

Original

CITOPENIAS DE CAUSA AUTOINMUNE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Dora Montiel¹, Luz María Negri²

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional de Itaugua, Paraguay

²Unidad de Hematología, Hospital Nacional de Itaugua, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

05/12/2017

Fecha de aprobación

17/12/2017

Palabras claves

Citopenia autoinmune, purpura trombocitopénica autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune

Introducción: Las citopenias autoinmunes pueden presentarse en forma aislada o ser secundarias a otras patologías, sobre todo las enfermedades sistémicas autoinmunes. Pueden preceder, presentarse al inicio o años después del debut de la enfermedad asociada.

Objetivo: Determinar las citopenias autoinmunes más frecuentes, las patologías asociadas, el tratamiento y la evolución, en un grupo de pacientes internados en un hospital de tercer nivel.

Material y método: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, de corte transversal, de registros clínicos de pacientes adultos con el diagnóstico de citopenias de origen autoinmune, del Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua, en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2017.

Resultados: Fueron estudiados 45 pacientes, con una relación M:H de 3:1, edad media 44,2 ± 16 años. Se encontraron 29/45 pacientes con Púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), 12/45 casos de Anemia hemolítica autoinmune (AHA), 2 pacientes con Neutropenia y 2 casos con Pancitopenia. La patología asociada más frecuente correspondió al lupus eritematoso sistémico (LES): 12 pacientes (7 con PTA, 5 con AHA). Los medicamentos más utilizados fueron corticoides e IGIV, y en menor proporción el Rituximab. La esplenectomía se realizó en solo un caso por PTA con recaída.

Conclusión: La citopenia autoinmune más frecuente encontrada en este grupo de pacientes fue la PTA, seguido de la anemia hemolítica autoinmune. La mayoría de los casos respondió a tratamiento con corticoides. Es importante reconocerlas para optimizar el tratamiento y el seguimiento.

ABSTRACT

CYTOPENIAS OF AUTOIMMUNE CAUSE IN A THIRD LEVEL HOSPITAL.

Keywords

Autoimmune cytopenia, autoimmune thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia

Introduction: Autoimmune cytopenias can occur in isolation or secondary to other pathologies, especially autoimmune systemic diseases. They can precede, present at the beginning or years after the debut of the associated disease.

Objective: To determine the most frequent autoimmune cytopenias, the associated pathologies, the treatment and the evolution, in a group of patients from a third level hospital.

Material and method: Retrospective, observational and descriptive study, of cross section, of clinical records of adult patients with the diagnosis of cytopenias of autoimmune origin, of the Department of Internal Medicine of the National Hospital of Itaugua, in the period between January 2012 and December 2017.

Results: 45 patients were studied, with a M:H ratio of 3:1, mean age 44.2 ± 16 years. We found 29/45 patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP), 12/45 cases of autoimmune hemolytic anemia (AHA), 2 patients with neutropenia and 2 cases with pancytopenia. The most frequent associated pathology corresponded to systemic lupus erythematosus (SLE): 12 patients (7 with ITP, 5 with AHA). The most commonly used medications were corticoids and IVIG, and to a lesser extent, Rituximab. Splenectomy was performed in only one case by relapsed ITP.

Conclusion: The most frequent autoimmune cytopenia found in this group of patients was ITP, followed by autoimmune hemolytic anemia. The majority of cases responded to treatment with corticosteroids. It is important to recognize them to optimize treatment and follow-up.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
dradoramontiel@hotmail.com
(D. Montiel)

INTRODUCCIÓN

Las citopenias hematológicas autoinmunes pueden cursar aisladas o asociadas a otras patologías, como los procesos linfoproliferativos, infecciones virales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B, C, infección por el *Helicobacter pylori*, y sobre todo pueden estar relacionadas con patologías autoinmunes, en especial el lupus eritematoso sistémico (LES), y menos frecuentemente con otras patologías autoinmunes¹⁻³.

En ciertos pacientes, las citopenias puede preceder en años antes de que la enfermedad sea clínicamente evidente, o bien pueden presentarse como forma de debut de la enfermedad o más raramente en el curso de la evolución de la misma. Son potencialmente graves y requieren de un manejo multidisciplinario⁴⁻⁶. Las alteraciones hematológicas son frecuentes en el LES, observándose hasta en un 70% de los pacientes⁷⁻⁸.

El objetivo de este estudio es identificar las principales causas de citopenias autoinmunes, su evolución y tratamiento, en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, de corte transversal, de registros clínicos de pacientes adultos con el diagnóstico de citopenias de origen autoinmune.

Obtención de datos: se revisaron expedientes clínicos correspondientes al período enero-2012 a diciembre-2017, considerando los casos de adultos con citopenias autoinmunes, tratados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, lugar de origen, antecedentes, cuadro clínico (signos y síntomas

hematológicos, patologías asociadas, las modalidades de tratamiento (uso de esteroides, concentrados plaquetarios, uso de corticoides, inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV), inmunosupresores, agentes biológicos, esplenectomía), y el porcentaje de recaídas en pacientes que recibieron diferentes tipos de tratamiento. El paciente fue considerado de tener una citopenia autoinmune primaria si no presentaba ninguna patología subyacente, secundaria si cursaba con una enfermedad asociada.

Análisis estadístico: Para el análisis de los datos se utilizó el software Epi-Info v7. Las variables categóricas fueron informadas como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentan como medias.

RESULTADOS

Se encontraron 45 pacientes con diagnóstico de citopenias autoinmunes, de un total de 5.638 pacientes (0,79%) con patologías hematológicas, vistos durante el período de estudio. La edad media fue de $44,2 \pm 16$, con predominio del sexo femenino, H/M:29/45. Tenían el diagnóstico de púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) 29 pacientes, anemia hemolítica autoinmune (AHA) 12, Pancitopenia 2, neutropenia 2 (Tabla 1).

De los 29/45 pacientes con trombocitopenia, presentaron PTA primaria 22/29 y secundaria 7/29. El LES fue observado como enfermedad asociada en los 7 casos. En la presentación clínica, predominaron las hemorragias en piel (i.e. petequias) en el 100% de los casos, sangrados por mucosas en narinas en 39.4% y boca en 13.7%. La esplenomegalia se presentó en una minoría de pacientes (4/29).

El diagnóstico de trombocitopenia se estableció

Tabla 1 Principales características de citopenias autoinmunes observadas (n= 45).

Citopenias	n	Mujer/ Varon	Primaria	Secundaria	Enfermedad Asociada	Edad Promedio	Esplenome- galia	Plaquetas Promedio	Hb Promedio	Test COOMBS directo (+)
PTA*	29	24/5	22	7	LES	40,7	4	91.944	normal	0
AHA**	12	5/7	6	5	LES	46,3	3	normal	7,8	12
Pancitopenia	2	2/0	0	2	LES	41	0	normal	8,9	0
Neutropenia	2	1/1	0	2	AR- Esclerodermia	67,5	0	normal	normal	0

*PTA purpura trombocitopénica autoinmune **Anemia hemolítica autoinmune

Tabla 2 Tratamiento realizado en pacientes con citopenia autoinmune. N:45.

Citopenia	Prednisona Oral	Pulsos de Metil- prednisolona	Inmunosu- presores	Inmunoglobulina	Agentes Biológicos (Rituximab)	Esplenectomia
PTA*	29/29	8/29	8/29 (Azatioprina) 1/29 (Ciclosporina) 1/29 (Vincristina)	5/29	3/29	1/29
AHA**	12/12	5/12	1/12 (Mecfenolato)	-	-	-
Pancitopenia	2/2	-	-	-	-	-
Neutropenia	1/2	-	-	-	-	-

*PTA purpura trombocitopénica autoinmune **Anemia hemolítica autoinmune

por el cuadro clínico aunado al recuento bajo de plaquetas. El frotis de sangre periférica mostró plaquetas grandes con morfología normal en todos los casos. En todos estos pacientes, se realizó punción aspirado de médula ósea, con resultado de médula ósea hiperplásica en el 100% de los casos. Todas las serologías: VIH, hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus (CMV), herpes, toxoplasmosis, anticuerpos anti fosfolípidos, fueron realizadas resultando negativas, además de gammopatías que fueron descartadas.

