

Artículo original

Manifestaciones hematológicas en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico
Hematological manifestations in adult patients with systemic lupus erythematosus

Enrique García Bello¹, Estela Torres de Taboada¹

¹Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay

RESUMEN

Introducción: el lupus eritematoso sistémico (LES) puede afectar las tres series celulares de la sangre.

Objetivo: describir las alteraciones hematológicas y los marcadores de actividad en pacientes adultos con LES.

Metodología: estudio observacional descriptivo realizado en pacientes con LES del Hospital Nacional en 2017-2018. Se excluyeron a los pacientes con inmunosupresores (ciclofosfamida, rituzimab), pacientes con LES medicamentoso, pacientes con síndrome de superposición, pacientes con otras enfermedades autoinmunes.

Resultados: se incluyeron 88 pacientes, con edad media 27 ± 15 años. Hubo predominio de mujeres (89%). Se detectó anemia en 55%, leucopenia en 13%, linfopenia en 32%, plaquetopenia en 11%. Los valores de ANA estaban elevados en 92% y anti DNA en 22%.

Conclusión: la afectación hematológica más frecuente en pacientes adultos con LES fue la anemia, seguida por la leucopenia y la plaquetopenia.

Palabras claves: lupus eritematoso sistémico, anemia, leucopenia, plaquetopenia

ABSTRACT

Introduction: systemic lupus erythematosus (SLE) can affect the three cellular series of the blood.

Objective: to describe hematological alterations and activity markers in adult patients with SLE.

Methodology: descriptive observational study performed in patients with SLE of the National Hospital in 2017-2018. Were excluded patients with immunosuppressants (cyclophosphamide, rituzimab), patients with drugs induced SLE, patients with overlap syndrome, patients with other autoimmune diseases.

Results: 88 patients were included, with an average age of 27 ± 15 years. There was a predominance of women (89%). Anemia was detected in 55%, leukopenia in 13%, lymphopenia in 32%, thrombocytopenia in 11%. ANA values were high in 92% and anti DNA in 22%.

Conclusion: the most frequent haematological compromise in adult patients with SLE was anemia, followed by leukopenia and thrombocytopenia.

Key words: systemic lupus erythematosus, anemia, leukopenia, plaquetopenia

Autor correspondiente

Dr. Enrique García Bello. Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay
Correo electrónico: 08.enrique@gmail.com

Artículo recibido: 20 marzo 2019

Artículo aprobado: 19 mayo 2019

INTRODUCCION

En el lupus eritematoso sistémico (LES) las manifestaciones hematológicas constituyen un importante aspecto de este complejo desorden autoinmune. Se producen modificaciones numéricas o funcionales de los elementos formes

o de las sustancias plasmáticas de la sangre generando diversos cuadros patológicos.

Las anormalidades hematológicas son comunes en el LES, al inicio de la enfermedad y en el transcurso de la misma. Las más comunes incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatía y esplenomegalia. Estas manifestaciones pueden ser causadas por el LES o por el tratamiento del mismo ⁽¹⁻⁴⁾.

La anemia es la más común y es de naturaleza multifactorial. Puede tener causas inmunes y no inmunes. Entre las causas no inmunes están la anemia de enfermedad crónica, la ferropénica, inducida por la pérdida crónica de sangre por tubo digestivo, la anemia de la insuficiencia renal crónica y la depresión medular inducida por fármacos. Las de causa inmune son la anemia hemolítica autoinmune. La leucopenia está en relación a la neutropenia y/o linfopenia. La trombocitopenia es común, su causa es autoinmune y se asocia a disminución de la supervivencia. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incrementa el riesgo de trombosis en la enfermedad ⁽⁵⁻⁷⁾.

Al ser el LES una enfermedad de causa desconocida y que cursa con una gran variedad de autoanticuerpos, muchas manifestaciones clínicas se reflejan en las células sanguíneas. No se dispone de tratamiento curativo para el LES per se, pero el pronóstico ha mejorado gracias al diagnóstico precoz y las nuevas pautas terapéuticas, incluyendo a estas manifestaciones hematológicas ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Actualmente muchos pacientes con LES acuden diariamente al Hospital Nacional de Itauguá, ya sea por diagnóstico reciente o para monitoreo de la enfermedad.

Los objetivos fueron identificar las manifestaciones hematológicas del LES de inicio reciente y LES establecido, en pacientes internados y pacientes que acuden al servicio de Hospital día en el Hospital Nacional de Itauguá desde septiembre 2017 a septiembre 2018. Además, identificar anticuerpos en el LES y su asociación con las manifestaciones hematológicas y establecer la asociación del compromiso hematológico con otra afectación de otros órganos y sistemas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transverso. Se estudió pacientes mujeres y varones mayores de 15 años edad, con el diagnóstico de LES de inicio reciente internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, desde setiembre del 2017 a diciembre del 2018. Los criterios de inclusión fueron tener los criterios de la ACR (Colegio Americano de Reumatología) y SLICC.

Se excluyeron los pacientes que ingresan para infusión de inmunosupresores (ciclofosfamida, rituzimab, etc.), pacientes con LES medicamentoso, pacientes con síndrome de superposición, pacientes con otras enfermedades autoinmunes.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tiempo de inicio de la enfermedad, hemoglobina, VCM, ferritina, glóbulos blancos, plaquetas, linfocitos, marcadores serológicos de actividad, presencia de manifestaciones sistémicas como proteinuria, lesión mucocutánea, serositis, artropatía, cardiopatía, neuropatía y lesión pulmonar.

Se utilizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el programa estadístico Epi Info 7[®]. Se esperó una frecuencia de anemia del 60%. Para un universo de 160 pacientes registrados en el Hospital Nacional, precisión 5%, IC 95%, el tamaño mínimo calculado fue de 80 pacientes.

Los resultados fueron cargados en una planilla electrónica y analizados mediante el programa estadístico Epi Info 7[®]. Los resultados se expresaron en frecuencias, porcentajes, medias, DE.

Asuntos éticos: se respetaron en todo momento los tres principios básicos de la ética como el respeto por los sujetos, el principio de beneficencia y el de justicia. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa. No existen conflictos de interés comercial.

RESULTADOS

En 1 año se tomaron muestras de 88 pacientes con LES que acudían a internación en salas de Clínica Médica y a consultas para control de la enfermedad en el servicio de Hospital día. La edad media fue 27 ± 15 años (rango 17 – 75 años). Hubo 89% de mujeres.

Se encontró que el 20% de los pacientes tenían el diagnóstico *de novo* al momento de la toma de muestras, mientras que el 41% de los pacientes tenían el inicio de la enfermedad menor a 1 año (Tabla 1)

Tabla 1. Duración del LES (n 88)

Duración	Frecuencia	Porcentaje
Debut	17	20
Menor a 1 año	36	41
1 a 5 años	32	36
6 a 10 años	2	2
Más de 10 años	1	1

En cuanto a la hemoglobina presentada se observó una media de 11,9 g/dL (rango 2,7-14,5), media de hematocrito 36% (rango 8,4-43). Se detectó que 55% de los pacientes presentaban anemia, con una media de VCM de 90 (rango 72-131). En 47 pacientes (53%) se hallaron niveles de ferritina elevados, por encima del valor esperado, asociado a una anemia de las enfermedades crónicas. Presentaban test de Coombs positivo el 17% de los pacientes (15 pacientes), todos ellos con hipocomplementemia, dando lugar al diagnóstico de anemia hemolítica.

Se halló que 13% de los pacientes presentaban leucopenia, con una media de $6.800/\text{mm}^3$ (rango 1.700-16.000), y 32% presentaba una linfopenia marcada, con una media de $884/\text{mm}^3$ (rango 180-3.772).

La media de plaquetas fue $235.000 \pm 91.000/\text{mm}^3$ (rango 100.000-465.000). El 11% de los pacientes presentaban plaquetopenia, a su vez de esos pacientes el 20% desarrollaban una plaquetopenia severa.

Entre los anticuerpos estudiados se detectó que 92% presentaron valores positivos de ANA, mientras que solo 22% obtuvieron títulos positivos de Anti DNA (Gráfico 1).

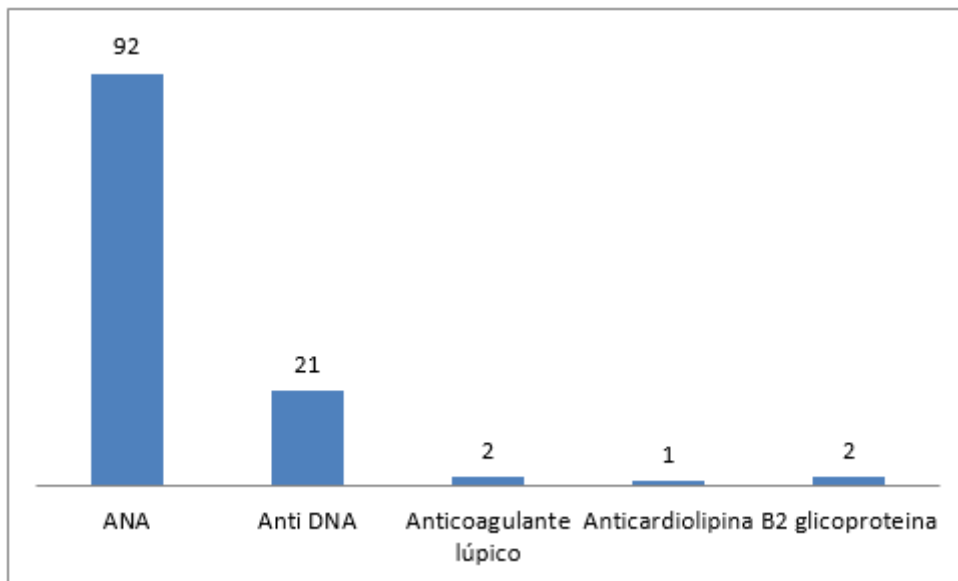


Gráfico 1. Porcentajes de anticuerpos presentes en pacientes con LES (n 88).

En 47 pacientes (53%) de halló complemento consumido (C3-C4) junto con niveles de ferritina elevados.

El compromiso sistémico más frecuente fue el mucocutáneo en 90% (Gráfico 2).

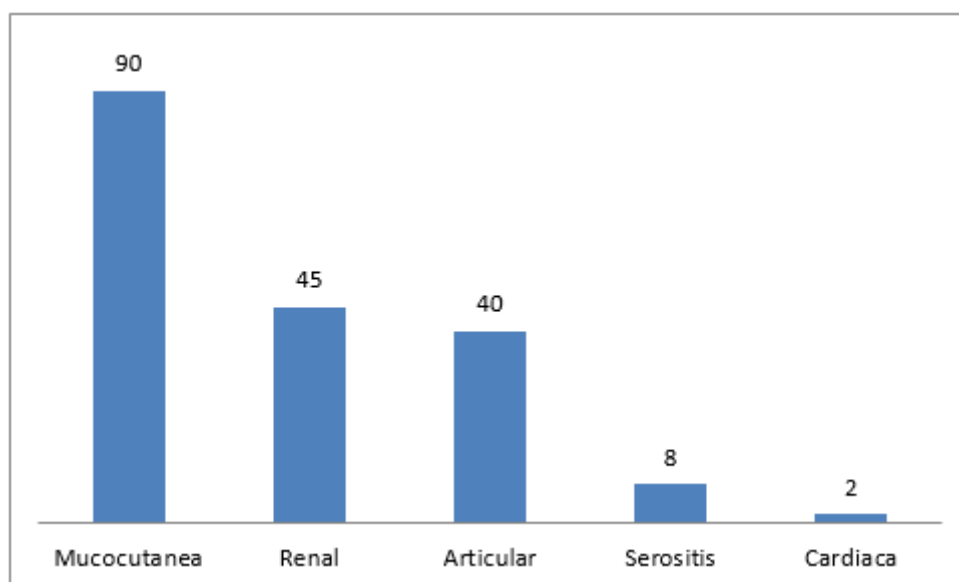


Grafico 2. Porcentajes de manifestaciones sistémicas en pacientes con LES (n 88)

DISCUSIÓN

El predominio del sexo femenino coincide con lo descrito en los estudios publicados ^(1,3).

En cuanto al inicio de la enfermedad al momento de la toma de muestras se halló que el 41% de los pacientes padecían de la enfermedad en un tiempo menor a 1 año y el 39% padecían de la enfermedad en tiempo de 5 a 10 años, por otra parte, el 20% de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas leves y graves relacionado a la enfermedad llegando al diagnóstico de LES de inicio reciente. Los estudios publicados hablan de un inicio de enfermedad entre 5 y 7 años ^(1,12-15).

En nuestro estudio observamos que el 55% de los pacientes presentaban anemia con una media de hemoglobina de 11,9 g/dL. y 17% con anemia hemolítica. Esto se relaciona en lo descrito en la literatura y estudios publicados sobre los trastornos hematológicos en el LES ^(16,17).

