

Anticoagulante lúpico: análisis clínico y de laboratorio de 45 pacientes

Francisco Cuéllar, Gloria María Vásquez, Leonor Alvarez,
Luz Marina Maya, Magda Lucía Murillo, María Cecilia Mondragón

El anticoagulante lúpico (ACL) es un anticuerpo antifosfolipídico que prolonga las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).

El objetivo del presente estudio es informar la experiencia clínica y de laboratorio con 45 pacientes portadores de esta anomalía que clásicamente se manifiesta por trombosis, abortos a repetición y trombocitopenia.

Los 45 pacientes se estudiaron en un período de 67 meses y representan el 1.7% de todos los pacientes evaluados hemostáticamente en este tiempo. Cuarenta por ciento de los casos de ACL se presentó en pacientes con lupus eritematoso sistémico (L.E.S.); 25% en pacientes con neoplasia hematológica y 35% restante en pacientes con enfermedades benignas. Hubo 15 episodios de trombosis en 13 pacientes (28.8% de la muestra), ocho de estos tenían L.E.S. (44.4%). Dos pacientes con L.E.S. dieron historia de abortos a repetición (4.5%) y cuatro casos presentaron fenómenos hemorragíparos (9%). El estudio sugiere como grupo de riesgo elevado para trombosis a los pacientes con L.E.S. y V.D.R.L. falso positivo.

INTRODUCCION

El anticoagulante lúpico (ACL) es un anticuerpo tipo IgG y/o IgM, adquirido espontáneamente,

que tiene especificidad inmunológica contra los epítopes de los fosfolípidos amónicos. Actúa bloqueando la unión de los factores dependientes de vitamina K a las superficies fosfolipídicas de la tromboplastina por medio del calcio; presenta además reacción cruzada con el ADN y la cardiolipina (1-3).

El ACL no se manifiesta exclusivamente en pacientes con L.E.S. (4,5), también ha sido reportado en pacientes con enfermedades autoinmunes (6), infecciones (particularmente en pacientes infectados con el VIH y neumonía por *P.Carinii* (7, 8), enfermedades linfoproliferativas (9), después de la ingestión de ciertas drogas (clorpromazina, hidralacina, procainamida, quinidina) (10, 11) y también en algunas personas aparentemente sanas (12).

Clínicamente se manifiesta con eventos tromboembólicos paradójicos (5, 6, 11, 12), abortos a repetición (12-14) y trombocitopenia (6, 12, 15). Recientemente el ACL se ha enfocado como parte de la condición denominada el síndrome antifosfolípido (12, 16, 17).

El objetivo del presente estudio es informar nuestra experiencia con 45 pacientes que llenaron los criterios aceptados (18) para el diagnóstico de ACL y que utiliza como prueba de selección al TTPa prolongado que no corrige al agregarle plasma normal.

MATERIAL Y METODOS

Entre el 1-09-82 y el 31-03-88 se realizaron 2.584 estudios de coagulación en la Sección de Hematología del Hospital Universitario San Vicente de Paul según técnicas previamente publicadas (19, 20) y que en resumen consisten en el re-

Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi: Jefe Sección Hematología; Dra. Gloria María Vásquez Duque: Residente III; Lic. Leonor Alvarez Peláez: Profesora Hematología; Lic. Luz Marina Maya Mejía: Profesora Hematología; Lic. Magda Lucía Murillo Gil: Profesora Hematología; Lic. María Cecilia Mondragón Arismendi: Bacterióloga Sección Hematología; Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Solicitud de separatas al Dr. Cuéllar.

cuento de plaquetas, tiempo de sangría, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), tiempo de trombina (TT), en sus basales, diluciones con solución salina y correcciones con plasma normal; dosificación de fibrinógeno e investigación de inhibidores de los factores de la vía intrínseca y en los casos dudosos dosificación de dichos factores; estos resultados siempre fueron normales y/o negativos. Cuarenta y cinco pacientes, 1.7% del total estudiado, tuvieron un TTPa anormalmente prolongado, que se comportaba de acuerdo con los criterios internacionalmente aceptados para el diagnóstico de ACL: 1- TTPa prolongado; 2- TTPa de la mezcla 1:1 paciente: control mayor en cinco segundos que el control del día; 3- actividad normal de los factores de coagulación medidos según el método de una etapa (18, 19). Los resultados de los estudios de coagulación se expresan como la relación paciente/control. Desde el punto de vista clínico los 45 pacientes se dividieron en tres categorías: L.E.S. aquellos que llenaron los criterios de la A.R.A.; neoplasia hematológica confirmada por estudio de tejido y, por último un grupo de pacientes sin enfermedad de base aparente, que presentaron el ACL como hallazgo asociado a su evaluación por trombosis o sangrado.

Se utilizó como método estadístico para el análisis de los resultados la prueba de diferencia de proporciones.

RESULTADOS

Manifestaciones clínicas: dieciocho pacientes tenían (Tabla 1) L.E.S. (40%); 11, (25%) neoplasia hematológica: dos linfoma no-Hodgkin, cuatro enfermedad de Hodgkin, dos leucemia mieloi-de crónica, dos mieloma múltiple y uno leucemia mielomonocítica aguda; 16 pacientes (35%) no presentaron L.E.S. o neoplasia de base: tres clasificados como hipercoagulabilidad primaria, dos con ACL asociado a úlceras crónicas maleolares, dos tenían diagnóstico de esplenomegalia tropical y con un caso de la siguientes entidades: policitemia secundaria a tabaquismo, hemoglobinuria paroxística nocturna, hiperplasia linfoidea, histiocitosis reactiva, endometriosis, hemorragia vitrea,

Tabla 1. Características de los 45 pacientes con ACL (%).

1. No. Casos:	P	
L.E.S.:	18	(40)*
Neoplasia:	11	(25)
NS		
Otras:	16	(35)
2. Edad y sexo (H/M):		
L.E.S.:	26.8 años (R:13-45), 2/16	
Neoplasia:	38.0 años (R:13-66), 8/3	
Otras:	28.0 años (R:8-53), 8/8	
3. Trombosis:		
L.E.S.:	8 (18.2) NS	
Otras:	5 (11.4)	
4. Abortos:		
L.E.S.	2	(4.5)
5. Sangrado:		
L.E.S.:	1 (2.3)	NS
Otras:	3 (7.0)	
6. Hiper gammaglobulinemia:		
L.E.S.:	9/11	(82)
Neoplasia:	8/10	(80)
NS		
Otras:	7/9	(78)
7. Trombocitopenia <100.000 mm ³ :		
L.E.S.:	6/18 (33)	
Neoplasia:	0	NS
Otras:	1/12	(8.3)
8. RTTPa ¹ (vn: menor o igual a 1.0):		
L.E.S.:	1.50 (R:1.10 - 2.0)	
Neoplasia:	1.25 (R:1.20 - 1.40)	
² Otras:	1.35 (R:1.10 - 2.30)	
9. RPT ² (vn: menor o igual a 1.10):		
L.E.S.:	1.03 (R:0.90 - 1.40)	
Neoplasia:	1.06 (R:0.84 - 1.70)	
Otras:	1.0 (R:0.90 - 1.10)	
10. RTT ³ (vn: menor o igual a 1.0):		
L.E.S.:	0.98 (R:0.90 - 1.10)	
Neoplasia:	1.26 (R:0.70 - 2.20)	
Otras:	1.00 (R:0.70 - 1.65)	
* Una paciente presentó L.E.S. y linfoma no-Hodgkin.		
1 = RTTPa, Relación TTPa Paciente/TTPa Control.		
2 = RTP, Relación TP Paciente/TP Control.		
3 = RTT, Relación TT Paciente/TT Control.		

gingivorragias y dos casos con metrorragias. Estos estos últimos cuatro pacientes presentaron hemorragias asociadas al ACL (9%) y en uno de los casos de metrorragias, se detectó como defecto hemostático asociado trombocitopenia de 50.000.

En 13 pacientes (28.9%) se detectaron 15 episodios de trombosis (Tabla 2), diez de tipo venoso y cinco de tipo arterial, tres de las cuales se mani-

Tabla 2. Trombosis, abortos y sangrado en pacientes con ACL.

Trombosis (1) (28.8%)		Abortos (4.5%)	Sangrado (9%)
Sitio	No Casos	Ptes con L.E.S.: 2	Trombocitopenia 1 + L.E.S.
- Venoso:	10		
MiS	6		¿Causa?: 3
TEP (2)	3		Metrorragia 1
SVCi (3)	1		Hemor. vitrea 1
- Arterial:	5		Gingivorragia 1
S.N.C.	1		
Iliofemoral	1		
Úlceras MiS	3 (1 Pte. con L.E.S.)		

1= 15 episodios de trombosis en 13 pacientes, 8 (61.5%) tenían L.E.S.
2= Tromboembolismo pulmonar.
3= Síndrome de vena cava inferior.

festaron como úlceras maleolares; sólo hubo un caso de trombosis del S.N.C. asociado a policitemia secundaria, como segundo factor de riesgo. En el lado venoso, además de las ya conocidas trombosis se resalta un caso de síndrome de vena cava inferior, no explicable por neoplasia. De los 13 pacientes con manifestaciones tromboticas, ocho (61.5%) tenían L.E.S. No hubo trombosis en los pacientes con neoplasia (Tabla 3).

Sólo se encontraron dos pacientes con ACL, L.E.S. e historia de abortos a repetición. Se hace notar que el presente estudio no incluyó pacientes obstétricas, o pacientes que ingirieran drogas relacionadas con la aparición de ACL o pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Hallazgos hemostáticos: se documentó trombocitopenia en siete de 41 pacientes (17%). Los niveles de fibrinógeno fueron normales en todos los pacientes, sin embargo, el TT estuvo prolongado en 14% de los casos por efecto de la hipergammaglobulinemia detectada en 80% de los casos (Tablas 1 y 2).

El TTPa fue la prueba de selección. La relación paciente: control (RTTPa) promedio fue más alta en los pacientes con L.E.S. indicando un título más alto de ACL en este grupo de casos.

El TP se encontró prolongado en 20.5% de los pacientes con una relación del TP para los tres grupos de pacientes menor de 2.0; tres de nueve pacientes con esta anomalía presentaron trombosis (Tabla 1).

Tabla 3. Anticuerpos en pacientes con ACL. No. positivos/No. investigado (%).

Pacientes	Coombs+	P.T.A. (1)	A.N.A.(2)	V.D.R.L.
Todos	5/20 (25)	7/41 (17)	22/32 (68.7)	10/30 (33.3)
Con L.E.S.	2/9 (22)	6/18 (33)*	18/18 (100)#	9/18 (50)&
Sin L.E.S.	3/11 (27)	1/23 (4.3)	4/14 (28.5)	1/21 (4.7)
Con Trombosis	2/8 (25)	1/9 (11.1)	8/10 (80)	6/10 (60)*
Sin Trombosis	3/12 (25)	6/32 (25)	14/22 (63.6)	4/20 (20)

1= Púrpura trombocitopénica autoinmune.
2= Anticuerpos antinucleares
* p<0.05; # p<0.001; &p<0.01.

Anticuerpos en pacientes con ACL: la prueba de Coombs fue positiva en 25% de los casos y no hubo diferencia estadística con respecto a este fenómeno en pacientes afectados o no de L.E.S. (Tabla 3).

Como se mencionó antes, 17% de los casos presentaron trombocitopenia que fue catalogada como autoinmune y fue estadísticamente más significativa en los pacientes con L.E.S. (33%). Los anticuerpos antinucleares positivos y el V.D.R.L. falsamente positivo se encontraron en 100% y 50% respectivamente, de los pacientes con L.E.S. Sólo 9.5% de los pacientes con otros diagnósticos presentaron una serología para sífilis falsa positiva.