Todos los pacientes con PTA recibieron corticoides desde su ingreso al hospital, prednisona 1mg/kg/p/día; además de utilizarse pulsos de metilprednisolona en 8/29 pacientes, mientras 5/29 pacientes recibieron IgIV. Un solo paciente fue sometido a esplenectomía por recaída, después de la reducción gradual de corticoides y a la falta de respuesta a inmunosupresores. Tres pacientes resistentes al tratamiento con corticoides, fueron tratados con rituximab, un anticuerpo monoclonal contra el CD20, con buena respuesta. Una paciente resistente al tratamiento con corticoides, fue tratada con ciclosporina, con mejoría parcial, por lo que se indicó vincristina, con buena respuesta. Ningún paciente presentó signos de hemorragia intracraneana y no se registró ningún óbito.

Presentaron anemia hemolítica autoinmune 12/45 pacientes, el diagnóstico fue hecho por el cuadro clínico: un síndrome anémico asociado a ictericia, los hallazgos de laboratorio (aumento de la lactato des-

hidrogenasa (LDH) y la bilirrubina indirecta, la reticulocitosis y el consumo de haptoglobina). En la orina se detectó urobilinógeno, la demostración del origen autoinmune de la anemia se hizo con el test de Coombs directo que fue positivo en todos los casos. En el frotis de sangre periférica se observó policromasia correspondiente a la reticulocitosis. La enfermedad asociada fue el LES en 5/12 casos. Con relación al tratamiento, 7/12 pacientes fueron tratados con prednisona vía oral 1mg/kg/p/día, 5/12 con LES recibieron pulsos de metilprednisolona, 1g/día/ por 3 días, seguidos de prednisona oral 1mg/kg/p/día. Todos los pacientes presentaron una buena respuesta al tratamiento con corticoides. No se realizó esplenectomía en ningún paciente. No se registró ningún deceso.

La neutropenia fue observada en dos pacientes, una con artritis reumatoide y otra con esclerodermia sistémica. En ambos pacientes, la médula ósea era hiperplásica. Ambos pacientes recibieron el tratamiento de su patología de base. La neutropenia requirió tratamiento con prednisona en un paciente. Ver Tabla 2

DISCUSIÓN

La citopenia autoinmune más frecuente observada fue la purpura trombocitopénica autoinmune, seguida por la anemia hemolítica autoinmune.

La PTA puede ocurrir aisladamente (primaria) o en asociación con otros trastornos (secundaria). La PTA primaria se define como el recuento de plaquetas menor a 100.000/mL en ausencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia. En especial, la secundaria se asocia a enfermedades autoinmunes, infecciones virales: virus del VIH, hepatitis B, hepatitis C, CMV, herpes, y toxoplasmosis, las que fueron descartadas en nuestro estudio^{3-4,9}.

En este trabajo, 22/29 pacientes presentaron PTA primaria, se ha reportado por diferentes autores que la forma primaria es la citopenia más frecuente, lo cual coincide con nuestros hallazgos⁶⁻⁹. Los 7 casos restantes estuvieron asociados al LES. Esta asociación puede verse en un 15% de los casos, pudiendo constituir durante años la única manifestación de la enfermedad⁷⁻⁸. La trombocitopenia es infrecuente en el resto de las enfermedades autoinmunes. La destrucción periférica aumentada de plaquetas y la presencia de anticuerpos anti plaquetarios, son los mecanismos patogénicos más probables de la trombocitopenia en el LES. La presencia de anticuerpos antifosfolípidicos en algunos pacientes juega un cierto papel^{3,7}. Los anticuerpos contra la trombopoyetina, el receptor de la trombopoyetina c-MPL y CD40L se han encontrado en algunos pacientes con trombocitopenia secundaria al LES^{5,6}. Ciertos pacientes pueden cursar con niveles bajos de complemento y son indicadores de recaídas, por lo que el control del complemento sería útil en el seguimiento de estos pacientes. La trombocitopenia es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con LES⁷⁻⁸. En nuestro estudio, 5 pacientes presentaron PTA como forma de debut del LES, otros dos pacientes presentaron PTA durante la evolución de la enfermedad.

