dra. Marta Pérez de Alejo Rodríguez<sup>2</sup>  
Dr. Julio Horaldo López Silverio Moya<sup>3</sup>

## RESUMEN

Se revisaron un total de 194 pacientes con lupus eritematoso sistémico. Las alteraciones hematológicas que aparecieron en los criterios de clasificación fueron la anemia hemolítica autoinmune (Coombs-positivo) en 14 enfermos (7%), la leucopenia en 38 (19%), la linfopenia en 28 (14%) y la trombocitopenia en 10 (5%). Tres enfermos presentaron la combinación de anemia hemolítica (Coombs-positivo) con trombocitopenia (síndrome de Fisher Evans). La leucopenia estuvo combinada en 21 ocasiones: 15 casos de leucopenia y linfopenia; dos casos de neutropenia, linfopenia y trombocitopenia; un caso de leucopenia con trombocitopenia; tres casos de anemia hemolítica autoinmune con leucopenia. No hubo combinación de anemia hemolítica con linfopenia. Un enfermo con síndrome de Fisher Evans tenía también crioglobulinemia. En ocho pacientes con anemia hemolítica el anticoagulante lúpico fue positivo y, en cuatro, la serología fue reactiva (falsa positiva), con una combinación de anemia hemolítica autoinmune, anticoagulante lúpico positivo y serología falsa positiva en ocasiones. La estadística comprende, en el grupo con alteraciones hematológicas, 25 fallecidos, de los cuales a 19 casos se les realizó la necropsia y a seis no. Los hallazgos mostraron 13 pacientes con infecciones importantes, nueve con vasculitis y siete con necropsia tenían el síndrome antifosfolípido. A un fallecido con el hallazgo de tromboembolismo pulmonar e infarto del miocardio no se le realizó el anticoagulante lúpico. Dos enfermos vivos tienen el síndrome antifosfolípido.

### DeCS:

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO/  
complicaciones  
ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS

## SUMMARY

A total of 194 cases of patients suffering from systemic lupus erythematosus were reviewed. The hematologic disorders that appeared in the classification criteria were: autoimmune hemolytic anemia (Coombs-positive) in 14 patients (7%), leukopenia in 38 patients (19%), lymphopenia in 28 (14%) and thrombocytopenia in 10 patients (5%). Three patients had the combination of Coombs-positive hemolytic anemia with thrombocytopenia (Fisher-Evans syndrome). Leukopenia was combined with other disorders in 21 cases: leukopenia and lymphopenia in 15 cases; 2 cases of neutropenia, lymphopenia and thrombocytopenia; one case of leukopenia with thrombocytopenia; 3 cases of autoimmune hemolytic anemia with leukopenia. There was no combination of hemolytic anemia with lymphopenia. A patient with Evans-Fisher syndrome also had cryoglobulinemia. In 8 cases of hemolytic anemia the lupus anticoagulant was positive, and the serology was reactive (false positive) in 4 cases; with a combination of autoimmune hemolytic anemia, positive lupus anticoagulant and false-positive serology in some occasions. The statistics include 25 deaths in the group with hematologic disorders, of which 19 patients underwent necropsy and 6 did not. The findings showed 13 cases with significant infections, 9 with vasculitis and 7 patients with necropsy had antiphospholipid syndrome. One patient who died with a diagnosis of pulmonary embolism and myocardial infarction did not undergo the lupus anticoagulant test. Two living patients have antiphospholipid syndrome.

### MeSH:

LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC/  
complications  
HEMATOLOGIC DISEASES

## INTRODUCCIÓN

En los criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico (LES) del Colegio Americano de Reumatología<sup>1</sup> aparecen las siguientes alteraciones hematológicas: anemia hemolítica autoinmune (Coombs-positivo), la leucopenia, la linfopenia y la trombocitopenia.

