

Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico

A. GARCÍA TELLO, A. VILLEGAS MARTÍNEZ, A. F. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid*

HAEMATOLOGICAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

RESUMEN

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en el lupus eritematoso sistémico (LES). La anemia es la más común y es de naturaleza multifactorial. El tipo más frecuente es la anemia de las enfermedades crónicas, que está en relación con las citoquinas de la inflamación; otros tipos son: la anemia ferropénica, anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de glóbulos rojos. La leucopenia está en relación a la neutropenia y/o linfopenia. La trombocitopenia es común, su causa es autoinmune y se asocia a disminución de la supervivencia. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) incrementa el riesgo de trombosis en el LES.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico. Anemia. Leucopenia. Trombocitopenia. Anticuerpos antifosfolípidos.

ABSTRACT

Haematological abnormalities are frequently encountered in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Anaemia is the most common hematological abnormality in SLE, it is multifactorial. The most common form of anaemia is that of chronic disease, and it is related with inflammatory cytokines. Other types of anaemia are: iron deficiency anaemia, autoimmune haemolytic anaemia, pure red cell aplasia. Leucopenia is related to neutropenia and/or lymphopenia. Thrombocytopenia is common, autoimmune and associated with a decreased survival. The presence of antiphospholipid antibodies increase risk of thrombosis in patients with SLE.

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus. Anaemia. Leucopenia. Thrombocytopenia. Antiphospholipid antibodies.

García Tello A, Villegas Martínez A, González Fernández AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 539-543.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica de etiología desconocida, con afectación multiorgánica (1). Las alteraciones hematológicas son frecuentes en el LES (2-5). La anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones), linfopenia ($<1500/\text{mm}^3$ en 2 o más ocasiones), trombocitopenia ($<100,000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos que produzcan plaquetopenia); la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), los cuales, se relacionan a alteraciones de la coagulación, no sólo son criterios de la clasificación del LES según el *American College of Rheumatology* (6-8), sino que pueden presentarse en el transcurso de la enfermedad o ser el síntoma primario de la misma (9,10). En esta revisión se describen las manifestaciones hematológicas más frecuentes en el LES.

ANEMIA

La alteración hematológica más frecuente en el LES es la anemia, ocurre en el 50 a 80% de los pacientes con enfermedad activa y habitualmente se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad, siendo un signo de valor pronóstico (2,11,12). En aproximadamente el 50% de los pacientes se observan valores de hematocrito inferiores al 30% en los períodos de actividad de la enfermedad (2). En una persona con LES la anemia puede ser multifactorial, siendo la que se observa con más frecuencia, la anemia de las enfermedades crónicas (AEC) (11,13); sin embargo, no son menos frecuentes, la anemia hemolítica autoinmune (AHA), anemia por deficiencia de hierro (AF), mielotoxicidad inducida por drogas, anemia de la insuficiencia renal; otros tipos de anemia menos comunes son: aplasia pura de serie roja (ASR), anemia perniciosa (AP), mielofibrosis, anemia sideroblástica, síndrome

Trabajo aceptado: 12 de diciembre de 2001

Correspondencia: Angélica García Tello. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario San Carlos. C/Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid

me hematofagocítico, anemia hemolítica microangiopática (2,11,12,14-17).

ANEMIA DE LA ENFERMEDAD CRÓNICA

Se presenta en cualquier estadio de la enfermedad. Se caracteriza por ser leve, puede ser asintomática o acompañarse de fatiga leve. Es usualmente normocítica, normocroma, cuyo valor de hematocrito fluctúa entre 30 a 35%, hemoglobina baja (9-11 g/dl), recuento de reticulocitos bajos (11,12,18,19). El grado de anemia refleja actividad de la enfermedad (2,11,13). La sideremia y la capacidad de fijación de hierro están disminuidos y la ferritina elevada. El depósito de Fe en médula ósea se encuentra normal o incrementado, pero los sideroblastos están disminuidos indicando que hay bloqueo en la utilización del Fe (11,19).