Por lo general, se sospecha una PTA cuando se observa trombocitopenia aislada sin anomalías adicionales, excepto la anemia en el contexto de una hemorragia. En esta serie, en los 29 pacientes con PTA, se realizó aspirado de médula, en todos ellos se constató una médula hiper celular, este hallazgo es característico de la PTA⁶. Si los pacientes presentan una PTA típica, generalmente no se requiere un examen de médula ósea para diagnosticar la PTA. Sin embargo, si hay anomalías en el hemograma o en el frotis de sangre periférica que indiquen otras patologías, está indicado el estudio de médula ósea. El examen de médula ósea también puede ser necesario en pacientes mayores de 60 años, que no muestran una respuesta adecuada al tratamiento de primera línea, o en pacientes que son candidatos para la esplenectomía. El examen de médula ósea también está indicado antes de la administración de agonistas del receptor de trom-

bopoyetina, para garantizar que la médula ósea sea normal⁷.

Se recomiendan pruebas serológicas adicionales para el virus de la hepatitis B, el VHC y el VIH en todos los pacientes adultos con PTA, porque estas infecciones pueden estar asociadas y el tratamiento depende del tratamiento de la afección subyacente. El efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con PTA es mayor en los países con una alta prevalencia de infección por este germen. La detección de infección por *Helicobacter pylori* utilizando una prueba rápida de ureasa, prueba de aliento con urea o el antígeno en heces debe considerarse en el estudio de pacientes adultos con PTA⁶.

En general, los pacientes con recuentos de plaquetas persistentes superiores a 20.000/L, y sin sangrados, se pueden observar sin tratamiento. Muchos adultos con trombocitopenia leve y asintomática parecen tener un curso benigno sin tratamiento⁶. El tratamiento debe iniciarse en pacientes que tienen recuentos de plaquetas persistentemente menores de 10.000, los pacientes sintomáticos que tienen síntomas de sangrado activo, anemia inducida por sangrado y mala calidad de vida⁸. El tratamiento de primera línea en pacientes adultos con PTA incluye corticoides y la inmunoglobulina intravenosa (IgIV). La asociación de rituximab a una dosis alta de dexametasona como terapia de primera línea en pacientes adultos con PTA, mejoró la respuesta (63% vs. 36%, $p=0.004$). Sin embargo, la alta tasa de violaciones del protocolo, abandonos, presentaciones poco claras con respecto a la duración del tratamiento con corticosteroides y el aumento de la tasa de complicaciones limitan su recomendación⁶⁻⁷. La IgIV o la anti-D deben considerarse en casos de hemorragia potencialmente mortal o antes de la cirugía, debido a la tasa de respuesta inicial relativamente rápida y alta. La contraindicación a los corticosteroides es también una indicación de Ig IV y anti-D. El uso concurrente de IgIV y corticosteroides podría considerarse para situaciones de emergencia con recuentos de plaquetas extremadamente bajos ($<5 \times 10^9 / L$) o ante una hemorragia severa. En caso de que se elija anti-D como terapia de primera línea, se debe considerar cuidadosamente el riesgo de hemólisis grave y coagulación intravascular diseminada⁵⁻⁶.

En nuestro estudio, el tratamiento de los pacientes con PTA, se inició con prednisona vía oral 1mgKg/p/día para disminuirlo en un término de cuatro semanas. Con relación al uso de inmunoglobulina, ésta se administró en 5 pacientes, con cifras de plaquetas inferiores a 10.0000 y evidencia de sangrado activo. También se utilizó pulsos de metilprednisona con trombocitopenia

severa, menor a 10.000 plaquetas y evidencia de sangrado activo, en 8 casos, observándose una elevación plaquetaria sostenida posterior a los pulsos, seguido de prednisona vía oral. La esplenectomía se realizó en un solo paciente con recaída. Por otro parte, se realizó la transfusión de concentrados plaquetarios en toda PTA con menos de 10 000 plaquetas/mm con evidencia de sangrado activo. La respuesta a los corticoides fue completa en la mayoría de los pacientes, solo 7 pacientes requirieron tratamiento de segunda línea por la respuesta parcial a los corticoides. La azatioprina 2mg/kg/p/día, se utilizó en 6 pacientes, con buena respuesta, y solo en un caso se indicó ciclosporina por falta de respuesta con azatioprina, este mismo paciente fue posteriormente tratado con vincristina con mejoría del recuento de plaquetas. El Rituximab se utilizó en tres pacientes con buena respuesta.

Durante décadas, la esplenectomía quirúrgica fue el tratamiento de elección; sin embargo, datos recientes sugieren que menos del 30% de los pacientes con PTA se someten a esplenectomía. A pesar de las tasas de respuesta a largo plazo del 60-70%, el riesgo de infección aumentó de 5 a 30 veces en los primeros 90 días y de 1 a 3 veces mayor riesgo de infección bacteriana invasiva y sepsis durante toda la vida, el riesgo de trombosis (> 30 veces en comparación con la población general), así como reportes de hipertensión pulmonar y complicaciones postoperatorias inmediatas, pueden haber contribuido a la disminución de las tasas de esplenectomía. Por lo tanto, se recomienda retrasar la esplenectomía durante al menos 6 meses a un año después del diagnóstico⁶.

Estudios previos han demostrado la eficacia de rituximab como una opción alternativa a la esplenectomía en pacientes que han fracasado después del tratamiento de primera línea. Sin embargo, el rituximab no mostró una tasa comparable de respuesta a largo plazo a la esplenectomía con tasas de respuesta sostenida de menos del 20% a los 5 años. Además, no hubo diferencias en las tasas de respuesta completa cuando se compararon la dosis estándar de rituximab y placebo. Muchos pacientes, que inicialmente respondieron al rituximab, pueden responder a dosis posteriores; sin embargo, la seguridad y eficacia de la dosificación repetida de rituximab no se ha evaluado⁶⁻⁹.

Los agonistas de los receptores de TPO-RA como el romiplostim y el eltrombopag, que procuran mejorar la producción plaquetaria, son fármacos nuevos que se consideran más efectivos. El eltrombopag es un agonista de pequeño peso molecular del receptor de trombopoyetina, que se administra por vía oral y da

como resultado un aumento significativo en el recuento de plaquetas en pacientes con PTA, así como en individuos sanos. Romiplostim, por el contrario, es un polipéptido recombinante que se une y activa el receptor de trombopoyetina a pesar de no tener homología de aminoácidos, y aumenta el recuento de plaquetas en pacientes con PTA crónica, así como en individuos sanos, pero no se ha asociado con la inducción de anticuerpos anti-trombopoyetina. Los TPO-RA se recomiendan solo si los pacientes corren el riesgo de sangrado y recaen después de la esplenectomía o si tienen una condición médica no apta para la esplenectomía y han fallado al menos a otro tratamiento (grado 1B)⁵.

La segunda citopenia autoinmune más frecuente fue la anemia hemolítica autoinmune, observada en 12/45 casos, de los cuales 5 pacientes se presentaron con asociación al LES y 7 de manera aislada. El diagnóstico fue establecido por el cuadro clínico de anemia, ictericia, y por los hallazgos de laboratorio (anemia, reticulocitos aumentados, LDH aumentada, bilirrubina indirecta aumentada, haptoglobina descendida), donde el test de Coombs directo fue positivo en todos los casos.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) se origina por la producción de auto anticuerpos eritrocitarios que provocan la destrucción de los eritrocitos. Se clasifican en calientes y frías, de acuerdo con la temperatura óptima de reacción de los autoanticuerpos, en primarias cuando no están relacionadas a una enfermedad y secundarias cuando se asocian con otras patologías^{3,9}. La AHA por anticuerpos calientes, es la forma más frecuente (80%), con una incidencia de 1/75.000-80.000 y un predominio del sexo femenino. Se da en todas las edades, con mayor frecuencia a partir de los 40 años y con un pico en la séptima década de la vida. La etiología no es conocida en el 50% de los casos (idiopática o primaria). El resto son secundarias, fundamentalmente a síndromes linfoproliferativos (25%), pero también a tumores sólidos, enfermedades autoinmunes o fármacos. La anemia hemolítica, se observa en el 9 al 22% de pacientes lúpicos. Puede preceder incluso años a otros síntomas del LES. La recurrencia de episodios de crisis hemolíticas severas es rara. El test de Coombs directo puede ocurrir sin hemólisis⁹.

Existe un consenso general de que los corticosteroides representan el tratamiento de primera línea en la AHA con anticuerpos calientes. Es necesario recordar que los pacientes de AHA en tratamiento con corticoides en forma prolongada, deben recibir bifosfonatos, vitamina D, calcio, y ácido fólico. Se espera que el tra-

tamiento de primera línea con corticosteroides proporciona una respuesta entre el 70-85% de los casos; sin embargo, solamente 1 de 3 casos sigue en remisión a largo plazo una vez que se suspende el fármaco, un 50% adicional requiere dosis de mantenimiento, y aproximadamente el 20 al 30% necesitan terapias de segunda línea adicionales. No se sabe cuántos pacientes adultos se curan sólo con esteroides, pero se estima que esto ocurre en menos del 20% de los pacientes¹⁰⁻¹².

Los pacientes que no responden a los corticoides deben ser reevaluados para descartar una enfermedad subyacente, pues puede estar asociado a tumores malignos, colitis ulcerosa, teratoma ovárico benigno, o con autoanticuerpos calientes de tipo IgM que a menudo no responden a los corticoides¹³⁻¹⁴. También se pueden emplear agentes citotóxicos, como azatioprina, ciclofosfamida y en casos de falla al tratamiento con estos fármacos, se pueden utilizar ciclosporina y micofenolato mofetil, e inclusive existen reportes de tratamiento con vincristina y más recientemente el uso de anticuerpos monoclonales como rituximab y, en menor grado, alemtuzumab¹⁰⁻¹². Sin embargo, el efecto beneficioso del rituximab en monoterapia no se ha confirmado. El efecto imprevisible del tratamiento y las tasas bajas de remisión del 20% a los 5 años puede ser otro obstáculo para la indicación amplia del rituximab en monoterapia¹⁴⁻¹⁵. Sin embargo, el rituximab se ha recomendado como tratamiento de primera línea en pacientes con AHA por anticuerpos fríos, proporcionando tasas de respuesta del 60% con una media de duración de un año⁹. En nuestra serie, no hubo pacientes con AHA por anticuerpos fríos.

La esplenectomía ha sido convencionalmente un tratamiento de segunda línea. Parece ser eficaz por varios mecanismos no bien descritos. Está indicado en aquellos pacientes que no responden a los corticoides o que son intolerantes a ellos, aquellos que requieren una dosis de mantenimiento de prednisona mayor de 10 mg o bien pacientes con múltiples recaídas. La esplenectomía supone un aumento del riesgo de infecciones por gérmenes encapsulados, principalmente los 2 primeros años. Por eso se recomienda vacunar frente a neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* (preferiblemente antes de 2 semanas precirugía) y cubrir de forma inmediata cualquier episodio febril⁹. En nuestro estudio en ningún paciente fue necesario una esplenectomía.

En nuestra serie, todos los pacientes con anemia hemolítica recibieron prednisona 1mg/Kg/p/día, por 4 semanas seguidos de un descenso gradual hasta llegar a 5 mg/día. Bolos de metilprednisolona recibieron

5/11 pacientes, y éstos se encontraban muy sintomáticos, con anemia aguda severa. No se registraron recaídas con el descenso gradual de prednisona.

El Rituximab constituye un tratamiento eficaz, clásicamente usado como segunda línea en pacientes no candidatos a esplenectomía, pero que actualmente se considera como alternativa a la misma, por los escasos efectos secundarios y la sencilla pauta de administración. En nuestro estudio tres pacientes que no respondieron a los corticoides, recibieron rituximab como alternativa a la esplenectomía con buena respuesta¹⁴. Antes de la introducción del rituximab en el tratamiento de la AHA, la azatioprina (100-150mg/día), ciclofosfamida (100mg/día) fueron con frecuencia usados como tratamiento de segunda línea, con aparente buena respuesta (40.60% de los casos), pero estudios posteriores demostraron que la respuesta se obtiene solo en un tercio de los pacientes¹². En nuestro trabajo, 2 pacientes con AHA, recibieron inmunosupresores, micofenolato mofetil y azatioprina, ambas pacientes con LES. La IgIV, ha sido frecuentemente administrada sola o en combinación con corticoides en pacientes con AHA. Se recomienda actualmente en casos con riesgo vital.

