



Acta Médica Colombiana

ISSN: 0120-2448

actamedcolomb@etb.net.co

Asociación Colombiana de Medicina Interna
Colombia

Builes, Carlos Esteban; Durango, Isabel Cristina; Velásquez, Carlos Jaime
Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antinucleares negativos y anemia hemolítica
Acta Médica Colombiana, vol. 35, núm. 4, octubre-diciembre, 2010, pp. 179-182
Asociación Colombiana de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163119997004>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antinucleares negativos y anemia hemolítica

Systemic lupus erythematosus with negative antinuclear antibodies and hemolytic anemia

**CARLOS ESTEBAN BUILES, ISABEL CRISTINA DURANGO,
CARLOS JAIME VELÁSQUEZ • MEDELLÍN**

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica, con exacerbaciones y remisiones o con actividad perenne, que conlleva al desarrollo de daño orgánico. Debido a las múltiples formas de presentación y la variedad de órganos que pueden estar comprometidos, el diagnóstico del LES siempre ha sido un reto. A continuación presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de LES, en quien su principal manifestación de la enfermedad fue hematológica y los anticuerpos antinucleares (ANA) son negativos y los anticuerpos anti-Ro son positivos. Los ANA han sido utilizado como marcadores de LES y hacen parte de los criterios de clasificación propuestos por el American College of Rheumatology (ACR) para el diagnóstico de la enfermedad. Existe, sin embargo, controversia de si algunos pacientes que cumplen criterios ACR, pero con ANA negativos, si puedan ser rotulados como LES. Existen pocos reportes de caso al respecto (**Acta Med Colomb 2010; 35: 179-182**).

Palabras clave: *lupus eritematoso sistémico, anticuerpos antinucleares, anemia hemolítica.*

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disease, with exacerbations and remissions or perennial activity which in time develops organ damage. Because of the multiple forms of presentation and the variety of organs that may be involved, the diagnosis of SLE has always been a challenge. We present the case of a patient with lupus in whom the main manifestation of the disease was hematologic, and antinuclear antibodies (ANA) were negative. ANA have been used as markers of SLE and are part of the classification criteria proposed by the American College of Rheumatology (ACR) for the diagnosis of the disease. There is, however, controversy over whether some patients who met ACR criteria, but had negative ANAs, can be labeled as SLE. There are few case reports in this regard (**Acta Med Colomb 2010; 35: 179-182**).

Keywords: *lupus erythematosus, systemic; antibodies, antinuclear; anemia, hemolytic*

Dr. Carlos Esteban Builes: Residente de Segundo Año de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana; Dra. Isabel Cristina Durango: Médico Internista. Jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe; Dr. Carlos Jaime Velásquez: Médico Internista, Reumatólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Antioquia.

Correspondencia: Dr. Carlos Esteban Builes Montaño. Circular 76 No. 37-24. Medellín. Colombia. Teléfono: (4) 3137743

E-mail: carlosestebanbuiles@une.net.co

Recibido: 11/XII/09 Aceptado: 09/IX/10

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino, 55 años, ama de casa. Consultó a una institución diferente a la nuestra por un cuadro de tres meses de evolución de astenia, adinamia, sensación subjetiva de mareo y diaforesis, disminución de tolerancia al ejercicio e ictericia; se encuentra hemoglobina (Hb) 6.72g/dL y volumen corpuscular medio (VCM) 99.10fL, con una prueba de Coombs directa negativa y unos niveles bajos de vitamina B12 95.2pg/mL (179-1162pg/mL); diagnostican una eritropoyesis ineficaz, dando manejo con ácido fólico y vitamina B12.

Diez días después consulta a nuestra institución por empeoramiento de los síntomas y porque se nota más pálida e icterica.

La paciente es reinterrogada y, como hallazgos positivos, se encuentra una pérdida objetiva de peso de 10kg en ocho meses, sin fiebre o sudoración nocturna. Antecedentes personales: hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 100 ug/día, es alérgica a la penicilina, ex fumadora de 20 paquetes por año; antecedentes obstétricos: relata nueve embarazos, dos abortos (un gemelar a la semana 12 y uno a la semana 4).

El examen físico del ingreso revela palidez mucocutánea, ictericia, hepatomegalia dolorosa (hígado de 14 cm, 2 cm por debajo del reborde costal con la línea axilar anterior), sin esplenomegalia clínica y no se encuentran adenopatías.

Al ingreso a nuestra institución se solicitan paraclínicos (Tabla 1).

Se transfunde con dos unidades de glóbulos rojos. Durante la hospitalización se realizan otros estudios (Tabla 2). Además se practicó una tomografía de tórax y abdomen, la cual sólo reportó un hígado aumentado de tamaño sin otros cambios.

Se realiza diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos antinucleares (ANA) negativos y anti-Ro positivo. La paciente fue tratada con metilprednisolona 500 mg/día por tres días, posteriormente con prednisona 1mg/kg/día y requirió un bolo de ciclofosfamida de 750 mg, con respuesta satisfactoria (Tabla 3).

Discusión

El LES con ANA negativos fue descrito por primera vez en 1976 por Koller y colaboradores (1, 2). Desde entonces se han publicado varios reportes de caso refiriéndose al tema en los últimos 30 años, pero últimamente se ha sugerido que, debido a la alta sensibilidad que tiene la detección de ANA mediante el uso de células Hep-2, la verdadera incidencia de este trastorno es realmente baja (1). De hecho se considera que 99% de los pacientes con LES presentan títulos mayores a 1:40 en algún momento de su enfermedad.

Tabla 1. Paraclínicos solicitados al ingreso.

Paraclínicos	Valor	Valor de referencia
Hemoglobina	4.4g/dL	12-16gr/dL
Volumen corpuscular medio	109fL	80-100fL
Hemoglobina corpuscular media	32pg	27-31pg
Ancho de distribución eritrocitaria	14%	12-15%
Plaquetas	213000/mL	150000-500000
Leucocitos	9800/mL	4500-11000cel/mL
Neutrófilos	65%	50-70%
Linfocitos	12%	20-45%
TP	12 segundos	11-13.5 segundos
TPT	24 segundos	25-35 segundos
Coombs directo	Positivo	Negativo
Bilirrubina Total	7.4mg/dL	0.4-1mg/dL
Bilirrubina Directa	1.3mg/dL	0.1-0.4mg/dL
LDH	423U/L	124-243U/L
Porcentaje de reticulocitos	22%	0.4-2.4%
Índice corregido de reticulocitos	6%	
Niveles de Vitamina B12	824pg/mL	300-850pg/mL

g: gramos, mg: miligramos, dl: decilitros, U: unidades, pg: picogramos
LDH: deshidrogenasa láctica, TP: tiempo de protrombina, TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

Una revisión reciente realizada por Colls y colaboradores fue incapaz de obtener conclusiones definitivas al respecto de esta forma de presentación de LES, pero sí lograron demostrar que la mayoría de los reportes que en el pasado se han realizado sobre pacientes con ANA negativos pueden ser explicados bien sea por el tipo de sustrato utilizado para el análisis (células de ratón, bazo, hígado o próstata de humanos) o por el inicio de terapia inmunosupresora previo a la realización la prueba (2). Encontraron 22 reportes de pacientes con verdadero LES con ANA negativos de 164 casos reportados en la literatura de 1978-2003 (Tabla 4).

Anticuerpos anti-Ro en LES

El antígeno Ro está compuesto por dos proteínas de 52 y 60 Kda cada una; la primera codificada por un gen localizado en el cromosoma 11 y la segunda es codificada por un gen localizado en el cromosoma 19. Los anticuerpos anti-Ro fueron originalmente descritos en extractos lagrimales y de saliva de pacientes con síndrome de Sjögren (3). No es sino hasta 1979 cuando se describen en pacientes con LES (4) y han sido reportados en todas las enfermedades autoinmunes.

Los anticuerpos anti-Ro en el contexto del LES se asocian con artropatía deformante no erosiva (artropatía de Jaccoud), LES de inicio tardío (LES del anciano), neumonitis inters-

Tabla 2. Paraclínicos solicitados durante la hospitalización.

Paraclínicos	Valor	Valor de referencia
Porción C3 del complemento	80 mg/dL	83-93 mg/dL
Porción C4 del complemento	5.8 mg/dL	15-57 mg/dL
ANA	Negativos	Negativo
Anticuerpos anti Ro	Positivos	Negativo
VDRL	Positivo 16 diluciones	Negativo
FTA-BS	Negativo	Negativo
Anticuerpos anticardiolipinas IgG	20.3 U/mL	Menor a 20 U/mL
Anticuerpos anticardiolipinas IgM	80 U/mL	Menor a 7 U/mL
Anticuerpos contra el VIH	Negativos	Negativos
Anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C	Negativos	Negativos
Anticuerpos contra el AgSHeB	Negativos	Negativos

mg: miligramos, dl: decilitros, VDRL: Venereal Disease Research Lab, FTA-ABS: , VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, AgSHeB: Antígeno de superficie de la Hepatitis B.

Tabla 3. Respuesta de los valores de laboratorio al tratamiento.

Paraclínicos	Día 1	Día 3	Día 7	Día 10
Hemoglobina	4.4 g/dL	8.2 g/dL	8.0 g/dL	8.3 g/dL
Bilirrubina Total	7.4 mg/dL	3.4 mg/dL	2.3 mg/dL	1.7 mg/dL
Bilirrubina Directa	1.3 mg/dL	0.8 mg/dL	0.7 mg/dL	0.5 mg/dL
LDH	423 U/L	276 U/L	203 U/L	176 U/L

LDH: deshidrogenasa láctica.

Tabla 4. Reportes con pacientes con LES y ANA negativos.

Año	n	Referencia	Anti-Ro positivo (n)	Anemia hemolítica (n)
1978	8	J Rheumatol 1978; 5: 142-7	ND	ND
1978	3	Am J Med 1978; 64: 80-6	3	1
1979	3	Clin Exp Immunol 1979; 37: 190-5	1	0
1981	1	J Pediatr 1981; 98: 578-81	ND	1
1985	5	Arthritis Rheum 1985; 28: 67-74	ND	ND
1998	1	J Rheumatol 1998; 25: 825-6	ND	ND
1999	1	Indian Pediatr 2000; 37: 540-2	ND	ND

n: número de pacientes

ND: No determinado

ticial y específicamente los anticuerpos anti-Ro de 52 Kda en el lupus neonatal. Inclusive se ha especulado acerca de la positivización de los anticuerpos anti-Ro, al igual que otros autoanticuerpos antes de la manifestación de la enfermedad. En un estudio realizado en personal militar en los Estados Unidos en quienes se tenía acceso a muestras de suero previo al diagnóstico de LES, en el 88% de los pacientes las pruebas revelaron la presencia de algún autoanticuerpo; de éstos, 47% tenían anti-Ro positivo, siendo el tercero en frecuencia y solamente superado por los ANA y los anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Estos anticuerpos se encontraron hasta 3.68 años antes del diagnóstico e inclusive 2.97 años antes del inicio de los síntomas (5).

Aunque no en todos los pacientes que se han reportado con LES y ANA negativos se encuentran anticuerpos anti-Ro, sí se han encontrado en la mayoría de ellos; en un reporte de Maddison y colaboradores donde realizaron pruebas con 66 muestras de pacientes con características clínicas de LES y un resultado inicial de ANA negativos (hecho con células de hígado de ratón), 41 presentaron anticuerpos anti-Ro (6). En la Tabla 4, sólo se determinó anti-Ro en dos de las siete series de LES con ANA negativos; en ambas, fue el único marcador serológico positivo.

Anemia hemolítica en LES

Las anormalidades hematológicas son comunes en LES, presentándose hasta en 70% de las pacientes; dentro de éstas, la anemia puede presentarse hasta en 50% de los pacientes y ésta puede ser de causa autoinmune o no autoinmune. La principal forma de anemia vista en los pacientes con LES es la anemia de enfermedad crónica, aunque en estos pacientes convergen otros tipos de anemia como la producida por déficit de hierro y la asociada a la insuficiencia renal.

En un estudio retrospectivo que buscaba evaluar las características inmunológicas de los pacientes con LES y anemia hemolítica se encontró que 2/3 partes de los pacientes presentaron la anemia hemolítica como manifestación inicial de la enfermedad y la gran mayoría (74%) cursó con anticuerpos anticardiolipinas IgG (7).

Se ha considerado como el principal causante de las diferentes citopenias en el LES el daño producido a las diferentes

células hematológicas mediado por anticuerpos por mecanismos dependientes o independientes del complemento.

En este contexto, la anemia hemolítica parecía estar sobreestimada como la única forma de anemia en estos pacientes; en parte por la presencia de una prueba de Coombs positiva, la cual puede encontrarse hasta en 65% de los pacientes con LES sin la presencia de hemólisis (8) y también puede encontrarse positiva en individuos sanos.

En la Tabla 4 sólo se menciona la presencia de anemia hemolítica en dos de las series; en los cuatro pacientes descritos, dos tenían anemia hemolítica como manifestación clínica que permitió hacer el diagnóstico de LES.

El tratamiento de la anemia hemolítica puede dirigirse a dos puntos: el primero es la reducción de la producción de anticuerpos, lo cual puede lograrse con esteroides, los cuales inducen la remisión en 60% de los pacientes a dosis de 1mg/kg de prednisona (o su equivalente) o también se pueden emplear agentes citotóxicos, como azatioprina, ciclofosfamida (esta última con algunos mejores resultados) y en casos de falla a la terapia con estos agentes se puede utilizar ciclosporina y micofenolato mofetil e inclusive existen reportes del uso de vincristina y más recientemente el uso de anticuerpos monoclonales como rituximab y, en menor grado, alemtuzumab, el cual acarrea riesgos importantes dado a su potencia inmunosupresora. El segundo punto al cual puede dirigirse el tratamiento es a la disminución en la efectividad de los anticuerpos circulantes, lo cual puede lograrse mediante la esplenectomía, pues es en el bazo donde se da la mayoría de la destrucción de glóbulos rojos mediada por fagocitos, o también se puede usar la gamma globulina intravenosa, la cual es mucho menos útil al momento de lograr la remisión y su efecto se mantiene por menor tiempo a menos que se utilicen dosis repetidas.

Por la revisión de la literatura, no puede establecerse una relación causal o de correlación entre la presencia de anti-Ro positivo y anemia hemolítica en pacientes con LES; lo que se encontró es que el anti-Ro positivo puede ser el primer o único marcador serológico en pacientes con LES y ANA negativos y que la anemia hemolítica puede ser la manifestación clínica inicial en algunos pacientes.

En el caso de la paciente reportada, se utilizaron esteroides y ciclofosfamida con buen control de la hemólisis, aunque por el valor de la hemoglobina y sintomatología de la anemia, la paciente requirió transfusión de glóbulos rojos; los indicadores de destrucción celular como la LDH mejoraron con la intervención, como se muestra en la Tabla 3.

En conclusión, se reporta el caso de una paciente en quien se realizó el diagnóstico de LES con ANA negativos, el cual se ha descrito en menos de 2%, que además presenta anticuerpos anti-Ro positivos sin ninguna de las características normalmente asociadas a estos anticuerpos y que debutó con anemia hemolítica.

Debido a la cantidad de órganos que el LES puede comprometer, además de las teorías recientes en las cuales se proponen la aparición de algunos anticuerpos antes del

desarrollo completo de la enfermedad, no se descarta que, durante el seguimiento, se positivicen los ANA.

Es necesario realizar más estudios para determinar la verdadera incidencia del LES con ANA negativos; la evidencia actual y rigurosa disponible cuestiona su existencia.

Presentación en congresos

Ninguna.

Patrocinio financiero

Recursos propios.

Declaración de conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F et al. Guidelines for the laboratory use for antibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am J Clin Pathol* 2002; **117**: 316-24.
2. Cross LS, Aslam A, Misbah SA. Antinuclear antibody-negative lupus as a distinct diagnostic entity—does it no longer exist? *QJM* 2004; **97**: 303-8.
3. Anderson JR, Gray KG, Beck JS, Kinnear WF. Precipitating autoantibodies in Sjögren's disease. *Lancet* 1961; **2**: 456-60.
4. Alspaugh MA, Maddison PJ. Resolution of the identity of certain antigen-antibody systems in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1979; **22**: 796-8.
5. Ar buckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James GA et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1526-33.
6. Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serologic findings in patients with "ANA-negative" SLE. *Medicine* 1981; **60**: 87-94.
7. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 144-8.
8. Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez JD. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol* 2008; **15**: 291-8.