La patofisiología de la AEC, a pesar de haber sido ampliamente estudiada todavía es materia de debate. Las citoquinas de la inflamación como el factor de necrosis tumoral (alfa), interleukina 1 (beta) y el interferón (gamma), han sido involucrados en la patogénesis de AEC. Estas citoquinas inhiben la proliferación de los progenitores de los eritrocitos, modulan el metabolismo del Fe y suprimen la producción de la eritropoyetina (EPO). Las citoquinas inflamatorias no solo inhiben la EPO, sino también interfieren en la capacidad de los progenitores eritroides para responder a la hormona (20,21).

Otra causa de resistencia a la EPO es la presencia de anticuerpos anti EPO, que inhiben la unión de la EPO a sus receptores y bloquean la diferenciación de los progenitores eritroides (12). Algunos estudios han mostrado la presencia de anticuerpos en pacientes lúpicos con anemia severa y enfermedad activa (12,14,22). El tratamiento es el de la enfermedad de fondo, la anemia raramente requiere tratamiento por sí sola y es de difícil remisión (11,12).

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

Se presenta aproximadamente en el 9 al 22% de pacientes lúpicos (2,3,5,9,23), siendo el signo que pone de manifiesto la enfermedad en aproximadamente las 2/3 partes de los mismos (23).

Puede preceder incluso años a otros síntomas del LES (9). La recurrencia de episodios de crisis hemolíticas severas es rara y ocurre de 3 a 5% de veces al año (23).

Se caracteriza por presentar en sangre periférica anisocitosis, macrocitosis, esferocitos, eritroblastos y cuerpos de Howell Jolly, así como aumento de la bilirrubina, y de los reticulocitos y disminución de haptoglobina, prueba de Coombs directo positiva para IgG y complemento, detectándose en muchos casos anticuerpos libres en el suero (19). La prueba de Coombs directo puede ocurrir sin hemólisis (11). Se han reportado relación de los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) con la anemia hemolítica autoinmune (24,25).

En la mayoría de los casos la hemólisis está mediada por anticuerpos IgG, y menos frecuentemente IgM o IgA (2), y en algunos casos por anticuerpos mixtos (9,26,27).

Ocasionalmente se asocia de trombocitopenia autoinmune (síndrome de Evans) (21). Diversos estudios han tratado de evaluar el panel de los anticuerpos anticardiolipina (aCL) en

la patogénesis de la AHA en pacientes con LES, existiendo controversias acerca de la importancia de los isotipos IgG e IgM, algunos estudios han reportado asociaciones sólo a la IgG aCL (23), mientras que otros a la IgG y/o IgM aCL (13,28,29), estos anticuerpos producirían la destrucción de los glóbulos rojos. El tratamiento inicial de la anemia hemolítica depende de la severidad de la hemólisis, algunos pacientes que tienen un estado hemolítico compensado no necesitan terapia alguna; en casos de hemólisis severa está indicada la administración de corticoides a dosis elevadas (prednisona 1-2 mg/kg/día) y en caso de refractariedad, la azatioprina, ciclofosfamida, danazol, plasmáferesis o altas dosis de gamma globulina intravenosa (6,11,21).

APLASIA PURA DE SERIE ROJA

Es poco frecuente, se caracteriza por ser una anemia moderada a severa, normocítica y normocrómica con marcada reticulocitopenia; el diagnóstico dependerá de los hallazgos en médula ósea, en la que se encuentra una hipoplasia severa de la serie roja con producción normal de las otras series (11,21).

Se han descrito anticuerpos anti unidades formadoras de colonias, anti eritroblastos y anti eritropoyetina en pacientes con aplasia pura de serie roja en el LES (11,30,31). En algunos casos responden a tratamiento con corticoides, agentes citotóxicos, danazol, globulinas anti timocitos o altas dosis de gamma globulina (21).

ANEMIA FERROPÉNICA

Otra causa frecuente de anemia en el LES es la deficiencia de Fe, se debe a pérdidas crónicas ya sea por tubo digestivo (secundaria al tratamiento anti inflamatorio) o pérdidas ginecológicas (2,13,32). El tiempo promedio de corrección de la anemia ferropénica en los pacientes con LES es de 10 meses (12).

LEUCOPENIA

Ocurre entre 20 al 60% de los pacientes lúpicos (2,5,11,33). Se puede deber a neutropenia y/o linfopenia (1). Se presenta con mayor frecuencia en los menores de 50 años (5), se encuentra relacionada con daño renal y anticuerpos Sm (13).

NEUTROPENIA

Fue descrita en el LES hace casi 70 años y ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes con lupus (3,11,34). La granulocitopenia severa es infrecuente y la agranulocitosis es muy rara, indicando en estos casos toxicidad por drogas (2,32). No se asocian a infección aun cuando la neutropenia sea menor de 1000 mm³ (3,21).

Los mecanismos de neutropenia severa son diversos e incluyen supresión medular y periférica, en contraste a la neutropenia leve que es causada por la unión de los anticuerpos a los neutrófilos con la consecuente fijación del complemento y destrucción periférica de las células (2,11,21,34,35).

Se ha reportado que la neutropenia se asocia a aCL (29) y anti Ro, este último se fija a la membrana del neutrófilo y

potencialmente produce daño al activar la cascada del complemento (34).

Otro de los mecanismos que podrían contribuir a la neutropenia en el LES es el incremento de la agregación de neutrófilos así como la esplenomegalia (2,11,21).

LINFOPENIA

Está relacionada con la actividad de la enfermedad, los pacientes con mayor grado de linfopenia presentar mayor actividad (2).

Es muy frecuente, se presenta en 20 a 80% de los pacientes (2-5,32). En el LES se produce una reducción de linfocitos T y B (19) que puede deberse a Ac anti linfocíticos de clase IgM, no específicos, los que actuarían por opsonización y promoción de la fagocitosis mas que de toxicidad (2,11).

Se ha demostrado que los linfocitos aislados de los pacientes lúpicos tienen un porcentaje más elevado de células apoptóticas que las personas normales, sin embargo, esto probablemente no refleja ninguna tendencia mayor en los linfocitos de pacientes lúpicos para sufrir apoptosis (36,37).

La linfopenia podría deberse también a la acción de IL 10 que se encuentra incrementada en el LES (38,39).

Los linfocitos son importantes en la patogénesis del lupus, ya que, el incremento de los linfocitos policlonales B activados contribuye a la hipergammaglobulinemia asociada a la enfermedad; sin embargo en el LES, se produce disminución de los linfocitos (1,3). No se ha encontrado asociación entre la linfopenia y la severidad de la enfermedad o sobrevida (3).

TROMBOCITOPENIA

Se presenta aproximadamente en el 8 a 32% de pacientes (2,3,5,29,40), siendo sólo grave (plaquetas $< 10 \times 10^9/L$) en un 10% (18,19). Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en el 3 al 16% de pacientes durante años (11). Existen 3 tipos de presentación clínica de trombocitopenia en el LES:

—Aguda, muy severa, con relación a la severidad de la enfermedad y que responde frecuentemente a los corticoides y mejora cuando se controla la enfermedad.

—Una forma más crónica que responde por poco tiempo a los corticoides, raramente produce síntomas.

—Como púrpura trombocitopenica autoinmune (PTI) que puede presentarse 10 años antes que se manifiesta el LES (11).

Se caracteriza por presentar incremento de megacariocitos en medula osea (18), lo que indica que se produce destrucción periférica de las plaquetas (19). Se han encontrado anticuerpos antiplaquetarios en el 60 al 87% de pacientes lúpicos (3,40), siendo en su mayoría (60%) de tipos IgG, aunque en el 23% son Ig M. La presencia de anticuerpos antiplaquetas no es sinónimo de trombocitopenia (40).

Los pacientes con trombocitopenia presentan mayor frecuencia de anticoagulante lúpico, serología luética falsamente positiva y niveles de anticuerpos anticardiolipina de tipo M mas elevados (2,3,29,41,42).

La trombocitopenia disminuye significativamente la sobrevida en los pacientes lúpicos (43). Los que desarrollan trombocitopenia tardíamente en el curso de la enfermedad tienen mas riesgo de muerte que los que la presentan al inicio de

la misma (3), sin embargo, el recuento plaquetario no es un indicador pronóstico en el LES (21).

El tratamiento es común al de la trombocitopenia idiopática (PTI) (6,44), precisándose de tratamiento con corticoides a altas dosis solo en las formas severas (6,18,44).

En casos de refractariedad está indicada las inmunoglobulinas a dosis elevadas, azatriopina, ciclofosfamida o danazol (6,18,45-48).

La esplenectomía en el LES no es tan efectiva como en el tratamiento de la PTI (11,21,49).

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA

Alteraciones en la coagulación han sido reconocidos en pacientes con LES, éstos tienen mayor riesgo de presentar trombosis (4,11). Se han reportado complicaciones trombóticas en casi la mitad de pacientes lúpicos que tienen anticoagulante lúpico y en 10% de los que no lo presentan, uno de los factores para este incremento sería la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos (11).

También se ha reportado la presencia de inmunoglobulinas que reaccionarían con otros factores hemostáticos, tales como: II, VIII, IX, XI, XII y XIII; así como inhibidores de la trombina y polimerización de la fibrina; pero son raros comparados con los del anticoagulante lúpico (11,19).

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

En pacientes con LES, la frecuencia de anticoagulante lúpico (AL) varía de 7 a 65% y la de anticuerpo anticardiolipina (aCLs) de 17 a 86% (2,50-53); ambos constituyen los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (50).

El AL es una inmunoglobulina que actúa como un inhibidor de la coagulación, pero no reconoce un factor de coagulación en específico. Enlentece la generación de trombina, y por lo tanto la formación del coágulo *in vitro*, mediante la interferencia en las interacciones que requieren fosfolípidos (54). El AL se detecta por la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, y por la incapacidad del plasma normal, que se agrega durante la prueba, para corregir esta prolongación. Entre las pruebas más sensibles se encuentran el tiempo de Russell (veneno de víbora) y el test de inhibición de la tromboplastina (1,54,55). Los aCLs se detectan mediante pruebas de inmunoensayo (ELISA), hay muchas clases de aCLs (IgG, IgM, IgA) (54,56).

Diversos estudios han demostrado que la prevalencia de los eventos tromboembólicos en pacientes lúpicos con LA y aCLs varían de 35 a 42%. Los anticuerpos antifosfolípidos constituyen un factor de riesgo importante para trombosis, enfermedad neurológica, trombocitopenia y aborto en las pacientes con LES (2,3,50,53).

La asociación de la trombosis venosa y/o arterial, abortos recurrentes, trombocitopenia con los AAF se conoce como Síndrome antifosfolípido (APS) (57). El 10% de pacientes lúpicos presentan APS al inicio de la enfermedad, esta frecuencia se incrementa con el tiempo, llegando al 23% al cabo de 15 a 18 años (10,58), puede preceder a los otros síntomas del LES.

El APS asociado a LES tiene similares características que el síndrome antifosfolípido primario, sin embargo, la enfer-

medad valvular cardíaca, anemia hemolítica autoinmune, linfopenia, neutropenia y disminución de C4 son más frecuentes en pacientes lúpicos con APS (59).

Se ha mostrado que la presencia de AAF incrementa el riesgo de muerte en pacientes con LES (51,53,60).

El tratamiento de los pacientes con Ac antifosfolípidos

asintomático consiste en suprimir los factores de riesgo trombótico como: tabaquismo, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y anticonceptivos orales que contengan estrógenos (51). En pacientes con antecedentes de trombosis el tratamiento de elección es la anticoagulación (54).

Bibliografía

1. Snaith M, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and related disorders. En Weatherall D, Ledingham J, Warrell D editores. Oxford Textbook of Medicine 3^o ed, Oxford University Press, Oxford 1996; 3017-3027.
2. Antolin J, Gómez A, Acosta M, Martín J, Cardenes M. Manifestaciones hematológicas en 111 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. An Med Interna (Madrid) 1991; 8: 170-173.
3. Nossent L, Swaak A. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Quart J Med 1991; 80: 605-612.
4. Worrall J, Sanaath M, Batchelor S, Ysenberg D. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long term follow up. Quart J Med 1990; 74: 319-323.
5. Blanco F, De la Mata J, Gómez-Reino J, Corales A, Rodríguez Valverde V, Rosas J, Pacual E. Manifestaciones clínicas y serológicas de 307 pacientes españoles con lupus eritematoso sistémico. Comparación con otros grupos étnicos. Rev Clin Esp 1995; 195: 534-540.
6. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthritis Rheum 1999; 42: 1785-1796.
7. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.
8. Tan E, Cohen A, Tries J, Masi A, McShane D, Rothfield N, Schaller J, Talal N, Winchester R. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-1277.
9. Larrocha C, Jimenez C, Vilorio A, Morado H, Fernandez Chacón J. Anemia hemolítica autoinmune tipo mixto y fenómeno LE in vivo en sangre periférica. Haematologica 2000; 85: 289-291.
10. Blanco Y, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Síndrome antifosfolipídico primario que evoluciona a lupus eritematoso sistémico: presentación de tres nuevos casos y revisión de la literatura. Rev Clin Esp 1999; 199: 586-588.
11. Keeling D, Isenber D. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. Blood Rev 1993; 7: 199-207.
12. Voulgarelis M, Kokori S, Ioannidis J, Tzioufas A, Kyriaki D, Moutsopoulos H. Anaemia in Systemic Lupus Erythematosus: Aetiological profile and the role of Erythropoietin. Ann Rheum Dis 2000; 59: 217-222.
13. Vlachoyiannopoulos P, Karassa J, Drosos A, Moutsopoulos H. Systemic Lupus Erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 Patients. Lupus 1993; 2: 303-312.
14. Linardaki G, Boki K, Ferlakis A, Tzioufas A. Pure red cell aplasia as presentation of Systemic Lupus Erythematosus: antibodies to erythropoietin. Scand J Rheumatol 1999; 28: 189-191.
15. Aharon A, Levy Y, Bar-Dayana V, Afek A, Zandman-Goddard G, Skurnik M, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Successful treatment of early secondary myelofibrosis in SLE with IVIG. Lupus 1997; 6: 408-411.
16. Ichikawa Y, Tanaka C, Ohya N, Hida M. Hemolytic anemias observed in SLE. Nippon Rinsho 1996; 54: 2528-2533 (abstract).
17. Al-Shahi R, Mason J, Rao R, Hurd C, Thompson E, Haskard D, Davies K. Systemic lupus erythematosus, thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and anti-CD36 antibodies. Br J Rheumatol 1997; 36: 794-798.
18. Richard-Boe K. Haematologic Complications of Rheumatic Disease. Hematol Oncol Clin North Am 1987; 1: 301-320.
19. Abella E, Pedro C, Salinas R. Aspectos hematológicos en medicina interna. En Sans Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons J, Castillo R, Woessner S, Editores. Hematología clínica, 4^o ed. Ediciones Harcourt, Barcelona 2001; 760-782.
20. Means R, Krantz S. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 1992; 80: 1639-1647.
21. Wainstein I, Rosenbloom B. Hematologic problems in patients with cancer and chronic inflammatory disorders. En Hoffman R, Benz E, Shatllil S, Furie B, Cohen H, Silverstein R, McGlave P. Editores. Hematology: Basic Principles and Practice, 3^o ed. Churchill-Livingstone, New York 2000; 2413-2416.
22. Tzioufas A, Kokori S, Petrovas C, Moutsopoulos H. Auto antibodies to human recombinant erythropoietin in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with anemia. Arthritis Rheum 1997; 40: 2212-2216.
23. Kokori S, Ioannidis J, Voulgarelis M, Tzioufas A, Moutsopoulos H. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 2000; 108: 198-204.
24. Hazeltine M, Rauch J, Danoff D, Esdaile J, Tannenbaum H. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: evidence of an association with positive Coombs' and hypocomplementemia. J Rheumatol 1988; 15: 80-86.
25. Lang B, Straub R, Weber S, Rogger E, Fleck M, Peter H. Elevated anti-cardiolipin antibodies in autoimmune hemolytic anaemia irrespective of underlying systemic lupus erythematosus. Lupus 1997; 6: 652-655 (abstract).
26. Sokol R, