



TEMA 3-2019:

Las citopenias en el lupus eritematoso sistémico

Recibido: 00/00/2019

Aceptado: 00/00/2019

¹ Carlos León Céspedes

² Rafael Rojas Sáurez

³ Fabiola Fuentes Alfaro

⁴ Andrea Hernández Valverde

¹ Médico Especialista en Reumatología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios. cabetorro@gmail.com

² Médico Especialista en Medicina Interna y Hematología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios. r2saurez@gmail.com

³ Médico General, Universidad de Costa Rica, trabajador independiente. fabiola.fuentes18@gmail.com

⁴ Médico General, Universidad de Costa Rica, trabajador independiente. andherval17@gmail.com

Resumen

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multisistémica, prototipo de las enfermedades autoinmunes, en la que las manifestaciones hematológicas son comunes y algunas incluso forman parte de sus criterios clasificatorios. La presencia de citopenias en estos pacientes es frecuente, siendo la anemia la principal. También puede observarse leucopenia y trombocitopenia. Todas tienen múltiples etiologías, aunque comúnmente resultan de destrucción mediada inmunológicamente. En algunos casos estas manifestaciones pueden deberse a otras etiologías, como causas infecciosas o farmacológicas, por lo que es adecuado descartarlas. El manejo de cada una de estas manifestaciones depende de su respectiva etiología, en algunas la vigilancia expectante puede ser suficiente y en otras se requiere la instauración de terapia específica.

Palabras clave

Lupus eritematoso sistémico; anemia; leucopenia; trombocitopenia.

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a multisystemic disease, prototype of autoimmune diseases, in which hematological manifestations are common and some even form part of its classification criteria. The presence of cytopenias in these patients is frequent, anemia is the main one between them. Leukopenia and thrombocytopenia may also be observed. All of them have multiple etiologies, although they commonly result from immunologically mediated destruction. In some cases these manifestations may be due to other etiologies, such as infectious or pharmacological causes, so it is appropriate to rule them out. The management of each of these manifestations depends on their respective etiology, the expectant monitoring may be sufficient in some of them and in others the establishment of specific therapy is required.

Key words

Systemic lupus erythematosus; anemia; leukopenia; thrombocytopenia.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, multisistémica que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y la formación de complejos autoinmunes que pueden afectar casi todos los órganos del cuerpo. Sus manifestaciones clínicas pueden ser desde leves hasta potencialmente mortales. Tiene una prevalencia entre 30-150/100000 y una prevalencia entre 2.2-23.1/100000.⁽¹⁾ Es una patología más frecuente en mujeres (12:1) con un inicio entre los 16 y los 55 años.⁽²⁾ Además, es más frecuente en hispanos, afroamericanos y asiáticos; estos desarrollan el LES de forma temprana, con manifestaciones más graves, enfermedad más activa, con mayores daños a largo plazo y mayor morbimortalidad.^(3,4)

El LES a pesar de los avances en el tratamiento sigue teniendo una mortalidad prematura y elevada entre 2.4-5.9%.⁽¹⁾ Sin embargo, la supervivencia a 10 años actualmente supera el 90%.^(5,6) Dentro de las manifestaciones clínicas, las hematológicas son frecuentes e incluso pueden ser la forma de presentación de la enfermedad.⁽⁷⁾ Sin embargo, sólo unas de ellas están incluidas dentro de los criterios clasificatorios de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) del 2012: anemia hemolítica o un Coombs directo positivo, leucopenia (4000/mm³) o linfopenia (1000/mm³) y trombocitopenia (100000/mm³).⁽⁸⁾

En algunos casos las alteraciones hematológicas pueden ser causadas por la fisiopatología del LES en sí, pero otras veces puede deberse a fármacos como tratamiento inmunosupresor utilizado en esta entidad o como manifestación de otra enfermedad concomitante. La mayoría de manifestaciones son causadas por destrucción periférica de células sanguíneas por autoanticuerpos circulantes.^(9,10)

El propósito de esta revisión es brindar una visión general del conocimiento más actualizado reportado por la literatura acerca de las citopenias como manifestación clínica del LES, la epidemiología, aspectos clínicos, mecanismos fisiopatológicos y manejo.