La pancitopenia fue observada en dos pacientes, ambas portadoras de LES. La punción de médula ósea reveló una médula hiper celular, lo cual sugiere que la destrucción de las células era periférica, con buena respuesta con prednisona 1mg/kg/p/día por 4 semanas y luego con un descenso gradual hasta llegar a 5 mg/día, sin recaída de la pancitopenia. En el LES, puede presentarse pancitopenia, donde el ataque inmunológico de las células sanguíneas suele no limitarse a la periferia, pudiendo también tener como blanco a los precursores hematopoyéticos en la médula ósea. Otras enfermedades autoinmunes también pueden presentar pancitopenia, en orden de frecuencia: síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y polimialgia reumática¹³⁻¹⁶.

La neutropenia fue observada en dos pacientes, en una mujer de 77 años, con Factor reumatoide y anticuerpo anti citrulinado cíclico (anti-CCP) positivo, sin ninguna clínica, el estudio de la médula ósea demostró médula hiper celular, y todas las causas secundarias de neutropenia fueron descartadas. Fue tratada con prednisona 1mg/kg/p/día con recuperación completa de la neutropenia. El segundo paciente fue un varón de 58 años con esclerodermia, también en este paciente se descartaron todas las causas de neutropenia. La médula ósea era hiper celular. No requirió tratamiento. Hay pocos datos publicados en la literatura sobre

neutropenia asociada a la escleroderma. En nuestro estudio, se presume una destrucción periférica de los neutrófilos, secundaria a anticuerpos circulantes anti neutrófilos, similar a lo que ocurre en el LES¹⁶⁻²⁰, que no pudimos realizar su pesquisa en ningún caso.

Las limitaciones del presente estudio son: 1- estudio retrospectivo con un corto periodo de estudio, 2- obtención de los datos a partir de expedientes, a veces incompletos, y 3- el enfoque transversal del mismo. No obstante, es un estudio nacional que informa sobre las principales citopenias autoinmunes, su relación con otras enfermedades sistémicas y su tratamiento, debiendo realizarse posteriores estudios multicéntricos comparativos a fin de obtener mayores datos al respecto, en nuestra población.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J.* 2013;7:87-95.
2. García Tello A., Villegas Martínez A., González Fernández A. F.. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna (Madrid) [Internet].* 2002 Oct;19(10):53-7.
3. Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:306-12.
4. Neuter C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
5. Jang JH, Kim JY, Mun YC, Bang SM, Lim YJ, Shin DY, et al. Management of immune thrombocytopenia: Korean expert's recommendation in 2017. *Blood Res* 2017;52(4):254-63.
6. Neuner CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: can we change outcomes? *Blood Adv.* 2017;1(24):2295-301.
7. 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):784-91.
8. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2243-54.
9. Montes Gaisán C, González Mesones B, Battle A, Insunza A. Anemias hemolíticas adquiridas. *Medicine.* 2012; 11(20):1212-9.
10. Park SH. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: classic approach and recent advances. *Blood Res.* 2016;51(2):69-71.
11. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014; 99(10):1547-54.
12. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831- 8.
13. Builes CE, Durango IC, Velásquez CJ. Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antinucleares negativos y anemia hemolítica. *Acta Med Colomb* 2010;35(4):179-82.
14. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. *Current Concepts. Ann Intern Med.* 1977;86(2):220-9.
15. Koduri PR, Parvez M, Kaza S, Vanajakshi S. Autoimmune Myelofibrosis in Systemic Lupus Erythematosus Report of Two Cases and Review of the Literature. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016;32(3):368-73.
16. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, Scofield RH. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015; 2(1):e000078.
17. Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, Irvine AE, Kennedy RJ, Bell AL. Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia. *Ann Rheum Dis* 1999;58(5):309-14.
18. Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2006;45(8):994-8.
19. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):208-14.
20. Cansu DU, Teke HU, Korkmaz C. A rare cause of cytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus: Autoimmune myelofibrosis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):76-8.