El 13% de los pacientes presentaban leucopenia, un valor por debajo de lo descrito en la literatura donde se menciona que en 50% de los pacientes con LES existe una leucopenia. Esta diferencia se podría deber a que la mayoría de los pacientes ya tenían tratamiento, reflejando una mejoría clínica y laboratorial. Por otra parte, se observó que 32% presentaba una linfopenia marcada, con una media de 884 linfocitos/mm³. Esto coincide con estudios publicados donde se presenta leucopenia en un porcentaje de 20% a 70% de los pacientes con LES ^(4,18,19).

La trombocitopenia en pacientes con LES, como se menciona en la literatura, se presenta en aproximadamente el 8 a 32% de pacientes con LES ^(2,3,5,20,21), siendo sólo grave (plaquetas <10.000 mm³) en 10% ^(18,19). En nuestro estudio 11% de los pacientes presentaban plaquetopenia, a su vez de esos pacientes el 20% desarrollaron una plaquetopenia severa, mostrando una coincidencia con estudios publicados ^(24,25).

En cuanto a los anticuerpos presentes en el LES, evidenciamos que 92% presentaron valores positivos de ANA. Títulos de ANA positivos y relativamente bajos pueden estar presentes en personas sanas, o debido a la

presencia de una infección como se describe en otros estudios publicados ⁽²⁰⁾. No obstante, para este estudio se consideró positivos sólo valores >1:160. El 22% obtuvieron títulos positivos de anti DNA, evidenciando una actividad de la enfermedad en dichos pacientes. Se menciona que los anticuerpos anti-DNA son marcadores importantes para el diagnóstico y el seguimiento de la actividad de la enfermedad y que es el único anticuerpo que se puede utilizar para controlar la actividad de la misma. Niveles altos de anti DNA, asociados a menudo a hipocomplementemia, se correlacionan con la actividad del LES, así como con la presencia de nefritis lúpica ^(23,26,27).

Entre los anticuerpos estudiados en base a su asociación con el LES, se encontró que en 2% de los pacientes estaba presente el anticoagulante lúpico y la B2 glicoproteína, mientras que en el 1% el anticuerpo anticardiolipina. Todos estos valores estaban por debajo del valor esperado ya que en la bibliografía se cita de la frecuencia de anticoagulante lúpico varía de 7 a 65% y la de anticuerpo anticardiolipina de 17 a 86%. Esta diferencia se podría deber a que en muchas ocasiones no contábamos con los medios necesarios para el dosaje y estudio de dichos anticuerpos en el Hospital pudiéndose explicar de esta manera una frecuencia baja de dichos anticuerpos ^(28,29).

Entre las manifestaciones sistémicas de los pacientes que presentaban algún tipo de trastorno hematológico como la anemia, leucopenia o trombocitopenia, la más frecuentemente observada fue el compromiso a nivel mucocutáneo (90%). Esto se correlaciona con resultados expuestos por otros estudios donde son frecuentes la afectación cutánea, renal, y articular. En nuestro estudio no se observó un compromiso pulmonar, cardíaco o del sistema nervioso central. Esto podría deberse a que se tomaron como variables la presencia o no de síntomas al momento de la toma de muestra, dejando de lado métodos auxiliares de diagnóstico ^(25,30).

En cuanto a la debilidad del estudio, la mayoría de los pacientes ya tenían tratamiento para la enfermedad, modificando en gran parte los resultados clínicos y de laboratorio, en varias oportunidades no se contó con medios necesarios para la obtención de anticuerpos específicos, mostrando resultados alejados de lo expuesto en otros estudios. En base a estos resultados sería adecuado e importante continuar un estudio que permita

asociar en forma más específica los trastornos hematológicos a la afectación general en el LES.

La mayoría de los pacientes que padecen del LES son mujeres, jóvenes, en muchos casos esperaron que los síntomas se agraven para acudir a la consulta, evidenciando un compromiso sistémico y hematológico importante, en base a esto es importante que se llegue al diagnóstico de forma temprana para poder reducir el impacto de la enfermedad.

CONCLUSION

La afectación hematológica más frecuente en el LES fue la anemia (55%), a predominio de la anemia de las enfermedades crónicas y en menor medida la anemia hemolítica como una manifestación grave de la enfermedad. La leucopenia se detectó en 13% y la trombocitopenia en 11%. Se evidenció la presencia de ANA en la mayoría de los pacientes con LES (92%), sin embargo, escasos pacientes presentaron títulos de Anti DNA positivo (22%), todos estos dentro del contexto de actividad de la enfermedad, asociados a una hipocomplementemia. Dentro de las manifestaciones sistémicas en pacientes con trastornos hematológicos, la cutánea fue la más frecuente y la mejor descrita por los pacientes, seguido por la afectación renal y la articular.