Manifestaciones

1. Anemia

Es una anormalidad hematológica común en los paciente con LES, afecta a más del 50% de los pacientes en el curso de la enfermedad.^(10,11) Dentro de su etiología la anemia de enfermedad crónica es la forma más comúnmente vista, representando un 60-80%. Otras causas son la anemia ferropénica, la anemia hemolítica autoinmune y la anemia secundaria a insuficiencia renal. La anemia hemolítica microangiopática, anemia aplásica, aplasia pura de la serie roja, anemia pernicioso y mielofibrosis se han reportado en pacientes con LES, pero suelen ser más raras.⁽¹²⁻¹⁴⁾ En la tabla I se mencionan las principales causas de las citopenias vistas en el LES.

1.1 Anemia de enfermedad crónica

Como previamente se mencionó, la anemia de enfermedad crónica es el tipo más común de anemia en pacientes con LES. Resulta de eritropoyesis suprimida debido a inflamación crónica.^(9,10)

La homeostasis del hierro es significativamente afectada en condiciones de inflamación. La hepcidina, una hormona producida en el hígado, no permite el paso de hierro a la circulación, ni su liberación de los macrófagos, ya que la proteína ferroportina 1 se internaliza y se degrada. La hepcidina suele estar aumentada en situaciones de inflamación como en el LES, por mediación de citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-6 e IL-22, lo que altera la absorción del hierro y su liberación desde las reservas. Además citoquinas como TNF- α , IFN- γ e IL-1 pueden llevar a aumento de síntesis de ferritina y los interferones inhiben la proliferación de células progenitoras eritroides.^(9,10,15) También existe actividad reducida de la eritropoyetina (EPO) por cantidad disminuida, síntesis no proporcional al grado de anemia o bien respuesta inadecuada a esta.^(9,12)

Esta anemia suele presentarse como anemia leve (hemoglobina entre 9 y 10 g/dl), normocítica y normocrómica, con hierro sérico normal o bajo, saturación de transferrina baja y ferritina normal o elevada (usualmente mayor a 100 ug/dl).^(10,15,16)

El tratamiento de la causa subyacente es la principal acción en la anemia de enfermedad crónica, en este caso el manejo del LES es la medida a seguir. El tra-

tamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis podría beneficiar a pacientes sintomáticos, los agentes más ampliamente usados son epoetin α o darbepoetin α .^(10,15,16)

1.2 Anemia ferropénica

La anemia ferropénica es común en pacientes con LES en comparación con quien no lo tiene. Usualmente es secundaria a sangrado gastrointestinal crónico secundario a medicamentos utilizados en la enfermedad como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y glucocorticoides o menorragia, por lo que se debe investigar la fuente de sangrado.^(10,12,16)

Se caracteriza por hierro sérico bajo, saturación de transferrina baja, capacidad total de fijación del hierro alta y ferritina inferior a 20-30 ug/dl; aunque la ferritina sérica es un reactante de fase aguda que puede estar falsamente elevado en LES. Debido a que la hepcidina inhibe la absorción de hierro, la anemia de enfermedad crónica puede llevar a anemia ferropénica, situación donde coexisten ambas anemias y que lleva a un reto diagnóstico.^(11,16) El receptor soluble de transferrina se ha estudiado como indicador de deficiencia de hierro, sin relación con inflamación; por lo que pacientes con anemia ferropénica aislada o coexistente con anemia de enfermedad crónica tienen niveles altos de este receptor, lo que podría ayudar en su abordaje.^(11,16)

Se debe identificar y tratar la posible causa de sangrado e iniciar hierro oral o intravenoso, tratamiento de elección en pacientes con anemia ferropénica y en condiciones donde se asocia con anemia de enfermedad crónica. Sin embargo, la suplementación con hierro oral puede tener absorción inadecuada en pacientes donde también se presenta esta última.⁽¹⁰⁾

1.3 Anemia hemolítica autoinmune

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI), como antes se mencionó, forma parte de los criterios clasificatorios de SLICC. Se presenta en el 20-30% de los pacientes con LES y se considera un factor asociado a mal pronóstico.^(1,7,17) La AHAI puede ser la primera manifestación del LES, así como también aparecer varios años previo a que se realice el diagnóstico de LES.⁽¹⁰⁾

En esta anemia hay anticuerpos dirigidos contra los glóbulos rojos. Los anticuerpos en LES son principalmente calientes IgG, también pueden ser IgG y C3d (ambos positivos); los glóbulos rojos rodeados de anticuerpos sufren cambios en sus membranas, resultando en esferocitos que luego son removidos por macrófagos esplénicos.^(9,10,18)

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en pacientes con LES se han relacionado con activación del complemento y actividad contra los glóbulos rojos, por lo que podrían jugar un rol en la destrucción de glóbulos rojos.^(9,10) Además, se ha postulado que niveles disminuidos de CD55 y CD59 en los glóbulos rojos de pacientes con LES podría hacerlos sensibles a hemólisis por complemento, ya que son proteínas que protegen que esto ocurra; similar a como ocurre en la fisiopatología de la hemoglobinuria paroxística nocturna.^(9,10)

La AHAI se caracteriza por presentarse con síntomas y signos constitucionales de anemia, conteos elevados de reticulocitos, niveles bajos de haptoglobina, bilirrubina indirecta alta, deshidrogenasa láctica (DHL) elevada y Coombs directo positivo. La presencia de AHAI podría asociarse con manifestaciones de enfermedad severa como nefritis lúpica, convulsiones y serositis.^(9,10,12) Otras manifestaciones como leucopenia, trombocitopenia y niveles de anti-dsDNA son predominantes en pacientes con AHAI.^(9,11)

Los pacientes con LES que presentan AHAI pueden tener otras manifestaciones hematológicas autoinmunes concomitantes, por ejemplo, puede asociarse a trombocitopenia autoinmune, conocido como síndrome de Evans, el cual tiene una prevalencia de 1.7-2.7% en pacientes con LES.⁽¹⁹⁾ También puede ocurrir inmunopancitopenia, caracterizada por anticuerpos contra eritrocitos, plaquetas y neutrófilos, condición que cursa con recaídas y pobre pronóstico.^(9,10)

La AHAI en LES corresponde a AHAI secundaria por lo que es fundamental el manejo de la enfermedad.⁽¹⁰⁾ Dentro del tratamiento descrito para esta anemia la primera línea corresponde a glucocorticoides (prednisona a 1 mg/kg/día), con lo que ocurre un aumento de la hemoglobina usualmente en 3 semanas. Se realiza un descenso gradual hasta suspender o bien alcanzar la menor dosis que mantenga un nivel de hemoglobina aceptable y que permita mantener una actividad física aceptable.^(9,10,18)

En caso de falla a tratamiento, definida como ausencia de respuesta tras tres semanas de tratamiento, se recomiendan dosis significativas de glucocorticoides más otras terapias. Dentro de las terapias de segunda línea disponibles se encuentran: esplenectomía, rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) e inmunosupresores como azatioprina, micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida.^(9,10,18) La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es una opción en ciertas condiciones autoinmunes como esta porque regula hacia la baja la producción de anticuerpos, neutraliza autoanticuerpos, inhibe el daño mediado por complemento y modula la producción de citoquinas. Su efecto suele ser corto, pero puede ser de utilidad en contexto agudo.^(9,10,18)

1.4 Otras causas de anemia

Dentro de otras causas menos frecuentes de anemias relacionadas con el LES, la anemia hemolítica microangiopática trombótica incluye presentaciones clínicas diversas con trombosis microvascular localizada o difusa, anemia hemolítica y trombocitopenia. Los pacientes pueden presentarse con fiebre, síntomas neurológicos y compromiso renal.^(10,12) La presencia de anticuerpos anti-Sm y anti-RNP se han asociado con mayor incidencia de microangiopatías trombóticas. El diagnóstico diferencial de estas en pacientes con LES es amplio, incluye a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), hipertensión maligna y síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico. Se suele utilizar terapia inmunosupresora y plasmaféresis.⁽¹⁰⁾

La anemia aplásica es rara en el LES. En estos pacientes suele ser mediada por autoanticuerpos contra precursores de la médula ósea o secundaria a terapia inmunosupresora. Se caracteriza por pancitopenia con bajo conteo reticulocitario y médula ósea hipocelular.^(10,12,18) En el caso de la aplasia pura de la serie roja, también rara en el LES, puede deberse a anticuerpos contra eritroblastos o contra EPO, infecciones virales como parvovirus B19 y defectos genéticos. Se caracteriza por ser una anemia normocrómica y normocítica, con reticulocitopenia, disminución en la producción de la serie roja, mientras que los leucocitos y megacariocitos se encuentran en valores normales en la médula ósea.^(10,18,20) Dentro de sus tra-

tamiento es importante destacar los corticosteroides y la ciclosporina A.^(10,18)

2. Leucopenia

La leucopenia es un hallazgo típico del LES, que suele darse como resultado de linfopenia, neutropenia o ambos entre 30-40% de los pacientes. De forma menos importante, el conteo de basófilos y eosinófilos puede estar disminuido.⁽²⁾

La presencia de leucopenia se ha asociado con disminución en la expresión superficial de las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59, lo que hace a estas células susceptibles a lisis mediada por complemento. Además, niveles elevados de IFN- α se han visto asociados con un número disminuido tanto de linfocitos como de neutrófilos, por lo que se cree que este mediador juega un papel importante en la fisiopatología de esta manifestación.^(12,18) Se ha visto que la leucopenia es más frecuente en pacientes con psicosis, trombocitopenia y anti-dsDNA.⁽²¹⁾

Como anteriormente se mencionó, es importante descartar que la leucopenia no sea consecuencia de un efecto adverso causado por los mismos medicamentos para tratar la enfermedad; como una supresión de médula ósea por el uso de ciclofosfamida, azatioprina o metotrexate, lo cual sin embargo es poco frecuente. Menos frecuentemente la leucopenia puede verse asociada al uso de ciclosporina, hidroxicloroquina o micofenolato de mofetilo. Es por esto que indagar en la historia clínica sobre el uso de estos fármacos u otros, es importante. También, la presencia aislada de leucopenia sin compromiso de otros órganos, sugiere como causa el uso de medicamentos y no la actividad de la enfermedad.^(7,12)

El aspirado de médula ósea debe considerarse en los casos de leucopenia grave o persistente y en la pancitopenia, en particular si el paciente está recibiendo terapia mielotóxica, también en caso de neutropenia severa $<500/\mu\text{L}$ y cuando el frotis de sangre periférica es sugestivo de un desorden a este nivel.^(22,23) Además, dentro del abordaje es importante determinar la velocidad de instauración de la citopenia, ya que cuando esta es rápida la citopenia podría estar causada por un síndrome de activación macrofágica (SAM) principalmente en los pacientes de menor edad.^(7,12) De igual forma, si el cuadro está asociado a fiebre es siempre importante descartar una infección bacte-

riana o viral y en caso de sospecha de un desorden linfoproliferativo, considerarlo como un diagnóstico diferencial.^(11,17)

2.1. Linfopenia

La prevalencia de linfopenia varía entre un 20 y 81%, 75% según literatura reciente.^(10,12) El grado de linfopenia que se desarrolla puede correlacionarse con el nivel de actividad de la enfermedad (pacientes con anticuerpos antilinfocito positivos tienen un SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) mayor) y con la presencia de rash, especialmente rash malar.^(10,11,18) La linfopenia es un predictor de reactivación durante el año siguiente.⁽¹²⁾

Tanto los linfocitos B y principalmente los linfocitos T pueden estar disminuidos, mientras que por el contrario los NK suelen estar incrementados.⁽¹²⁾ Entre los linfocitos T, los CD4 son los que suelen estar más disminuidos, sin embargo el índice CD4/CD8 no suele cambiar.⁽⁹⁾

Se han encontrado anticuerpos antilinfocito IgG e IgM entre el 36 al 90% de los pacientes, sin embargo, la relevancia de su medición en la práctica clínica no está clara (sensibilidad 42.3% y especificidad 96.7%). Lo más característico es la presencia de anticuerpos del tipo IgM fríos. Dentro de los blancos de estos anticuerpos se describe el receptor de IL-2, antígenos HLA de clase II, productos solubles de células T activadas, glicofosfolípidos y la proteína P ribosomal.^(9,17) Se ha encontrado una relación inversa entre los títulos de anticuerpos IgG y el número de linfocitos y los niveles de complemento, además se ha visto que dichos anticuerpos disminuyen tanto linfocitos T como B. También, se ha visto que pacientes linfopénicos presentan más frecuentemente niveles elevados de anti-Ro/SSA, anti ds-DNA, anti-galectina8 y anti-ribosomal P. Por el contrario, no se ha encontrado relación con los niveles de anti-La/SSB, anti-Sm, anti-histonas o anti-RNP.^(9,10)

Como se mencionó previamente, los niveles de CD55 y CD59 se encuentran disminuidos en estos pacientes, estas proteínas son inhibidoras del complemento por lo cual este mecanismo podría ser parte de la fisiopatología de la enfermedad. También se han encontrado asociados defectos en la apoptosis. Se ha demostrado *in vitro* una apoptosis acelerada de linfocitos y el aumento de las cantidades de cuerpos apop-

tóticos circulantes. Esto se ha visto asociado a que el antígeno de superficie Fas se encuentra aumentado en los linfocitos T de pacientes con LES y se ha establecido una relación inversa entre los niveles de Fas y el número de linfocitos T CD4. La apoptosis no mediada por Fas sino por una disminución en el estímulo de supervivencia se ha visto incrementada en pacientes con *neurolupus*, especialmente en presencia de anticuerpos antifosfolípido y anti-Ro/SSA.^(9,10)

Las células B de memoria CD27+ parecen ser la población más común en el LES, pero en números más bajos que en los controles sanos. Llama la atención que después de la terapia inmunosupresora, las células CD27+ permanecen estables, mientras que las células B CD27- y las células plasmáticas altas en CD27 disminuyen.^(9,10)

El tratamiento de la actividad de la enfermedad con fármacos inmunosupresores podría mejorar la linfopenia. Otro aspecto importante a tomar en cuenta es la recomendación de profilaxis contra *P. jiroveci* en pacientes con valores de linfocitos menores a $0.35 \times 10^9/L$.⁽⁹⁾

2.2. Neutropenia

La prevalencia de neutropenia es de 47%. A diferencia de otras citopenias asociadas, la neutropenia no suele estar asociada con un aumento en la mortalidad, sin embargo, una neutropenia severa, la cual es poco frecuente, puede favorecer la presencia de una infección amenazante para la vida en pacientes con LES.^(17,18) La trombocitopenia, el compromiso del sistema nervioso central y el uso de medicamentos inmunosupresores se han identificado como factores de riesgo independientes para el desarrollo de neutropenia.⁽¹⁰⁾

Existen tres mecanismos fisiopatológicos que explican la neutropenia en el LES: el aumento en la destrucción periférica de granulocitos, cambios en la población marginal y esplénica o aumento de la marginación; y la disminución de la producción de la médula ósea.⁽⁹⁾ La neutropenia parece estar mediada por la presencia de anticuerpos antineutrófilo IgG e IgM. El blanco específico de estos anticuerpos es desconocido.⁽¹²⁾

La severidad de la neutropenia se ha relacionado con la presencia de los anticuerpos en determinadas lí-

neas celulares, la neutropenia severa con la presencia de IgG en los mielocitos y promielocitos, así como en las células maduras; la neutropenia moderada con la presencia de IgG solo en neutrófilos y metamielocitos. Se ha visto que estos pacientes presentan una mayor opsonización de granulocitos para su reconocimiento y eliminación por monocitos humanos. Tanto el nivel de IgG unido a la membrana de neutrófilos como el nivel de complejos inmunes de unión a Clq se han encontrado elevados en los pacientes con neutropenia por LES y se han correlacionado significativamente con la actividad de opsonización presente en la enfermedad.^(9,10)

Además, el recuento de neutrófilos se correlaciona significativamente de manera negativa con la capacidad de unión a C3 en pacientes con LES. Estos datos sugieren la posibilidad de activación del complemento, mediada por anticuerpos antineutrófilo. En un estudio de 72 pacientes, los anticuerpos anti-Ro/SSA se vincularon a un recuento de neutrófilos promedio más bajo que los que carecen de estos anticuerpos. También se demostró que in vitro el anti-Ro puede activar el complemento al unirse a la superficie de los neutrófilos.^(9,10)

Dentro de la fisiopatología, también se ha visto que los niveles de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) se encuentran aumentados en los pacientes con neutropenia, lo que se piensa que puede reflejar una sensibilidad reducida de las células mieloides al G-CSF o la presencia de anticuerpos IgG e IgM anti-G-CSF. Se ha visto una disminución significativa en el número de unidades formadoras de colonias de células granulocíticas (CFU-G) en pacientes con LES e in vitro se ha demostrado que las células T de pacientes con LES inhiben la formación de colonias de CFU-G en la médula ósea de individuos sanos.⁽¹²⁾

Adicionalmente, se ha visto que en algunos casos, la médula ósea muestra signos de hiperplasia mieloide, lo que sugiere que la falla de la médula ósea no es la causa de neutropenia en el LES.^(9,10) Por último, el aumento de los niveles de ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL) suele contribuir a la neutropenia por apoptosis excesiva de neutrófilos.^(9,12)

