

Inhibidores adquiridos de la coagulación en una paciente con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolipídicos: respuesta a rituximab

Enrique Ortiz Jiménez^a, Sergio Loera Fragoso^a y Marina Rull Gabayet^b

^aHospital General de Durango. Durango. México.

^bInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tlalpan. Distrito Federal. México.

Las manifestaciones hematológicas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) son diversas. Aunque el desarrollo de anticuerpos antifosfolipídicos se asocia con una prolongación *in vitro* de los tiempos de coagulación, las manifestaciones clínicas suelen ser trombóticas. Los anticoagulantes circulantes que aparecen en pacientes sin anomalías previas de la coagulación son consecuencia del desarrollo de autoanticuerpos contra los factores II, V, VII, VIII y IX, XI, XIII, factor de Von Willebrand u otras glucoproteínas de membrana. Todos ellos condicionan coagulopatías poco comunes, 1 caso por millón de personas por año, y que pueden comprometer seriamente la vida de los pacientes. Presentamos el caso de una mujer con LES y anticuerpos antifosfolipídicos, que presentó síndrome de Evans, como primera manifestación, y posteriormente desarrolló un síndrome hemorrágico, presumiblemente por anticuerpos contra múltiples factores de la cascada de coagulación, sin respuesta a dosis altas de esteroides e inmunosupresores, que finalmente respondió a rituximab.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico. Inhibidores adquiridos de la coagulación. Anticoagulantes circulantes. Rituximab.

Acquired Inhibitors of Coagulation in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibodies: Response to Rituximab

Hematologic signs of systemic lupus erythematosus are diverse (SLE). Although a delayed coagulation time is anti-phospholipid antibody related, thrombotic events are

the usual clinical manifestation. Spontaneous appearance of circulating anticoagulant in the absence of a previous coagulation disorder is secondary to the development of antibodies to factors II, V, VIII, IX, XI, XII, vonWillebrand, and other membrane glycoproteins, all of them uncommon causes (1 case per million persons per year) of life threatening coagulopathies. We report a case of SLE and antiphospholipid antibodies in a woman with a hemorrhagic syndrome, probably caused by multiple antibodies to coagulation factors, unresponsive to steroids and high-dose immunosuppressive therapy and a favorable response to rituximab.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Acquired coagulation inhibitors. Lupus anticoagulants. Rituximab.

Introducción

Los inhibidores adquiridos de la coagulación en pacientes sin anomalías previas de la coagulación son el resultado del desarrollo espontáneo de autoanticuerpos contra los factores de la cascada de la coagulación u otras glucoproteínas de membrana^{1,2}. Aunque aproximadamente en el 50% de los casos se desconoce la etiología, las condiciones que con frecuencia se asocian al desarrollo de inhibidores adquiridos de la coagulación son el puerperio, enfermedades autoinmunitarias, reacciones a medicamentos, neoplasias e infecciones³. Con el fin de reducir los títulos de anticuerpos antifactores de coagulación se han empleado estrategias como plasmaféresis, inmunoadsorción de inmunoglobulinas, corticosteroides e inmunosupresores, como ciclofosfamida y azatioprina⁴.

Describimos el caso de una mujer con LES y anticuerpos antifosfolipídicos, que inició con síndrome de Evans y posteriormente desarrolló un cuadro hemorrágico grave, asociado a una disminución en la actividad de múltiples factores de la cascada de coagulación, sin respuesta a infusiones de plasma, dosis altas de esteroi-

Correspondencia: Dr. E. Ortiz Jiménez.
Hospital General de Durango.

Avda. 5 de Febrero esquina con Norman Fuentes s/n, zona centro. Durango. CP 34000. México.

Correo electrónico: drortizjimenez@msn.com

Manuscrito recibido el 28-7-2006 y aceptado el 1-3-2007.

des y azatioprina, que finalmente respondió a rituximab.

Caso clínico

Mujer de 26 años de edad sin antecedentes familiares de importancia, que ingresó al Hospital General de Durango por un cuadro de afección general, fiebre, artritis, equimosis espontáneas, gingivorragias y epistaxis. En su biometría hemática se observó hemoglobina de 10,7 g/dl, leucocitos de 1.300/ μ l y trombocitos de 69.000/ μ l, con reticulocitos elevados y un incremento en las cifras de bilirrubina indirecta y lactatodeshidrogenasa (LDH), así como una prueba de Coombs positiva, anticuerpos antinucleares positivos, C3 y CH50 bajos, proteinuria, anticuerpos anticardiolipínicos positivos, tanto IgG como IgM (36 U y 54 U de GPL y MPL, respectivamente) y VDRL falso positivo. En esa ocasión se manejó con 3 pulsos de metilprednisolona de 1 g, seguidos de 1 mg/kg/día de prednisona, con una normalización en las cifras de hemoglobina y en el recuento plaquetario, así como una mejoría en la sintomatología, con excepción del síndrome hemorrágico y una prolongación persistente en los tiempos de coagulación (TPT, 47"/29") que no se corrigió con plasma. Por lo anterior se agregó azatioprina y cloroquina, sin respuesta a pesar de 4 meses de tratamiento. Una determinación de la actividad plasmática de los factores de coagulación mostró un descenso en la actividad de todos ellos. Considerando la pobre respuesta al tratamiento empleado hasta entonces, se decidió utilizar rituximab, 2 dosis de 1 g con 2 semanas de diferencia. Tres semanas después de la segunda dosis la paciente refirió una desaparición de los eventos hemorrágicos, su biometría hemática y TPT resultaron normales y una nueva determinación en la actividad de los diferentes factores de la cascada de coagulación (fig. 1), mostró una clara mejoría con normalización en la actividad de los factores de coagulación, que persiste hasta 2 meses después, junto con una mejoría clínica de otros síntomas, como el dolor articular y la fotosensibilidad.

Discusión

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por presentar anticuerpos dirigidos contra múltiples autoantígenos. Hay múltiples manifestaciones hematológicas del lupus, clásicamente se han descrito: anemia hemolítica, trombocitopenia, leucocitopenia y linfocitopenia. Por otro lado, hasta en una cuarta parte de los pacientes con lupus es posible detectar anticuerpos antifosfolípidicos, básicamente anticuerpos anticardiolipínicos, anticoagulante lúpico y anti- β 2 GP-1, aunque recientemente se ha descrito la impor-

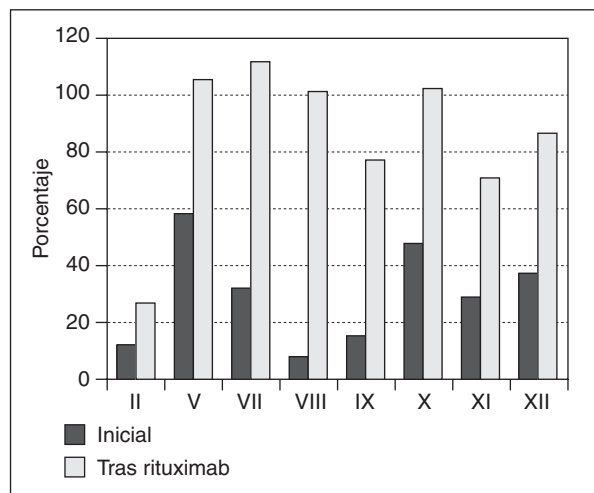


Figura 1. Actividad de los diferentes factores de coagulación antes y después del uso de rituximab. Hay una marcada disminución en el porcentaje de actividad de los diferentes factores de coagulación comparados con un control sano, que resulta más grave en los factores VIII, II y IX y que mejoran sustancialmente 3 semanas después de la aplicación de rituximab.

tancia de otros anticuerpos en la fisiopatología de este síndrome, como los anticuerpos contra fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol y anexina V, que desafortunadamente no fue posible determinar en esta paciente; sin embargo, la presencia de éstos también se ha asociado con el desarrollo de eventos trombóticos predominantemente y no hemorrágicos⁵. Las manifestaciones hemorrágicas en el lupus son poco frecuentes y se han atribuido al desarrollo de anticuerpos antiprotrombina⁶.

El caso clínico descrito resulta interesante, ya que los inhibidores adquiridos de la coagulación o anticoagulantes circulantes representan una entidad poco frecuente, de todos ellos la hemofilia adquirida A es la más común, con una incidencia de 0,2 a 1 caso por millón de personas por año y no se ha descrito la coexistencia de múltiples inhibidores de la coagulación. Aunque en este caso no fue posible confirmar la presencia de anticuerpos inhibidores, la reducción en el porcentaje de actividad de los diferentes factores con testigos normales es un indicador indirecto de su presencia. Una alternativa a ello sería una producción insuficiente o un incremento en el consumo de los factores de coagulación, como sucede en la insuficiencia hepática o en la coagulación intravascular diseminada, que fueron descartadas en esta paciente.

En lo que respecta al manejo, no existen recomendaciones de tratamiento concretas y la información actual deriva de informes de casos. Como alternativas de manejo se han utilizado plasmaféresis, inmunoadsorción de inmunoglobulinas, esteroides e inmunosupresores, alternativas que van encaminadas a disminuir los títulos de

anticuerpos y cuyos efectos secundarios más graves son consecuencia de la inmunosupresión generalizada⁷⁻⁹. La terapia anti-CD20 se ha explorado en múltiples enfermedades de origen autoinmunitario, entre ellas LEG y artritis reumatoide, y hay comunicaciones de casos de hemofilia adquirida tratados con rituximab, con buenos resultados^{10,11}.

Por lo tanto, resulta atractivo suponer que la terapia anti-CD20 plantea una alternativa de inmunosupresión más limitada y podría representar una opción de tratamiento para los pacientes con inhibidores adquiridos de la coagulación, resistentes a inmunosupresores convencionales o en quienes no es recomendable su uso.

Bibliografía

1. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Bailleres Clin Haematol.* 1996;9:331-54.
2. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5:389-404.
3. Hay CRM, Baglin TP, Collins PW, Hill FGH, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Hemophilia Center Doctors' Organization. *Br J Haematol.* 2000;111:78-90.
4. Morrison AE. Acquired hemophilia and its management. *Br J Haematol.* 1995;89:231-6.
5. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expressions in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27.
6. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2003;2:86-93.
7. Clatworthy MR, Jayne DRW. Acquired hemophilia in association with ANCA-associated vasculitis: Response to rituximab. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:680-2.
8. Lipkind HS, Kurtis JD, Powrie R, Carpenter MW. Acquired von Willebrand disease: Management of labor and delivery with intravenous dexamethasone, continuous factor concentrate and immunoglobulin infusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:2067-70.
9. Ishikawa T, Tsukamoto N, Suto M, Uchiumi H, Mitsuhashi H, Yokohama A, et al. Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Internal Medicine.* 2001;40:541-3.
10. Abdallah A, Coghlan D, Duncan E, Chunilal SD, Lloyd JV. Rituximab-induced long-term remission in patients with refractory acquired hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2589-90.
11. Anilik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:859-78.