DISCUSION

El diagnóstico de anticoagulante lúpico en los 45 pacientes del presente estudio se basó en los criterios aceptados por la "Working party on acquired inhibitors of coagulation" que considera al TTPa prolongado que no corrige con plasma normal como la prueba de selección (18). Se considera que esta prueba no detecta a 6% de los afectados por el ACL (11); de ahí que algunos autores recomiendan efectuar otras pruebas adicionales como el tiempo del veneno de la serpiente de Russell o la prueba de la inhibición de la tromboplastina (11, 21, 22), a pesar de que también tienen sus limitaciones principalmente cuando el ACL tiene un título bajo (23).

El presente estudio, desde el punto de vista clínico, arroja algunas observaciones que ameritan resaltarse: a) 40% de los casos de ACL tenían L.E.S.

y se detectaron ocho casos de trombosis (44.4%) en este grupo de pacientes (Tablas 1 y 2), lo cual está de acuerdo con lo informado en la literatura que es alrededor del 50% (3,5,6,9,11,12,15,17, 21, 24); b) los casos con neoplasia que tuvieron ACL (25%), no presentaron episodios de trombosis (9, 11,12,16,17, 21). En el grupo misceláneo hubo cinco casos de trombosis, tres de ellos tenían síndrome de hipercoagulabilidad primario, y dos pacientes, úlceras maleolares (11,12,17,25);c) el ACL puede aparecer asociado a la ingesta de clorpromazina, hidralacina o quinidina (10-12) pero en nuestra serie no hubo pacientes con esta característica; d) dos pacientes con L.E.S. (11%) tenían historia de abortos espontáneos. La incidencia de ACL y abortos a repetición es más alta en pacientes con L.E.S. (48%) que en pacientes con ACL en edad reproductiva y sin esa collagenopatía (20%), lo cual puede sugerir que además del ACL, la vasculitis también puede estar influyendo en la patogénesis del aborto (6, 9, 11-14, 16, 17, 21, 24). Estas observaciones deben alertar a los ginecoobstetras a buscar más el ACL en sus pacientes con aborto habitual; e) los pacientes con ACL pueden ser intervenidos quirúrgicamente sin preparación hemostática adicional (26). La tendencia al sangrado sólo se presenta en los pacientes que además de ACL presentan trombocitopenia y/o hipoprotrombinemia marcadas (15,21,22,27,28). Los pacientes con L.E.S. o neoplasia que fueron sometidos a procedimientos diagnósticos invasivos no presentaron complicaciones hemorrágicas importantes y en esta serie de pacientes con ACL solamente uno de cuatro que sangró tenía asociada una trombocitopenia moderada (11); f) pocos estudios hasta el presente han informado la frecuencia elevada de autoanticuerpos en pacientes con ACL y L.E.S. (6); en este estudio la incidencia de Coombs directo, anticuerpos antinucleares, V.D.R.L. y trombocitopenia autoinmune fue significativamente más alta en pacientes con ACL y L.E.S. que en los otros casos (Tabla 2). Resultados similares han sido reportados por Schleider (29) con respecto a la trombocitopenia, los anticuerpos antinucleares, el Coombs y el V.D.R.L. y por Elias y Eldor (30) con respecto a la prueba de Coombs.

Estas diferencias pueden indicar una gama de reactividad cruzada de ACL con los fosfolípidos en el L.E.S. (16, 24), comparado con los pacientes que presentan neoplasia u otras patologías en las que se ha descrito el ACL (17).

Por otro lado, el ACL junto con los anticuerpos anticardiolipina y las pruebas rutinarias para sífilis pueden ser utilizadas para detectar el síndrome antifosfolípido que se ha descrito en pacientes jóvenes con antecedentes de trombosis recurrente, abortos y trombocitopenia (12,15-17,24, 31, 32). El término síndrome antifosfolípido se está utilizando cautelosamente con el fin de categorizar y estudiar mejor a estos pacientes (16). Cerca de 50% de estos casos presentan L.E.S., lo cual concuerda con los resultados de esta serie: 40% de nuestros pacientes tenían dicha collagenopatía. El porcentaje restante puede corresponder a personas que consultan a los obstetras por abortos a repetición, a los hematólogos por trombosis venosa o neoplasias hematológicas, a los neurólogos por accidentes cerebrovasculares o a los cirujanos por gangrena.

En conclusión, el presente estudio señala que el ACL puede presentarse en pacientes con collagenopatía tipo L.E.S. en el 40% de los casos; asociado a neoplasias, en nuestro caso las de tipo hematológico, en 25% de los casos y en 35% de pacientes con una amplia variedad de padecimientos benignos. Las manifestaciones trombóticas parecen ser más frecuentes en pacientes con L.E.S. con un V.D.R.L. falso positivo (Tablas 2, 3). Se propone investigar esta anormalidad en pacientes jóvenes con eventos trombóticos, mujeres abonadoras y en pacientes con enfermedades autoinmunes diversas (21-23, 33).

SUMMARY

The Lupus Anticoagulant (LAC) is an antiphospholipid antibody that prolongs the phospholipid-dependent coagulation tests as the Activated Partial Thromboplastin Time (APTT). This abnormality causes thrombosis, abortions and thrombocytopenia. This paper reports 45 patients with LAC seen at the hematology service of the hospital San Vicente de Paul (Medellín, Colombia) dur-

ing a 67-month period (September, 1982 to March, 1988). These 45 patients represent 1.7% of all cases seen during that period for hemostasis evaluation. Forty percent of the LAC patients had well documented Systemic Lupus Erythematosus (SLE); 25% had hematologic malignancies; while the remaining 35% had benign diseases. There were 15 thrombosis in 13 patients, among them eight had SLE. Two patients with SLE gave history of recurrent abortions, while four had hemorrhagic phenomena. This review suggests that SLE patients and false positive VDRL are at higher risk for thrombosis.

AGRADECIMIENTOS:

1. Trabajo auspiciado por Colciencias a través del Programa Protocolizado de Hematología 1115 - 05 - 070-86.
2. Daniel Hoyos, Estadígrafo de la Facultad de Medicina, U. de A.