Para la neutropenia, al ser una manifestación común y leve, el manejo recomendado suele ser expectante. El tratamiento es recomendado únicamente en casos

de leucopenia $<2500/\mu\text{L}$ o neutropenia severa ($<500/\mu\text{L}$) amenazante para la vida, donde se recomienda G-CSF asociado a metilprednisolona. Cuando la granulopoyesis es normal o se encuentra aumentada, se puede utilizar G-CSF como monoterapia.^(7,9) El uso de terapia inmunosupresora principalmente con micofenolato de mofetilo y rituximab está descrita como de utilidad para disminuir el uso de esteroides, además en casos de neutropenia moderada ($<1000/\mu\text{L}$). Sin embargo, la evidencia con respecto a esto es contradictoria. Finalmente, es importante considerar el uso de antibióticos en caso de que el paciente presente fiebre y se sospeche infección.^(7,18,24)

3. Trombocitopenia

La trombocitopenia es una manifestación común del LES, se observa en aproximadamente 7-30% de los pacientes y suele ser leve. Forma parte de los criterios clasificatorios SLICC cuando el conteo plaquetario es menor a $100000/\text{mm}^3$ sin otra causa identificable.^(9,10,18) Inicialmente se debe excluir pseudotrombocitopenia por medio de examinación de un frotis de sangre periférica, así como también causas infecciosas o medicamentosas por terapia farmacológica usada en estos pacientes.^(9,11,17)

La trombocitopenia en el LES puede ocurrir por tres mecanismos: destrucción acelerada de plaquetas en la sangre periférica, secuestro de plaquetas en el bazo o alteración de su producción en la médula ósea.⁽⁹⁻¹¹⁾ En la mayoría de pacientes con LES la trombocitopenia se debe a destrucción periférica mediada por anticuerpos antiplaquetarios que conllevan a fagocitosis de las plaquetas a nivel del bazo. Al igual que en la AHAI los anticuerpos son principalmente IgG (60%).^(9,10)

Los anticuerpos antiplaquetarios y sus blancos anti-génicos han sido extensamente estudiados tanto en la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) primaria como en el LES. Existen algunas diferencias en la autoinmunidad de estas entidades, especialmente cuando hay presencia de anticuerpos aPL. Los blancos plaquetarios en pacientes con LES difieren de los blancos vistos en PTI primaria.⁽⁹⁾

En la PTI los anticuerpos suelen unirse a glicoproteínas de superficie plaquetaria como GP IIb/IIIa, Ib/IX y Ia/IIa; mientras que en el LES se ha visto que

pocos anticuerpos se unen a las glicoproteínas. En la PTI se propone principalmente pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos plaquetarios específicos y la trombocitopenia en LES podría ser causada en algunas instancias por interacciones más complejas entre anticuerpos aPL y anticuerpos contra antígenos plaquetarios.^(9,11,18) Se ha asociado especificidad de anticuerpos anticardiolipina (aCL), antifosfatídicos, antifosfoserina, antifosfoinositol y anticoagulante lúpico con trombocitopenia.^(9,25) También se ha asociado con el anti-RNP, anti-dsDNA y anti-Ro/SSA, este último solamente en pacientes afroamericanos.^(9,26) Otros anticuerpos que podrían estar involucrados son los dirigidos contra el receptor c-Mpl de la trombopoyetina (TPO).^(9,11,17)

La presencia de anticuerpos antiplaquetarios no necesariamente lleva a desarrollo de trombocitopenia. Otro factor implicado en el desarrollo de trombocitopenia es la activación del complemento. También, algunos estudios genéticos han demostrado relación entre el cromosoma 11p13 y familias afroamericanas en quienes el LES se manifiesta con trombocitopenia, un grupo étnico bien conocido por tener enfermedad severa. Aún no es certero si estos hallazgos representan una asociación genética directa con el mecanismo de la trombocitopenia o con trombocitopenia como un marcador de severidad.^(9,10)

La trombocitopenia en el LES puede presentarse de varias maneras. La PTI puede ser la primera manifestación del LES y preceder otros hallazgos por meses e incluso años hasta en un 15% de los pacientes.^(9,11) La trombocitopenia en pacientes con LES establecido puede presentarse de forma aguda relacionada con actividad de la enfermedad, con conteos plaquetarios muy bajos, con riesgo de hemorragia; y también de forma crónica, menos relacionada con la actividad del LES, con disminución modesta de plaquetas y además menor respuesta a terapia con glucocorticoides.^(9,10)

La trombocitopenia se ha asociado fuertemente con varias manifestaciones del LES, incluyendo anemia hemolítica autoinmune, enfermedad neuropsiquiátrica y enfermedad renal.^(9,26) Además se ha caracterizado como un factor pronóstico y de riesgo independiente para mortalidad temprana.^(9,17,18)

Afortunadamente, muchos pacientes con LES con trombocitopenia necesitan solamente observación expectante y no tratamiento específico. La mayoría de pacientes no requieren terapia a menos que pre-

senten sangrado o el conteo plaquetario sea menor a 30000/mm³.^(10,27) La terapia es similar al manejo de la PTI, los glucocorticoides son la primera línea y se recomienda prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. También pueden utilizarse pulsos de metilprednisolona o bien, ciclos de dexametasona a 40 mg/día por 4 días en intervalos de dos a cuatro semanas, con mejor respuesta a largo plazo.^(9,10,17,18) Es común que ocurra recaída al disminuir la dosis de esteroides. Si no hay aumento significativo del conteo plaquetario en una a tres semanas o los efectos adversos son intolerables, otros tratamientos deberían ser considerados.^(9,10)

Otra terapia útil es la IgIV, a dosis de 1g/kg por 1 a 2 días, aunque con efectividad a corto plazo, siendo una buena opción como terapia de inducción en el contexto agudo de hemorragia, cuando hay necesidad de un aumento rápido en el conteo plaquetario o para evitar complicaciones infecciosas asociadas a los glucocorticoides.^(9,10,28)

Otras terapias incluyen: inmunosupresores (azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina), rituximab y esplenectomía.^(9,10,17,18) En algunos estudios se ha observado mayor incidencia de infección y mortalidad en pacientes con LES que se someten a esplenectomía; se ha sugerido además el riesgo de recaída de la enfermedad tras el procedimiento. Es recomendable emplear medidas profilácticas como vacunación contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo B y *N. meningitidis* en caso de esplenectomía, de particular importancia en pacientes con hipocomplementemia.^(9,18)

Agonistas del receptor de trombopoyetina como el trombopag y romiplostim se usan como parte del manejo de PTI y podrían ser prometedores en el manejo de trombocitopenia asociada a LES.⁽¹²⁾ La IL-11 es un factor de crecimiento trombopoyético que induce proliferación y maduración de progenitores megacariocíticos. La IL-11 recombinante está aprobada para el uso en trombocitopenia inducida por quimioterapia y se ha usado en algunos casos de pacientes con LES con trombocitopenia severa que no responden a otras terapias, con buenos resultados.^(9,10) En pacientes que presentan trombocitopenia secundaria a PTT la terapia de elección es la plasmaféresis.^(9,10,18)

■ **Tabla I.** Principales causas de citopenias en el LES

| Anemia | Neutropenia | Linfopenia | Trombocitopenia |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| -Anemia de enfermedad crónica -Anemia ferropénica -AHAI -Insuficiencia renal -Anemia hemolítica microangiopática -Anemia aplásica -Mielofibrosis -Anemia perniciosa -SAM | -Inmune -Drogas -Infecciosa | -Inmune -Drogas -Infecciosa | -Inmune -Drogas -Infecciosa -Microangiopatías trombóticas |

Fuentes:

- Fayyaz A Igoe A Kurien B Debashish D James JA Stafford HA et al. *Haematological manifestations of lupus*. Lupus Sci Med. 2015;2:1-18.
- Velo-García A Guerreiro S Isenberg D. *The diagnosis and management of the haematological manifestations of lupus*. J Autoimm. 2016;139-160.
- Bashal F. *Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. Open Rheumatol J. 2013;7:87-95.
- Hepburn A Narat S Mason J. *The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology. 2010;49:2243-2254.

4. Otras manifestaciones hematológicas

Aunque el objetivo de esta revisión es abordar el tema de las citopenias en el LES, es importante mencionar que existen muchas otras manifestaciones del LES a nivel hematológico. El LES puede asociar de forma menos frecuente leucocitosis (por el uso de glucocorticoides o en presencia de infección) y trombocitosis (por actividad de la enfermedad, como reactante de fase aguda o por hipoesplenismo). También en los pacientes con LES se puede encontrar pancitopenia secundaria a una mielofibrosis autoinmune o un SAM y alteraciones hemostáticas que predisponen a fenómenos trombóticos.⁽¹⁰⁾

Conclusiones

Las anormalidades hematológicas son comunes en el LES, su adecuado abordaje y manejo es importante ya que dichas manifestaciones influyen directamente en la morbimortalidad de estos pacientes. El diagnóstico diferencial de estas entidades representa un reto para el clínico que debe identificar adecuadamente las citopenias como un signo clínico de la enfermedad y no como una manifestación asociada a otras comorbilidades o su tratamiento. Existen aún aspectos no claros sobre la patogénesis de estos hallazgos que requieren ser estudiados para desarrollar nuevas terapias dirigidas, además, se encuentran en desarrollo distintas terapias con resultados promisorios que requieren de mayores estudios que permitan determinar la efectividad y el perfil de seguridad necesario para tratar a estos pacientes.

Bibliografía

1. Durcan L O'Dwyer T Petri M. *Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults*. Lancet. 2019;393(10188):2332-2343.
2. Bijlsma J Hachulla E. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 3rd Edition BMJ Publishing Group Ltd. London - UK. 2018;577-625.
3. Tsokos GC. *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med. 2011;365(22):2110-2121.
4. Dörner T Furie R. *Novel paradigms in systemic lupus*

erythematosus. Lancet. 2019;393(10188):2344-2358.

5. Kaul A Gordon C Crow MK Touma Z Urowitz MB van Vollenhoven R et al. Systemic Lupus Erythematosus. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:1-21.

6. Miranda D Cruz C Monsebaiz C Gómez E Ángeles U Jara LJ et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. Lupus. 2017;26(6):640-645.

7. Firestein GS Budd R Gabriel SE McInnes IB O'Dell JR. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th edition. Elsevier Health Sciences. PA-USA. 2017;1345-1385.

8. Petri M Orbai AM Alarcón GS Gordon C Merrill JT Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2677-2686.

9. Fayyaz A Igoe A Kurien B Debashish D James JA Stafford HA et al. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015;2:1-18.

10. Velo-García A Guerreiro S Isenberg D. The diagnosis and management of the haematological manifestations of lupus. J Autoimm. 2016;139-160.

11. Levine A Erkan D. *Clinical Assessment and Management of Cytopenias in Lupus Patients*. Curr Rheumatol Rep. 2011;13:291-299.

12. Bashal F. Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Open Rheumatol J. 2013;7:87-95.

13. Aleem A Al Arfaj AS Khalil N Alarfaj H. Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. Acta Reumatol Port. 2014;39(3):236-241.

14. Sasidharan PK Bindya M Sajeeth Kumar KG. Hematological manifestations of SLE at initial presentation: is it underestimated? ISRN Hematol. 2012;1-5.

15. Mittal S Agarwal P Wakhlu A Kumar A Mehrotra R Mittal S. Anaemia in Systemic Lupus Erythematosus Based on Iron Studies and Soluble Transferrin Receptor Levels. J Clin Diagn Res. 2016;10(6):8-11.

16. Weiss G Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. Nat Rev. 2013;9:205-215.

17. Hepburn A Narat S Mason J. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2010;49:2243-2254.

18. Newman K Bagher M El-Hemaidi I Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. Autoimmun Rev. 2013;12(7):784-791.

19. Jaime-Pérez JC Aguilar-Calderón PE Salazar-Cavazos L Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. J Blood Med. 2018;9:171-184.

20. Voulgarelis M Giannouli S Tasidou A Anagnostou D Ziakas PD Tzioufas AG. Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: a clinicopathological study. Am J Hematol. 2006;81(8): 590-597.

21. Skare T Damin R Hofius R. Prevalence of the American College of Rheumatology hematological classification criteria and associations with serological and clinical variables in 460 systemic lupus erythematosus patients. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(2):115-119.

22. Teke HÜ Cansu DÜ Korkmaz C. Indications for bone marrow examinations in rheumatology. Rheumatol Int. 2019;1-8.

23. Wanitpongpun C Teawtrakul N Mahakkanukrauh A Siritunyaporn S Sirijerachai C Chansung K. Bone marrow abnormalities in systemic lupus erythematosus with peripheral cytopenia. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(6):825-829.

24. Carli L Tani C Vagnani S Signorini V Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical impact—a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(2):190-194.

25. González LA Betancur OM Alarcón GS Ugarte MF Jaramillo D Wojdyla D et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(6):675-683.

26. Jung JH Soh MS Ahn YH Um YH Jung JY Suh CH et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus. Medicine. 2016;95(6):1-7.

27. Fanouriakis A Kostopoulou M Alunno A Aringer M Bajema I Boletis J et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78:736-745.

28. Galanopoulos N Christoforidou A Bezirgianidou. *Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications*. Mediterr J Rheumatol. 2017;28(1):30-36.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en la presente revisión.