La leucopenia varía entre 2 500 y 4 000/mm<sup>3</sup> y, a menudo, está asociada con la enfermedad activa. Cuando la leucopenia es secundaria a la actividad del lupus, la médula ósea es normal. Los granulocitos son más afectados que los linfocitos. La leucopenia por lo general se debe a mecanismos inmunitarios (anticuerpos antineutrófilos, complejos inmunitarios) o medicamentos.<sup>2</sup>

La linfocitopenia, que puede ser resultado de IgM fijadora de complemento o anticuerpos de reacción fría, se presenta durante la actividad activa.

La trombocitopenia puede ser el hallazgo de una forma severa activa de la enfermedad y en otras ocasiones ser un hallazgo aislado. Los mecanismos anormales incluyen los anticuerpos antiplaquetarios, la coagulación intravascular diseminada y la púrpura trombocitopénica inmune, la cual puede ser la primera manifestación del LES. Aunque los anticuerpos antiplaquetarios son de frecuente hallazgo en el LES, no siempre están asociados con la trombocitopenia.<sup>2,3</sup>

La mayoría de los pacientes con anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica inmune (síndrome de Evans) tienen LES.<sup>4</sup>

Como esta enfermedad puede transcurrir con múltiples alteraciones en la esfera clínica y de laboratorio seleccionamos, en este trabajo, los criterios hematológicos para describir su comportamiento en un grupo de pacientes con LES y establecer la posible relación entre las manifestaciones clínicas, la mortalidad y otros exámenes de laboratorio.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal en el Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara, en el período de 1991-2005. De un total de 194 pacientes diagnosticados con LES -de acuerdo con los criterios establecidos en 1971, revisados en 1982 y 1997 por el American College of Rheumatology (ARA)- fueron estudiados 64 que reunían los criterios hematológicos de clasificación para esta enfermedad, tales como anemia hemolítica autoinmune (Coombs-positivo), leucopenia con valor menor que 4 000/mm<sup>3</sup>, linfopenia menor que 1 500/mm<sup>3</sup> y trombocitopenia menor que 100 000/mm<sup>3</sup>. Los datos fueron obtenidos de las evoluciones y las consultas sucesivas, registradas en los expedientes clínicos y los protocolos de necropsias de los pacientes fallecidos con esta enfermedad.

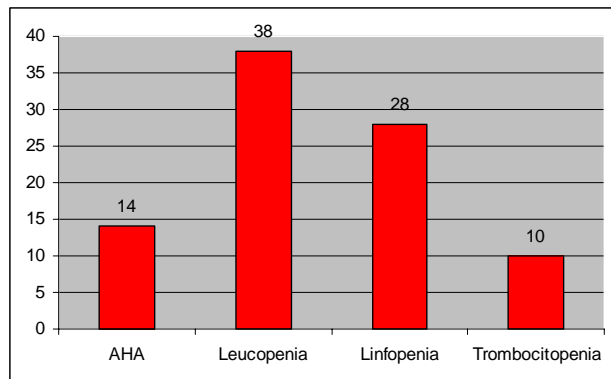
Se establecieron las combinaciones entre las diferentes manifestaciones hematológicas entre sí y los hallazgos clínicos relevantes que se describieron en las historias clínicas o que fueron encontrados en los exámenes físicos realizados a los pacientes, tanto en las consultas como en que se encontraban ingresados en el hospital. Tales hallazgos fueron la trombosis profunda arterial o venosa, la presencia de vasculitis, las úlceras de miembros inferiores y la presencia de infecciones de cualquier etiología.

Se relacionaron los exámenes de laboratorio inmunológicos tales como los anticuerpos antinucleares (ANA), el anti-DNA, el anticoagulante lúpico, la serología (VRDL) y las crioglobulinas con los criterios hematológicos y, además, estos últimos con la mortalidad y las causas de muerte más frecuentes. Los datos obtenidos fueron procesados con los métodos estadísticos de medidas resúmenes y las frecuencias absolutas y relativas. Los resultados fueron expuestos en tablas y gráficos.

## RESULTADOS

Del total de 194 pacientes con LES, 64 (33%) presentaron alteraciones hematológicas. La leucopenia aislada y combinada con otras alteraciones hematológicas fue la más frecuente en los pacientes lúpicos. De los pacientes con anemia hemolítica autoinmune, tres se presentaron como síndrome de Fisher Evans.

