

PRESENTACION DE UN CASO DE SINDROME DE EVANS CON UN ANTICOAGULANTE LUPICO

Fernando Atmella M.,* Lizbeth Salazar S.* y Luis Fdo. Vásquez C.**

RESUMEN

Se informa del caso de una paciente con un Síndrome de Evans, a quien se le determinó la presencia de un anticoagulante lúpico. Se propone la metodología utilizada para poner en evidencia este anticoagulante en los casos donde se sospeche. Se indican los posibles mecanismos del anticoagulante lúpico que provocan trastornos en la hemostasia. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1991; 12(3, 4);57-64).

INTRODUCCION

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina IgG o IgM, que actúa como antifosfolípido sobre el complejo protrombínico: los factores Xa, Va, fosfolípidos y calcio, (2, 4, 6, 17). Su importancia radica en la capacidad de producir trombosis arterial o venosa, (4, 10, 17) y complicaciones obstétricas. Aún no está claro el mecanismo de su capacidad trombofílica; algunas de las posibles explicaciones son:

- a) la inhibición específica de la trombo-modulina; con lo cual se inhibe la activación de la proteína C (30);

- b) la inhibición por parte del anticoagulante lúpico de la liberación de las prostaciclina endoteliales (3,4,6);
- c) la inducción de actividad fibrinolítica disminuida (4, 10, 39);
- d) la inhibición de la precalicreína (Factor Fletcher) (34); y
- e) la interferencia con la actividad de la antitrombina III (18).

Se ha descrito por primera vez en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Actualmente se ha relacionado con enfermedades autoinmunes, infecciones, neoplasias y en pacientes sanos que presentan trombosis sin otra enfermedad adyacente (8, 9, 17, 19, 30).

En Costa Rica, no se ha establecido una metodología práctica para el diagnóstico de este anticoagulante. El caso que se presenta es el de una mujer con un embarazo de 34 semanas, portadora de un Síndrome de Evans, en quien se confirmó la presencia de anticoagulante lúpico. Se consideró de importancia señalar tanto los procedimientos que fueron utilizados para el diagnóstico de este anticoagulante lúpico como el tratamiento aplicado, además, de una revisión de la literatura disponible al respecto.

CASO CLINICO

La paciente de 18 años presentó en 1987 un cuadro de metrorragias y púrpura. No se obtuvieron antecedentes de ingestión de drogas, ni otro dato familiar o personal de importancia. Al examen físico, se

* Cátedra de Hematología. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica. Laboratorio de Investigación y Enseñanza de la Hematología. Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

** Servicio de Hematología. Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

anotó la púrpura, no se palpó bazo y por lo demás fue normal. El hemograma mostró: leucocitos $7,0 \times 10^9/1$, plaquetas $30 \times 10^9/1$, velocidad de eritrosedimentación: 40 mm/hr y las pruebas de coagulación realizadas: tiempo de protrombina: 12 segundos, tiempo de tromboplastina parcial: 70 segundos, fibrinógeno: 200 mg/dl. Las determinaciones de transaminasas, bilirrubinas y electrolitos fueron normales. La médula ósea fue compatible con una púrpura trombocitopénica idiopática. Se le dio tratamiento con esteroides.

Un año después, tuvo un embarazo que cursó con eclampsia, y tuvo un mortinato. En esta ocasión, presentó plaquetas normales y un VDRL negativo. En 1990, presentó un nuevo descenso del número de plaquetas, asociado a un embarazo y anemia. Entre los exámenes realizados, se obtuvo un Coombs directo positivo, haptoglobinas de 14 mg/dl, TP: 12 segundos, TTP: 70 segundos, anticardiolipina IgM positivo y las pruebas confirmatorias positivas para anticoagulante lúpico. Se trató con esteroides, con un aumento adecuado en las plaquetas ($130 \times 10^9/1$), y su hijo nació con púrpura neonatal.

METODOLOGIA

Las pruebas de coagulación que inicialmente se realizaron fueron el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y la mezcla 1:1 del plasma del paciente y un plasma control normal (31). Luego, para confirmar el diagnóstico del anticoagulante lúpico, se utilizó el tiempo de coagulación con kaolín o prueba de Exner (11), que es capaz de detectar concentraciones mínimas del anticoagulante. Los resultados de esta prueba se

expresaron mediante un índice de actividad del anticoagulante (IAA), que es significativo cuando es superior a 15, este valor se obtiene de la siguiente manera:

$$\text{IAA: } \frac{\text{KCT de la mezcla} - \text{KCT del plasma normal}}{\text{KCT del plasma del paciente}}$$

KCT= tiempo de coagulación con Kaolín

Se utilizó la prueba de incubación a 37°C para descartar otros inhibidores y la prueba de Rivars y colaboradores (5), que se basa en las propiedades del anticoagulante, el cual no es absorbido con hidróxido de aluminio, Al (OH)₃, y resiste el calentamiento a 56°C. Esta metodología se presenta en el siguiente flujograma.

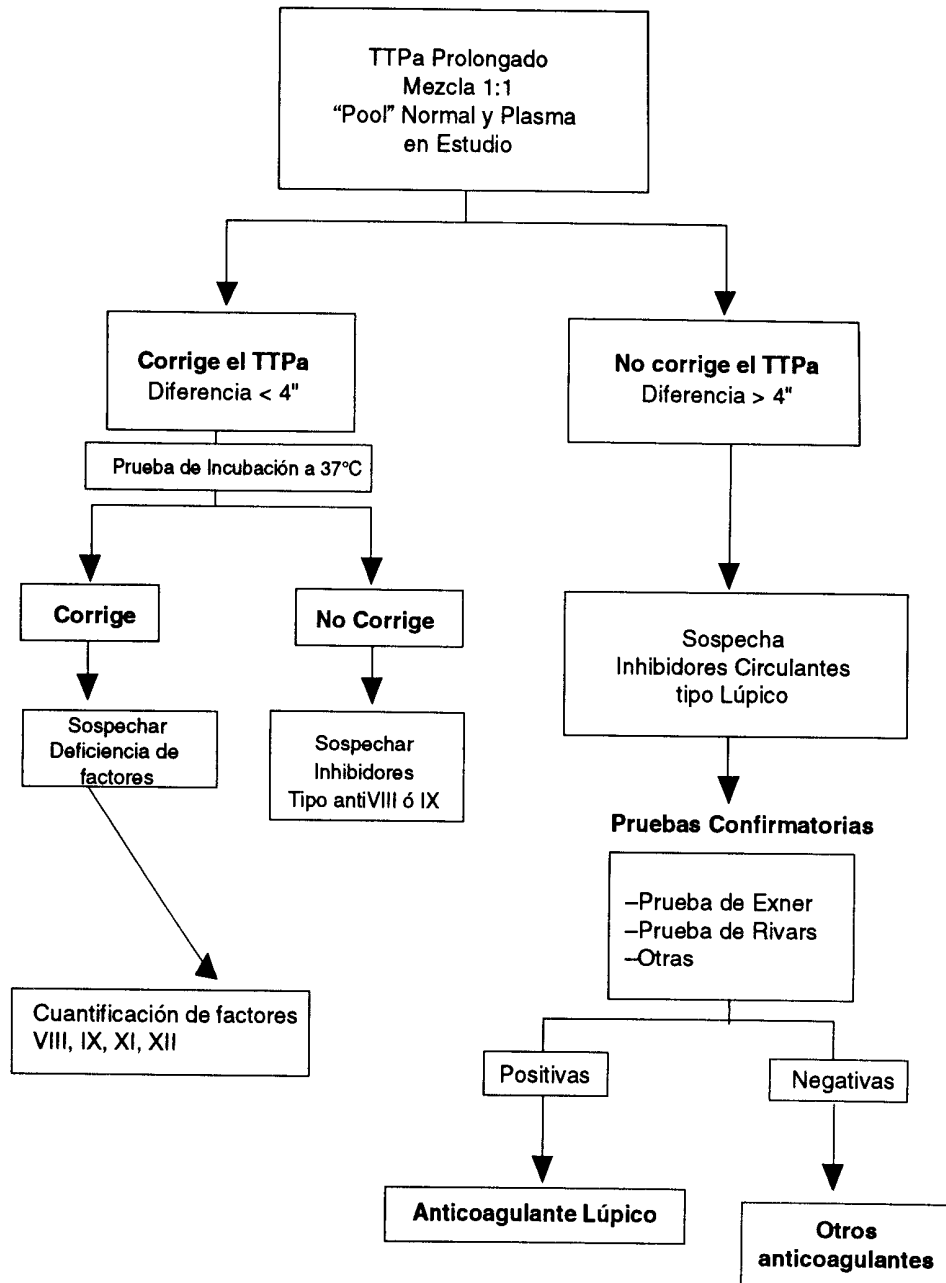
RESULTADOS

Los resultados de las pruebas de coagulación utilizadas se señalan en los siguientes cuadros:

En el cuadro 1, se observa que en las pruebas de escrutinio, el TTPa está prolongado y en la mezcla 1:1 se detecta la acción de un anticoagulante, porque no corrige el valor del TTPa. Esta prueba se considera alterada cuando hay una diferencia mayor de 4 segundos entre el valor de la paciente con respecto al control normal (19, 29), valor que se supera en este caso. Si corrigiera el TTPa, se pensaría en una deficiencia de un factor; lo cual se descartó en esta paciente. En las pruebas confirmatorias, se obtuvieron resultados que se relacionan con la presencia de un anticoagulante lúpico.

Flujograma

Metodología diagnóstica del Anticoagulante Lúpico



CUADRO 1
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS PARA EL DIAGNOSTICO DEL ANTICOAGULANTE LUPICO

Pruebas de escrutinio	Paciente	Normal
Tiempo de Protrombina	12 seg	12 seg
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado	70 seg	30 seg
Mezcla 1:1 PP + PN	55 seg	30 seg
Pruebas confirmatorias		
Indice de actividad del Anticoagulante (IAA)	17,9	< 15
Prueba de Exner	positiva	negativa
Prueba de absorción con Al (OH)3(Rivars)	positiva	negativa

El inhibidor circulante que se reporta con más frecuencia es el anticoagulante lúpico, aunque se conocen también inhibidores contra un factor específico como son el antifactor VIII y el antifactor IX (2, 3, 19). Por ello, se consideró importante

realizar una prueba que descartara la presencia de estos inhibidores circulantes (40). El resultado obtenido de mezclas de plasma normal y de plasma de la paciente, incubadas a 37°C por dos horas, que se presenta en el Cuadro 2,

CUADRO 2
RESULTADOS DE LA PRUEBA DEL TIEMPO DE PROTROMBINA INCUBADO A 37°C PARA DESCARTAR LA PRESENCIA DE OTRO TIPO DE INHIBIDOR CIRCULANTE

Resultados en segundos				
Tiempo	Mezcla			
	Paciente	Normal	PN + PP¹	PN + PP²
0 min	30	64	53	53
30 min	34	68	52	50
60 min	35	75	59	55
90 min	39	79	56	55
120 min	42	79	62	60

PN + PP¹: Plasma normal + plasma del paciente preincubado.

PN + PP²: Plasma normal + plasma del paciente, mezclados al momento de realizar la prueba.

confirma la presencia de un anticoagulante lúpico, ya que los valores del TTPa no se prolongan; si estuviera actuando otro tipo de anticoagulante si se prolongaría, por las características cinéticas que estos presentan (31,40). Además, se cuantificaron los factores IX, VIII, VII, y, antitrombina III y todos presentaron valores dentro del ámbito normal. Con las pruebas realizadas, se demuestra claramente la presencia de un anticoagulante lúpico circulante en esta paciente.

DISCUSION

Actualmente el enfoque de laboratorio para diagnosticar el anticoagulante lúpico es más crítico, por la asociación bien documentada de éste con la enfermedad trombótica y con abortos espontáneos recurrentes. Se sugiere la utilización de un conjunto de pruebas de laboratorio bien estandarizadas, que deben realizarse antes de descartar la presencia de este anticoagulante y para confirmar su diagnóstico (20, 25).

Los resultados de las pruebas iniciales de coagulación que se encuentran en pacientes con el anticoagulante lúpico son variables (4, 16); la mayoría de los autores coinciden que hay una prolongación del TTPa (2, 4, 7, 27, 32). Esta es considerada como una de las pruebas de rutina (2, 27, 32), aunque su capacidad para reconocer el inhibidor varía en los diferentes preparados comerciales. En el caso que se reporta, se utilizó el Activated Cephaloplastin de la casa Dade, que es considerada como una de la más sensibles (19). Para hacer la diferencia con las deficiencias reales de factores de coagulación, se realiza una mezcla 1:1 con plasma normal y se

repite el TTPa, el cual no corrige, ya que su acción inhibitoria es inmediata. Al incubar esta mezcla a 37°C, la prolongación de TTPa no se acentúa, lo cual hace sospechar la presencia de este anticoagulante (2, 4, 40). El tiempo de protrombina está normal o ligeramente aumentado en algunos casos (2, 4, 5).

Dentro de las pruebas confirmatorias para la detección del anticoagulante lúpico está el tiempo de coagulación con kaolín (KCT), que ha demostrado su gran sensibilidad en varias investigaciones (2, 7, 11, 12, 24, 26, 27). Por esta razón, se ha escogido dentro de las pruebas confirmatorias en el presente trabajo. El Subcomité de Estandarización del Anticoagulante Lúpico (SSC), sugiere que esta prueba debe realizarse de escrutinio en las pacientes embarazadas, debido a su gran sensibilidad (13). La prueba de Rivars y colaboradores (5), se basa en las propiedades de este anticoagulante, lo cual no es absorbido con Al(OH)₃ y resiste el calentamiento a 56°C, manteniendo su acción, lo cual se evidencia al prolongar el TTPa del plasma normal después de este tratamiento. La mayoría de los pacientes con un inhibidor lúpico no presentan sangrado anormal, y algunos han sido sometidos a cirugías mayores sin excesivo sangrado intra o post-operatorio (2, 4). Paradójicamente, los pacientes con este inhibidor presentan, como una de las manifestaciones clínicas más comunes, una incidencia aumentada de la enfermedad trombótica arterial y venosa (1, 2, 4, 10, 22, 23, 36, 37).

El mecanismo fisiopatológico implicado con el anticoagulante lúpico y trombosis no está bien dilucidado. En algunos casos, se ha demostrado que impide la liberación de prostaglandinas (PGL₂) de los segmentos vasculares (2, 3, 4); y es un potente inhibidor de la agregación

plaquetaria, un mecanismo importante contra la trombosis.

Por otra parte, Tsakiris y colaboradores (38) concluyen que el anticoagulante lúpico produce una inhibición específica contra la trombomodulina, la cual se produce en el endotelio, y a la vez, altera la activación de la proteína C; aumenta la tendencia trombofílica en estos pacientes.

El endotelio vascular es muy importante en la balanza antitrombogénica-trombogénica, y puede ser el lugar de acción del inhibidor lúpico, produciendo una serie de alteraciones en las funciones de las células que son responsables de los eventos trombóticos (36). Violi y colaboradores encontraron que pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trombosis presentaban altos niveles del activador tisular del plasminógeno (tPA) y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), y asocian estas alteraciones con la presencia del anticoagulante lúpico y la disminución de la actividad fibrinolítica normal (39).

Se ha postulado una relación entre el inhibidor lúpico y el anticuerpo anticardiolipina (1, 36), aunque en estudios recientes, se ha demostrado que dicha relación no corresponde a períodos de la enfermedad activa (39).

Existen varios reportes que asocian la presencia del anticoagulante lúpico y la tendencia de trombosis de venas profundas, abortos recurrentes y muerte intrauterina durante el segundo o tercer trimestre de embarazo (3, 4, 10, 14, 15, 35). Se considera que el grado de pérdida fetal en las pacientes con este anticoagulante es muy alto, y los embarazos que llegan a término son escasos (20, 33, 35). Luke y colaboradores sugieren el uso de prednisona (40-60 mg/día) y pequeñas dosis de aspirina para este tipo de paciente; ellos obtu-

vieron resultados satisfactorios (28). Jaffe y colaboradores (21), encontraron con este tratamiento una reducción importante en los abortos espontáneos de las mujeres afectadas.

La paciente que se presenta en este trabajo es el primer caso reportado en Costa Rica con un inhibidor lúpico, confirmado según la metodología propuesta, y con la característica especial de ser portadora de un Síndrome de Evans, de haber presentado un aborto previo y de llegar a feliz término su embarazo con dosis inmunosupresoras de prednisona.

ABSTRACT

This paper deal with a case report of Evans Syndrome in which the presence of a lupic anticoagulant was determined. The authors present the methodology used in the detection of this factor and point out the possible mechanisms of its anticoagulant effect.

BIBLIOGRAFIA

1. Bao, C. D.; Chen, S. L.; Jiang, S. J.: Measurement of anticardiolipin antibodies and its significance in systemic lupus erythematoses. *Chu Hua Nei Ko Tsa Chih.* 1989; 28(2): 74-77. English Abstract.
2. Carreras, L. O.; Vermeylen, J.: El inhibidor lúpico, *Sangre.* 1981; 26(5):610-618.
3. Carreras, L. O.; Machin, S.J.; Deman, R.; Vermeylen, J.; Spitz, B.; Defreyn, G.: Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant. Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet.* 1981; 1:214-246.
4. Colman, R.; Hush, J.; Marder, V.; Salzman, E.: Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. 2 Edition. Lippincott. London. 1987; 832-840.

5. Dacie, J. V.; Lewis, S. M.: Practical Haematology. 6 Ed. Churchill Livingstone. London. 1984; 453-454.
6. Dahlbäck, B. M.; Nilsson, I. M.; Frahm, B.: Inhibition of platelet prothrombinase activity by a lupus anticoagulant. *Blood*. 1983; 62 (1):218-225.
7. Derksen, R.H.W.M.; Hasselaar, P.; Blokzijl, L.; Gmelig, F. H.; DeGroot, A.: Ph. Coagulation screen is more specific than the anticardiolipin antibody ELISA in defining a thrombotic subset of lupus patients. *Ann. of Rheumatic Diseases*. 1988; 47:364-371.
8. Donaldson, M. C.; Weinberg, D. S.; Belkin, M.; Whittemore A. D.; Mannick, J. A.: Screening for hypercoagulable states in vascular surgical practice: a preliminary study. *J. Vasc. Surg*. 1990; 11:825-831.
9. Duhrsen, V.; Paar, D.; Kolbel, C.; Boerstegers, A.; Metz-Kurschel, V.; Wagner, R., *et al.* Lupus anticoagulant associated syndrome in benign and malignant systemic disease-analysis of ten observations. *Kin. Wochenschr*. 1987; 65(18):852-859.
10. Elías, M.; Eldor, A.: Thromboembolism, in patients with the Lupus type circulating anticoagulant. *Arch. Inter. Med*. 1984; 144: 510-515.
11. Exner, T.; Richard, K. A.; Kronenberg, H.: A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioural patterns. *Br. J. Haematol*. 1978; 40:143-151.
12. Exner, Th. Similar mechanism of various lupus anticoagulants. *Thromb. And Haemost*. 1985; 53: 15-17.
13. Exner, T.; Triplett, D.; Taberner, D. & Machin, S.: Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. Subcommittee for the standardization of lupus anticoagulant, SSC. *Thromb. Haemostas*. 1991; 65(3):320-321.
14. Englert, H. J.; Derue, G. M.; Loizou, S.; Hawkins, D. F.; Elder, M. G.; De-Swet, M.; Walport, M. J.; Hughes, G. R.: Pregnancy and lupus: prognostic indicators and response to treatment. *Quarterly J. Med*. 1988; 66(250):125-136.
15. Firkin, B. G.; Howard, M. A.; Radford, N.: Possible relationship between lupus inhibitor and recurrent abortion in young women. *Lancet*. 1980; 1: 366.
16. Forastiero, R. R.; Falcon, C. R.; Carreras, L. O.: Comparison of various screening and confirmatory tests for the detection of the lupus anticoagulant. *Haemostasis*. 1990; 20: 208-214.
17. Gil, F.; Tortosa, J.L.; Díaz, G.: Anticoagulante lúpico y trombosis venosas. *Sangre*. 1988. 33(4):320-321.
18. Gosgrikk, T.M.; Martin, B.A.: Low functional and high antigenic antithrombin III level in a patient with the lupus anticoagulant and recurrent thrombosis. *Arthritis Rheum*. 1981; 24:94-96.
19. Green, D.; Hougie, C.; Kazmierm, F. J.; Lechner, K.; Mannucci, P. M., Rizza, C. R. and Sultan, V.: International Committee Communications. Report of the working party on acquired inhibitions of coagulation. Studies of the lupus anticoagulant. *Thromb. Haemostas*. 1983; 49(2):144-146.
20. Harris, E. N.; Asherson, R. A.; Hughes, G. R.: Antiphospholipid antibodies -autoantibodies with a difference. *Ann. Rev. Med*. 1988; 39: 261-271.
21. Jaffe, A. M.; Hoskins, O. F.; Mannes, S. C.; Mant, M. O.: Anticoagulant therapy for prevention of spontaneous abortion in a patient with lupus anticoagulant. *Am. J. Hemat*. 1988; 29(1):56-57.
22. Jude, B.; Goudemand, J.; Dolle, I.; Caron, C.; Watel, A.; Tiny, C.; Cosson, A.: Lupus anticoagulant: a clinical and laboratory study of 100 cases. *Clin. Lab. Haematol*. 1988; 10(1):41-51.
23. Jungers, P.; Liote, F.; Dautzenberg, M. D.; Gazengel, C.; Dougados, M.; Tron, F. *et al.* Lupus anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1984; 574-575.
24. Kornberg, A.; Sliber, L.; Yona, R.; Kauffamn, S.: Clinical manifestations and laboratory findings in patients with lupus anticoagulant. *Eur. J. Haemat*. 1989; 42(1):90-95.
25. Lazarckick J.; Kizer, J.: The laboratory diagnosis of lupus anticoagulant. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 1989; 113(2): 177-180.

26. Lesperance, B.; David, M.; Rauch J.; Infante Rivard C.; Rivard, G. E.: Relative sensitivity of different tests in the detection of low titer lupus anticoagulants. *Thromb. Haemost.* 1988; 60(2):217-219.
27. Lo, S. C.; Oldmeadow, M. J.; Howard, M. A.; Firkin, B. G.: Comparison of laboratory tests used for identification of the lupus anticoagulant. *Am. J. Hematol.* 1989; 30(4):213-220.
28. Lubbe W. F.; Butler, W. S.; Palmer, S. J.; Liggins, G. C.: Fetal survival after predni-sone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet.* 1983; 1:1361-1363.
29. Mompel, A.; Abad, A.; García, A.; Marco, P.: Presentación de veinte casos de anticoagulante lúpico. Propuesta de una metodología para su estudio. *Sangre.* 1988; 33(4):306-309.
30. Much, J. R.; Herbst, K. D.; Rapaport, S. I.: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann. Infer. Med.* 1980; 92: 156- 159.
31. Sáenz, G.; Atmetlla, F.; Jiménez, R.; Barrantes, A.: Hemostasia y Coagulación Sanguínea. Teoría, técnicas e interpretaciones. 5ª Ed. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica, 1978; 126-129.
32. Schleider, M. A.; Nachman, R. L.; Jaffe, E. A.; Coleman, M.: A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood.* 1976; 48(4):499-509.
33. Scott, J. S.: Immunological factors and recurrent fetal loss. *Lancet.* 1984;1: 1122.
34. Shanbelippo, M. J., Drayna, C. J.: Prekalikrein inhibition associated with the lupus anticoagulant. *Am. J. Clin. Pathol.* 1982; 77: 275-279.
35. Stafford-BradY F. J.; Gladman, D.; Vrowitz, M. B.: Successful pregnancy in systemic lupus erythematosus with and untreated lupus anticoagulant. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148(7):1647-1648.
36. Tobelen, G.; Carou, R.; Camez, A.: The lupus anticoagulant and its role in thrombosis. *Blood Rev.* 1987; 1(1)21-24.
37. Tsakiris, D. A.; Marbet G. A.; Makris, P. E.; Settas, L.; Duckert, F.: Impaired fibrinolysis as an essential contribution to thrombosis in patients with lupus anticoagulant. *Thromb. Haemost.* 1989; 61(2):175-177.
38. Tsakiris, D. A.; Settas, L.; Makris, P. E.; Marbet, G. A.L.: Lupus anticoagulant antiphospholipid antibodies and thrombophilia. Relation to protein C protein S thrombomodulin. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 785-789.
39. Violi, F.; Ferro, D.; Valesini, G.: Tissue plasminogen activator inhibitor in patients with systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Br. Med. J.* 1990; 300:1099-1102.
40. Viviana, A. L.; Ellinor, I. B.: Pulmonary infarction in a healthy man. *Laboratory Medicine.* 1990; 21(9):557-560.