

Alteraciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico

JORGE ALCOCER-VARELA,*
JUAN MANUEL MIRANDA-LIMÓN,*
MARÍA EUGENIA VARGAS DE AZAOLA,*
CARLOS LAVALLE-MONTALVO* Y
ANTONIO FRAGA-MOURET*‡

En forma retrospectiva se recabó información acerca de la condición hematológica de un grupo de cuarenta y dos pacientes con lupus eritematoso sistémico. En otro grupo de cuarenta pacientes se estudió prospectivamente la tercera fase de la coagulación. La anemia, que fue el hallazgo más frecuente, fue de orden multifactorial. Fue hemolítica en seis de diecisiete pacientes, de los cuales cinco se hallaban en fase activa. Hubo leucopenia en veintiocho por ciento y trombocitopenia en diecisiete por ciento, de acuerdo con la actividad de la enfermedad.

Las alteraciones más frecuentemente encontradas en la coagulación plasmática incluyeron alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina y del tiempo de trombina, niveles bajos de antitrombina III y presencia de productos de degradación del fibrinógeno. Sólo en seis pacientes hubo sangrado. Se corroboró así la gran frecuencia de alteraciones citopénicas y de la tercera fase de la coagulación en el lupus eritematoso, sugiriéndose la existencia de disfibrinogenemia que no tuvo relación directa con la actividad del padecimiento ni con manifestaciones, poco frecuentes, de sangrado.

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria con manifestaciones clínicas muy variadas. El sistema hematopoyético participa en 25 a 68 por ciento de los casos e incluye tanto los elementos celulares como los plasmáticos. Así, prácticamente todo paciente, en alguna etapa de su evolución, presenta alteraciones hematológicas, de las que las más frecuentemente observadas son anemia, leucopenia, trombocitopenia y el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra diversos componentes plasmáticos de

la coagulación.¹ Además, recientemente se ha demostrado catabolismo acelerado del fibrinógeno y concentraciones elevadas de productos de degradación de la fibrina en el plasma y la orina de estos pacientes.^{2,3} Dichas alteraciones se presentan durante la actividad inflamatoria del padecimiento; en especial, las relacionadas con el catabolismo del fibrinógeno son más prominentes en los casos que cursan con daño renal.

El presente estudio se propuso conocer la frecuencia y tipo de las alteraciones citohematológicas en un grupo de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) y relaciona los hallazgos con la actividad clínica del padecimiento y con

* Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

‡ Académico numerario.

la existencia de daño renal. En una segunda parte, prospectiva, se estudió la tercera fase de la coagulación, con el fin de evaluar la participación del fibrinógeno en esta enfermedad y su relación con las manifestaciones clínicas.

Material y métodos

El estudio incluyó inicialmente cuarenta y dos pacientes con diagnóstico de LES que reunían cuatro o más de los criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Reumatología.⁴ Las investigaciones comprendieron citología hemática completa, cuenta de reticulocitos y plaquetas, tiempo de protrombina (TP) por la técnica de Quick, tiempo parcial de tromboplastina (TPT) por la técnica modificada de Rappaport y tiempo de trombina (TT) por la de Hardisti.

En el grupo en que se estudió la tercera fase de la coagulación, se incluyeron cuarenta pacientes con diagnóstico de LES. Se determinaron simultáneamente la concentración de fibrinógeno, por el método de Von Clauss; los productos de degradación de fibrinógeno (PDF), mediante la agregación por estafilococo y por el "tiempo de reptilasa"; la lisis de euglobulinas, que se realizó de acuerdo con Buckell y la medición de antitrombina III, el principal inactivador fisiológico de la trombina, mediante inmunodifusión radial.*

En todos los pacientes se determinaron los niveles séricos de la fracción 3 del complemento (C3) por inmunodifusión radial y de actividad anti ADN por la técnica de Farr. En tres pacientes, se realizó además inmunoelectroforesis de fibrinógeno; estos enfermos fueron seleccionados por presentar tiempos de trombina y de reptilasa alargados, con fibrinógeno en cantidad normal, lo que sugirió que existía disfibrinogenemia.

Los datos para catalogar la actividad clínica de un paciente fueron fiebre, anemia, alopecia, artritis, vasculitis, úlceras bucales, serositis, aumento en la velocidad de sedimentación globular, leucopenia (menos de 4 000 células/mm³) y trombocitopenia (menos de 100 000 células/mm³).

Se consideró como enfermedad renal activa la presencia de cualquiera de los siguientes signos: hematuria (cinco eritrocitos o más por campo en dos exámenes consecutivos), disminución de más de 15 por ciento en la depuración de creatinina, aparición o aumento de 500 mg. de albúmina urinaria durante el mes previo al estudio y la presencia de cilindros hialinos o granulados en el sedimento urinario. En el segundo grupo de pacientes, se recabaron antecedentes de sangrado y de fenómenos trombóticos.

* Behringwerke AG. Marburg-Lahn.

Cuadro 1. Serie blanca en 42 pacientes con LES.

Hallazgo	Núm. pacientes	Por ciento
Leucopenia (<4 000/mm. ³)	12	28
Linfopenia (<1 500/mm. ³)	20	47
Neutropenia (<2 800/mm. ³)	13	30
Linfopenia y neutropenia	8	19

Resultados

En el grupo de cuarenta y dos pacientes, en treinta y siete se encontró anemia. Esta fue normocítica hipocrónica en la mayoría, con niveles de hemoglobina que variaron de 7 a 13.5 g./dl. Sólo en once casos, dicho hallazgo tuvo traducción clínica. De los diecinueve pacientes en quienes se investigó hemólisis, seis exhibieron Coombs positivo y aumento de reticulocitos; en cinco, la anemia hemolítica coincidió con gran actividad del LES.

En doce pacientes hubo leucopenia; como se anota en el cuadro 1, la linfopenia fue el hallazgo más frecuente, con cuentas absolutas de menos de 1 500 células/ml. en 20 de los 42 pacientes; hubo neutropenia de menos de 2 800 células/ml. en 13 y la combinación de ambos fenómenos, en ocho. Otros ocho pacientes (17%) presentaban alguna infección en el momento del estudio, frecuentemente asociada con linfopenia; en tres de ellos no se encontró neutropenia ni linfopenia. Sólo en siete pacientes hubo trombocitopenia, que fue sintomática (manifestada por púrpura) en cuatro casos. Se identificó púrpura sin trombocitopenia concomitante en otros trece pacientes. En general, estas alteraciones citopénicas se correlacionaron con actividad del padecimiento: de los veintidos pacientes que se encontraban con actividad clínica, veinte presentaban anemia, once leucopenia y seis trombocitopenia.

En el cuadro 2 se muestran los estudios de coagulación, realizados en cuarenta pacientes. En cinco hubo prolongación del tiempo de protrombina; coincidiendo en tres con reacciones serológicas falsas positivas; el tiempo de tromboplastina parcial fue anormal en 13 y el tiempo de trombina se encontró alargado en la mitad de los pacientes. Sólo en cuatro casos se encontraron cantidades anormales de fibrinógeno: dos con niveles inferiores en 180 mg./dl. y dos con cifras superiores a lo normal. En diez casos se encontraron productos de degradación del fibrinógeno y únicamente en dos de 32 pacientes, la lisis de euglobulinas fue de menos de 90 minutos.

En treinta y dos pacientes se cuantificaron los niveles plasmáticos de antitrombina III (AT-III). Tomando como referencia las cifras promedio obtenidas

Cuadro 2. Estudio de coagulación plasmática.

Prueba	Núm. pacientes	Núm. anormales	%
T. P.	40	5	12
T. T. P.	40	13	32
T. T.	36	19	52
Fibrinógeno >400 mg./dl.	40	2	5
Fibrinógeno <180 mg./dl.	40	2	5
P. D. F.	40	10	25
Lisis de euglobulinas	32	2	6
Antitrombina III	32	13	40

T.P.: tiempo de protrombina.

T.T.P.: tiempo de tromboplastina parcial.

T.T.: tiempo de trombina.

P.D.F.: productos de degradación del fibrinógeno.

en el estudio de una población normal de cien individuos,⁵ en trece pacientes con LES se encontró reducida la antitrombina III (cuadro 3). En cinco, ello coincidió con actividad del padecimiento y en los ocho restantes, inactivos clínicamente, se encontraron títulos elevados de anti ADN, así como daño renal de tipo glomerulonefritis proliferativa difusa en cuatro. Coincidiendo con la cifra disminuida de antitrombina III, en ocho de los trece pacientes se encontró alargamiento del tiempo de trombina y en seis, se encontraron productos de degradación del fibrinógeno. Sólo en seis pacientes se observaron manifestaciones clínicas, que consistieron en petequias o sangrado gingival en cuatro y antecedentes de trombosis periférica en los dos restantes.