**Gráfico 1.** Distribución de los criterios hematológicos



Fuente: HC N=64 casos

**Tabla 1.** Alteraciones hematológicas combinadas en el LES

Alteraciones hematológicas	No.	%
Leucopenia-Linfopenia	15	23.4
Leucopenia-AHA	3	4.7
AHA-Trombocitopenia	3	4.7
Leucopenia-Trombocitopenia-Linfopenia	2	3.1
Leucopenia-Trombocitopenia	1	1.6

Fuente: HC N=64 casos

El marcador inmunológico más relacionado con la leucopenia y la linfopenia fue el ANA, seguido del anticoagulante lúpico y el anti-DNA. La trombocitopenia también se vinculó a estos tres exámenes, pero en menor escala. El anticoagulante lúpico estuvo presente con alta frecuencia en los pacientes con anemia hemolítica.

**Tabla 2.** Relación entre los criterios hematológicos y los marcadores inmunológicos

Marcadores inmunológicos	AHA No.	Leucopenia No.	Linfopenia No.	Trombocitopenia No.
Ac. lúpico	8	17	12	4
VDRL	4	5	2	0
ANA	5	24	17	3
Anti-DNA	2	12	5	3
Crioglobulinas	1	2	1	0

Fuente: HC

Las trombosis profundas arteriales y venosas fueron descritas en mayor porcentaje en los pacientes con leucopenia y anemia hemolítica. Las úlceras cutáneas se asociaron más a la leucopenia. La leucopenia y la trombocitopenia fueron encontradas, en mayor proporción, en los pacientes con vasculitis cutánea. Las infecciones fueron más comunes en los casos de leucopenia y trombocitopenia.

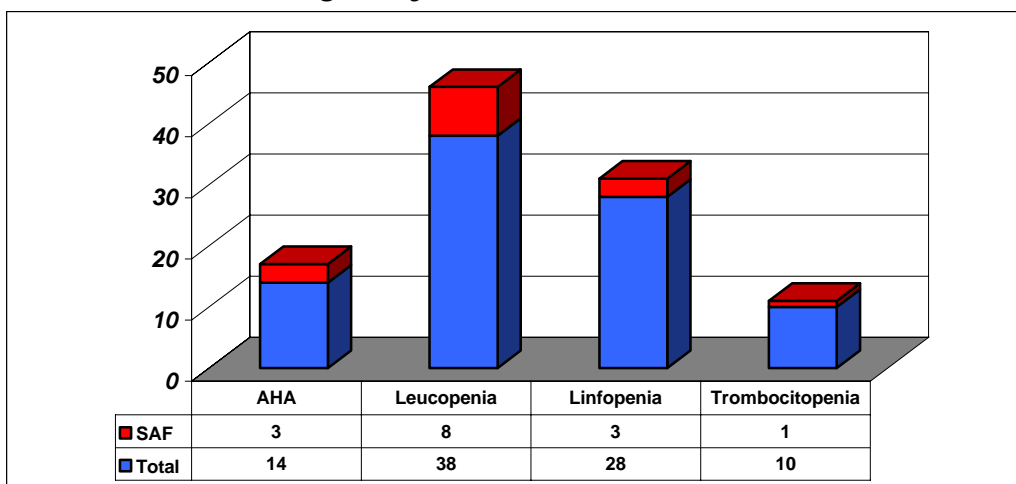
**Tabla 3.** Relación entre los criterios hematológicos y algunas manifestaciones clínicas

Alteraciones Hematológicas	Manifestaciones clínicas							
	Trombosis arteriales y venosas		Úlceras cutáneas		Vasculitis		Infecciones	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>AHA</b> (N=14)	3	21.4	0	0	1	7.1	0	0
<b>Leucopenia</b> (N=38)	10	26.3	5	13.2	13	34.2	19	50.0
<b>Linfopenia</b> (N=28)	4	14.3	0	0	3	10.7	5	17.9
<b>Trombocitopenia</b> (N=10)	1	10.0	4	40.0	2	20.0	6	60.0

Fuente: HC

El síndrome antifosfolípido secundario fue diagnosticado en nueve pacientes y se vinculó con alta frecuencia a la leucopenia. De los 14 pacientes con anemia hemolítica autoinmune, el 21.4% tenían un síndrome antifosfolípido secundario.