REFERENCIAS

1. **Pengo V, Thiagarajan P, Shapiro SS, et al.** Immunological specificity and mechanism of action of IgG lupus anticoagulants. *Blood* 1987; **70**:69-76.
2. **Laber EM, Rauch J, Andrezejewski C Jr, et al.** Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids. *J Exp Med* 1981; **153**:897-909.
3. **Koike T, Tomioka H, Kumagai A.** Antibodies cross-reactive with DNA and cardiolipin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1982; **50**: 298-302.
4. **Conley CL, Hartmann RC.** A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; **31**:621-622.
5. **Boey WL, Colaco CB, Gharavi AE, et al.** Thrombosis in systemic lupus erythematosus. Striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; **281**:1021-1023.
6. **Kornberg A, Silber L, Yona R, et al.** Clinical manifestations and laboratory findings in patients with lupus anticoagulants. *Eur J Haematol* 1989; **42**:90-95.
7. **Cohen AJ, Philips TM, Kessler CM.** Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; **104**:175-180.
8. **Costello C.** Hematological abnormalities in human immunodeficiency virus disease. *J Clin Pathol* 1988; **41**:711-715.
9. **Castañeda S, Herrero-Beaumont G, Tornero-Molina J, et al.** Anticoagulante lúpico: un marcador en expansión. *Rev Clin Español* 1985; **177**:1-6.
10. **Canoso RT, Sise HS.** Chlorpromazine-induced lupus anticoagulant and associated immunologic abnormalities. *Am J Hematol* 1982; **13**:121-129.
11. **Gastineau DA, Kazmier FJ, Nichols WL, et al.** Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; **19**:265-275.
12. **Lechner K.** Lupus anticoagulants and thrombosis. En: Verstrate M, Vermeylen J, Lijnen HR, Amout J, Eds. *Thrombosis and Hemostasis* 1987. Leuven: International society of Thrombosis and esmostasis and Leuven University Press; 1987:525-547.
13. **Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ, et al.** Lupus anticoagulant in pregnancy. *Br J Obst Gyn* 1984; **91**:357-363.
14. **Howard MA, Firkin BG, Healy DL, et al.** Lupus anticoagulant in woman with multiple spontaneous miscarriage. *Am J Hematol* 1987; 175-178.
15. **Harris EN, Asherson RA, Ghavari AE, et al.** Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol* 1985; **59**:227-230.
16. **Harris EN.** Solid-phase anti-cardiolipin test revisited. *Am J Med* 1988; **85**:599-601.
17. **Harris EN, Phil M, Asherson RA, et al.** Antiphospholipid antibodies - autoantibodies with a difference. *Ann Rev Med* 1988; **39**:261-271.
18. **Green D, Hougie C, Kazmier FJ, et al.** Report of the Working party on acquired inhibitors of coagulation: studies of the "Lupus" anticoagulant. *Tromb Haemost/*Stuttgart 1983; **49**:141-146.
19. **Cuéllar AF, Lozano BJ, Sarmiento DJ, et al.** Protocolo para el estudio de las Hemofílias A y B en Medellín. *Acta Med Col* 1985; **10**:192-196.
20. **Martínez BO, Cuéllar AF, Alvarez PL.** Inhibidor heparinoide en un paciente con mieloma múltiple. *Acta Med Col* 1989; **14**:333- 335.
21. **Shapiro SS, Thiagarajan P.** Lupus anticoagulants. *Prog Haemost Thromb* 1983; **6**:263-286.
22. **Harrison RL, Alperin JB, Kumar D.** Concurrent lupus anticoagulants and prothrombin deficiency due to Phenitoin.
23. **Lesperance B, Davis M, Rauch J, et al.** Relative sensitivity of different tests in the detection of low titer lupus anticoagulants. *Thromb Haemost/*Stuttgart 1988; **60**:217-219.
24. **Kalunian KC, Peter JB, Middlekauff HR, et al.** Clinical significance of a single test for anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; **85**:602-608.
25. **Grob JJ, Bonersandi JJ.** Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulants: a report of two cases and review of the literature. *Am J Acad Dermatol* 1986; **15**: 211-219.
26. **Merli GJ, Martinez J.** Prophylaxis for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the surgical patient. *Med Clin N Am* 1987; **71**:377-397.
27. **Bick RL.** Congenital and acquired coagulation protein defects associated with hemorrhage and thrombosis. En Powers LW. Eds *Diagnostic Hematology. Clinical and Thecnical Principles*. St Louis, Mi: Mosby. 1989; 315-413.
28. **Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, et al.** A mechanism for the hypoprothrombinemia - lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983; **61**:684-692.
29. **Shleider MA, Nachmann RI, Jaffe EA, et al.** Clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood* 1976; **48**:499-509.
30. **Elias M, Aldor A.** Thromboembolism in patients with the "lupus type" circulating anticoagulant. *Arch Intern Med* 1984; **144**:510-515.
31. **Landi G, Calloni MB, Sabbadini MG.** Recurrent ischemic attacks in young adults with the lupus anticoagulant. *Stroke* 1984; **15**:114-118.
32. **Asherson RA, Lanham J, Hull RG, et al.** Renal vein thrombosis in SLE: association with the lupus anticoagulant. *Clin Exp Rheumatol* 1984; **2**:75-79.
33. **Heckerling PS, Froelich CJ, Shade SG.** Retinal vein thrombosis in a patient with pernicious anemia and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol* 1989; **16**:1144-1146.