De los diecinueve pacientes, que exhibieron antitrombina III dentro de límites normales, en once hubo alargamiento del tiempo de trombina y productos de degradación del fibrinógeno en cuatro; ocho mostraban daño renal. Sólo en tres pacientes hubo tiempo de trombina y reptilasa prolongados.

Comentarios

Las amplias alteraciones inmunológicas presentes en

el LES se reflejan en las anormalidades hematológicas, tanto de sus elementos celulares como plasmáticos.¹ El presente estudio corrobora la alta frecuencia con que se encuentran estas alteraciones. La anemia fue el hallazgo más común, ya que se encontró en 88 por ciento de los pacientes estudiados. A diferencia de otros estudios,¹⁻⁵ en esta serie la anemia fue normocítica hipocrómica, de origen probablemente carencial.

Aún hay controversia en cuanto a la hemólisis como mecanismo causante de anemia en el LES,^{6,7} debido básicamente a que puede observarse Coombs positivo en ausencia de hemólisis⁸ y a que tanto la anemia hemolítica como la púrpura trombocitopénica pueden ser manifestaciones monosintomáticas de la enfermedad.⁹ En el presente estudio hubo hemólisis en seis de los cuarenta y dos pacientes estudiados y en cinco hubo correlación con otros datos de actividad clínica.

Al igual que en otros informes,¹⁰⁻¹² se encontró linfopenia en cerca de la mitad de los casos. Como causa de esto se ha sugerido la presencia de anticuerpos antilinfocito. De los veinte pacientes con linfopenia, en once hubo correlación con datos de actividad clínica. En trece pacientes se encontró

Cuadro 3. Determinación de antitrombina III (AT-III).

	Alteraciones clínicas	T.T. alargado	P.D.F.	Daño renal activo
AT-III baja (13)	6	8	6	9
AT-III normal (19)	5	11	4	8

() : número de pacientes.

T.T.: tiempo de trombina.

P.D.F.: productos de degradación del fibrinógeno.

neutropenia, que en ocho casos coincidió con linfopenia. Esta otra alteración leucocitaria también puede explicarse^{13,14} por mecanismos inmunológicos.

La neutropenia, en consecuencia, predispone a mayor tendencia a infecciones.¹⁵ En tres casos el estudio coincidió con infección importante; sin embargo ninguno cursó con neutropenia, lo que sugiere que el defecto funcional no se refleja necesariamente en el número de células circulantes.

De igual manera, la alteración plaquetaria incluye cambios tanto cuantitativos como funcionales. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con LES presentan trombocitopenia y en su explicación se mencionan el acortamiento de la sobrevivencia plaquetaria, el aumento del número de megacariocitos medulares o la presencia de anticuerpos trombocito-específicos.^{16,17}

De los pacientes de esta serie sólo siete cursaron con menos de 100 000 plaquetas/mm.³ en sangre periférica, encontrándose púrpura sólo en cuatro casos. En trece pacientes que presentaban púrpura sin trombocitopenia, es de sospecharse un defecto funcional plaquetario. En la mayoría ello coincidió con actividad inflamatoria importante.

La coagulación plasmática ha sido pobremente estudiada en el LES. Su atención ha recaído sobre el fibrinógeno y ha sido enfocada a conocer la llamada "actividad anticoagulante,"¹⁸ dirigida contra diversos factores de la coagulación; además, tales estudios se han realizado en pacientes con sangrado no explicado por trombocitopenia. Las conclusiones de estos informes son parciales y de ahí el interés del presente estudio.

Se encontró alteración de las tres fases de la coagulación, en grado variable, que se manifestó por alargamiento de los tiempos de protrombina, parcial de tromboplastina y de trombina. Este último fue el más frecuentemente alterado, lo que apoya la hipótesis de una anomalía en la fibrinoformación. Es evidente que la participación del fibrinógeno no depende de su concentración en la sangre, ya que sólo en 10 por ciento de los pacientes hubo cantidades anormales de esta proteína.

Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina son pruebas simples que sirven para evaluar las vías común e intrínseca de la coagulación. Las causas más comunes de su anomalía radican en deficiencia o presencia de inhibidores de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, de la protrombina o del fibrinógeno. A cada uno de estos factores se ha atribuido el desarrollo de anticuerpos circulantes en el LES,¹⁹⁻²¹ que por lo general son de clase IgG y que en forma peculiar, rara vez se acompañan de manifestaciones de sangrado.

La alteración más frecuente de la coagulación en el LES es la presencia del llamado anticoagulante lúpico, que parece bloquear la activación de la pro-

trombina por su complejo integrado por los factores Xa, V y fosfolípidos. Dicho anticoagulante se manifiesta por tiempo parcial de tromboplastina alargado y por ligero o moderado alargamiento del tiempo de protrombina.²² Es así que en esta serie se pudo sospechar la existencia de dicho anticoagulante en trece de los cuarenta pacientes estudiados.

Sin embargo, la alteración más frecuente fue el alargamiento del tiempo de trombina, lo cual generalmente sucede cuando existen niveles bajos (menos de 100 mg./ml.) de fibrinógeno o cuando están presentes cantidades altas de antitrombinas. Con respecto a la primera posibilidad, sólo se estableció en dos de los casos, mientras que en otros diez casos se encontraron productos de degradación de fibrinógeno además de alargamiento del tiempo de trombina, atribuyéndose a estos potentes antitrombóticos dicha alteración.

Además, progresando en el estudio de esta tercera fase de la coagulación, en trece de treinta y dos pacientes se encontraron niveles disminuidos del principal inactivador de la trombina (antitrombina III). Aunque su papel *in vivo* dentro de la homeostasis no es bien conocido, dicho hallazgo puede interpretarse como favorecedor de fenómenos tromboticos, ya que se conoce esta alteración en pacientes con trombosis venosa, infarto del miocardio, hepatopatías y en la ingestión crónica de anticonceptivos.²³⁻²⁷ Por tal motivo y tomando en cuenta que en los estudios histológicos del riñón con afección lúpica se observan frecuentemente depósitos intraglomerulares de fibrina,^{28,29} se correlacionó este hallazgo con la presencia de nefropatía activa y con datos de actividad inflamatoria en otros tejidos. En doce por ciento de los pacientes estudiados se pudo observar esta asociación, constatándose así que el sistema de activación de la fibrinólisis participa en el daño tisular ocasionado por el lupus, condición que por lo general es subclínica. En dos casos hubo fenómenos tromboticos, poco frecuentes en el LES.

Por último el hecho de coincidir niveles normales de fibrinógeno con tiempo de trombina alargado y reptilasa anormal, sugiere fuertemente la posibilidad de disfibrinogenemia asociada al LES. En un intento de definirlo, en tres pacientes se practicó inmunoelectroforesis de fibrinógeno; los resultados normales de este estudio no apoyan tal concepto, pero tampoco lo descartan, por lo que se requieren más estudios al respecto.

REFERENCIAS

1. Budman, D. R. y Steinberg, A. D.: *Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus*. Ann. Int. Med. 86: 220, 1977.
2. Sergent, J. S.; Sherman, R. L. y Al-Mondhiry., H.: *Fibrinogen catabolism in systemic lupus erythematosus*. Arth. Rheum. 19: 195, 1976.
3. Kanyerezi, B. R.; Lwanga, S. K. y Bloch, K. J.: *Fibrinogen degradation products in serum and urine*

- of patients with systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.* 14: 267, 1971.
4. Cohen, A. S.; Reynolds, W. E.; Franklin, E. L.; Kulka, J. P.; Ropes, M. W.; Shulman, L. E. y Wallace, S. L.: *Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* *Bull. Rheum. Dis.* 21: 643, 1971.
 5. Medina, C. S.: *Determinación de los valores normales de antitrombina-III en mujeres de la ciudad de México.* Tesis recepcional. UNAM. México. 1976.
 6. Wendell, F. R.: *Quantitative immunology of immune hemolytic anemia; the relationship of cell bound antibody to hemolysis and the effect of treatment.* *J. Clin. Invest.* 50: 734, 1971.
 7. Dacies, J. V.: *Autoimmune hemolytic anemia.* *Arch. Intern. Med.* 135: 1293, 1975.
 8. Rosse, W. F.: *Quantitative immunology of immune hemolytic anemia.* *J. Clin. Invest.* 50: 734, 1971.
 9. Fries, J. F. y Holman, H. R.: *Systemic lupus erythematosus. A clinical analysis.* Filadelfia, W. B. Saunders Company. 1975. p. 79.
 10. Alger, M.; Alarcón-Segovia, D. y Rivero, S. J.: *Hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura: Two related subsets of systemic lupus erythematosus.* *J. Rheumatol.* 4: 351, 1977.
 11. Butler, W. T.; Sharp, J. T. y Rossen, R. D.: *Relationship of the clinical course of systemic lupus erythematosus to the presence of circulating lymphocytotoxic antibodies.* *Arth. Rheum.* 15: 231, 1972.
 12. Winfield, J. B.; Winchester, R. J. y Kunkel, H. G.: *Association of cold reactive antilymphocyte antibodies with the lymphopenia in systemic lupus erythematosus.* *Arth. Rheum.* 18: 587, 1975.
 13. Rivero, S. J.; Díaz Jouanen, E. y Alarcón-Segovia, D.: *Lymphopenia in systemic lupus erythematosus; clinical, diagnostic and prognostic significance.* *Arth. Rheum.* 21: 305, 1978.
 14. Boxer, L. A.; Grenberg, M. S. y Boxer, G. J.: *Autoimmune neutropenia.* *New Engl. J. Med.* 293: 748, 1975.
 15. Starkebaum, G.; Price, T. H.; Lee, M. Y. y Arend, W. P.: *Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus.* *Arth. Rheum.* 21: 504, 1978.
 16. Orozco, J. H.; Jasin, H. E. y Ziff, M.: *Defective phagocytosis in patients with systemic lupus erythematosus.* *Arth. Rheum.* 13: 342, 1970.
 17. Karpatkin, S.; Strick, N. y Karpatkin, M. B.: *Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibodies in 234 patients with idiopathic thrombocytopenia purpura and systemic lupus erythematosus and other clinical disorders.* *Amer. J. Med.* 52: 776, 1972.
 18. Griner, P. F. y Hoyer, L. W.: *Amegacariocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus.* *Arch. Intern. Med.* 125: 328, 1970.
 19. McDuffie, F. C.; Kazmier, F. J. y Conn, D. L.: *Coagulation abnormalities in rheumatoid disease.* *Arth. Rheum.* 19: 1237, 1976.
 20. Biggs, R. y Denson, K. W. E.: *The mode of action of a coagulation inhibitor in the blood of two patients with disseminated lupus erythematosus.* *Brit. J. Haemat.* 10: 198, 1964.
 21. Breckenridge, R. T. y Ratnoff, O. D.: *Studies on the site of action of a circulating anticoagulant in disseminated lupus erythematosus.* *Amer. J. Med.* 35: 813, 1963.
 22. Robboy, S. J.; Lewis, E. J. y Schur, P. H.: *Circulating anticoagulants to factor VIII. Immunochemical studies and clinical response to factor VIII concentrates.* *Amer. J. Med.* 49: 742, 1970.
 23. Boxer, M.; Ellman, L. y Carvalho, A.: *The lupus anticoagulant.* *Arth. Rheum.* 19: 1244, 1976.
 24. Lane, J. L.; Bird, P. y Rizza, C. R.: *A new assay for the measurement of total progressive antithrombin.* *Brit. J. Haemat.* 30: 103, 1975.
 25. Goldfischer, J. D. y Reicher-Reiss, H.: *Serum antithrombin in coronary artery disease.* *Innerfield I.* *Amer. J. Clin. Pathol.* 65: 64, 1976.
 26. Sas, G.; Pepper, D. S. y Cash, J. D.: *Investigations on antithrombin III in normal plasma and serum.* *Brit. J. Haemat.* 30: 285, 1975.
 27. O'Brien, J. R.: *Antithrombin III and heparin clotting times in thrombosis and atherosclerosis.* *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 32: 116, 1974.
 28. McCluskey, R. T.; Vassalli, P. y Gallo, G.: *An immunofluorescent study of pathogenic mechanisms in glomerular disease.* *New Engl. J. Med.* 274: 695, 1966.