REFERENCIAS

1. Arntfield RT, Jicks CM. Systemic lupus erythematosus and the vasculitides. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, eds. Rosen's Emergency Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:chap 118.
2. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. Autoimmun Rev 2013; 12(7):784.
3. Monrad SU, Kaplan MJ. Cellular Hematology. In: Systemic Lupus Erythematosus, 5th, Lahita R, Tsokos G, Buyon J, Koike T (Eds), Elsevier and Academic Press, Amsterdam 2011: 905-920.
4. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII:

- association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum* 2006; 55(5):799-806. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.22224>
5. Crow MK. Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:chap 79. Disponible en: <https://archive.org/details/Kelleys.Textbook.of.Rheumatology.9th.EdParsam.ed.ir/page/n1441>
6. Crow MK. Systemic lupus erythematosus. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:1770-76
7. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014; 384(9957):1878-1888.
8. Mason LJ, Isenberg D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. in: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, (editors). *oxford textbook of clinical nephrology*. , 2005. p. 809-829 (Oxford, England: Oxford University Press).
9. Fernández-Nebro A, Marsal S, Chatham W, Rahman A. Systemic Lupus Erythematosus: Genomics, Mechanisms, and Therapies. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3403525/pdf/CDI2012-926931.pdf>
10. Gonzalez Martinez Pedrayo AL. Bases genéticas de las enfermedades reumáticas. En: Blanco FJ, Cañete JD, Pablos JL, editors. *Técnicas de investigación básica en reumatología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 3-10.
11. Walport MJ. Complement and systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3):s279-s293. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3240161/pdf/ar586.pdf>
12. Walport MJ, Back CM, Batchelor JR. The immunogenetics of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982; 8(1): 3-21

13. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142(12 Pt 1): 953-962. Disponible en: http://www.saegre.org.ar/biblioteca/arbol_bibliografico/febrero2006/953aim_menop_trh.pdf
14. Rubin R. Drug induced lupus. En: Wallace dJ, Hahn BH, (editors). *Dubois lupus erythemathosus 6th ed.*
15. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra071297>
16. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen DL, Kelly JA, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus* 2008; 17(8):739-43. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0961203308090990>
17. Villa Blanco I, Calvo Alén J. Lupus eritematoso sistémico. En: Alperi López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R, Hernández Cruz B, Medina Luezas J, Muñoz-Fernández S, et al., editors. *Manual SER de enfermedades reumáticas. 6 ed.* Madrid: Elsevier; 2014. p. 335-47. Disponible en: https://periodicooficial.jalisco.gob.mx/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/manual-ser_-_mercedes_alperi_lopez.pdf
18. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum* 2006; 55(5):799-806. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.22224>
19. Massardo L, Metz C, Pardo E, Mezzano V, Babul M, Jarpa E, et al. Autoantibodies against galectin-8: their specificity, association with lymphopenia in systemic lupus erythematosus and detection in rheumatoid arthritis and acute inflammation. *Lupus* 2009; 18(6):539-46. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0961203308099973>

20. Pipili C, Sfrizeri A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(7):482-7.
21. Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(10):2881-87. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.11279>
22. Shoenfeld Y, Meroni P, Gershwin M. *Autoantibodies.* 2 ed. Amsterdam, Boston: Elsevier; 2007.
23. Julkunen H, Ekblom-Kullberg S, Miettinen A. Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five antidsDNA assays and complement C3 and C4. *Rheumatol Int.* 2012; 32(8):2445-51. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00296-011-1962-3.pdf>
24. Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(9):1366-9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/64/9/1366.full.pdf>
25. Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002; 119(2):354-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-2141.2002.03817.x>
26. Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clín.* 2010; 6(4):224-30. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X09002435>
27. Li J, An L, Zhang Z. Usefulness of complement activation products in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(1):48-53. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=7137>
28. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in Non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112(9): 682-98.

29. Gulko PS, Reveille JD, Koopman WJ, Burgard SL, Bartolucci AA, Alarcón GS. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Clinical correlates, HLA associations and impact on survival. *J Rheumatol* 1993; 20(10): 1684-93.
30. Pipili C, Sfrizzeri A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(7):482-7.