**Gráfico 2. Criterios hematológicos y SAF secundario**



Fuente: HC

Del total de la muestra (194 pacientes con LES) la mortalidad es de 22.2%, de ellos 58.1% presentaron criterios hematológicos. El 39.1% de los casos con criterios hematológicos fallecieron, lo que sugiere que es superior los pacientes sin la presencia de criterios hematológicos. Dentro de las alteraciones hematológicas la leucopenia sola o combinada, seguida de la anemia hemolítica autoinmune, son las de mayor influencia en la mortalidad.

**Tabla 4. Criterios hematológicos y mortalidad**

Criterios hematológicos	Fallecidos		No fallecidos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Si	25	39.1 58.1	39	60.9 25.8	64	100 33
No	18	13.8 41.9	112	86.2 74.2	130	100 67
Total	43	22.2 100	151	77.8 100	194	100 100

Fuente: HC

## DISCUSIÓN

Los marcadores inmunológicos como el ANA, el anticoagulante lúpico y el anti-DNA tienen la tendencia a relacionarse con la leucopenia y la linfopenia, lo que muestra que la inmunosupresión en esta afección y la tendencia a las infecciones podrían estar relacionadas con la destrucción de tales células por los complejos inmunes y el bloqueo transitorio del sistema retículo-endotelial, que alteraría el "clearance" de las mismas.<sup>5</sup> Los pacientes con LES además tienen un defecto en la remoción de los complejos inmunes circulantes por el bazo, lo que determina una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones severas, especialmente por las bacterias capsuladas.<sup>6</sup>

En el análisis de la mortalidad y la presencia de criterios hematológicos, se observó que la proporción de pacientes fallecidos con criterios hematológicos es mayor que la de los pacientes vivos, esto nos lleva sugerir que estos criterios agravan el curso de la enfermedad y hacen más sombrío el pronóstico de los pacientes. Esta relación puede explicarse por la presencia de un mayor número de los mencionados eventos infecciosos, pero también por otras complicaciones como el síndrome antifosfolípido, la vasculitis y la trombosis que, como se observó en el gráfico 2 y la tabla 3, están incrementados en los pacientes con leucopenia y contribuye al incremento de la mortalidad del grupo. Otros estudios han informado relaciones similares entre estos factores.<sup>7-10</sup>

Concluimos que la leucopenia sola o combinada como criterio hematológico es muy frecuente en el LES y está relacionada con las infecciones, el síndrome

antifosfolípido secundario, la presencia de úlceras cutáneas, el ANA y el ACL positivos, y que puede nominarse como un marcador predictor de una mayor mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-1277.
2. Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. En: *Textbook of Rheumatology*. Vol 2. 7ma ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p. 1089-1103.
3. Fauci AS, Langford CA. Reumatología. En: *Harrison Principios de Medicina interna*. España: Mc Graw-Hill-Interamericana; 2007.
4. Edworthy S. Clinical manifestation of Systemic lupus Erythematosus. In: *Kelley´s Textbook of Rheumatology*. Vol 2. 6ta ed. Philadelphia: Saunders Company; 2001. p. 1105-06.
5. Piñero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20:185-9.
6. Kamdar N, Zanzi I, Kroop S, Furie R, Margoulef D. Reversible functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Clin Nucl Med.* 1991;16:760-2.
7. Michael JF, Joyce R, Jerrold SL. The Antiphospholipid Syndrome. *Semin Nephrol.* 2007;27:35-46.
8. Loic Guillevin, Thomas Dorner. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res.* 2007;9:1186-2193.
9. Szyper-Kravitz M, Altman A. Coexistence of Antiphospholipid Syndrome and Abdominal Aortic Aneurysm. *JAMA.* 2008;10:48-51.
10. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1500-5.

## DE LOS AUTORES

1. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
2. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Master en Educación Médica Superior. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna.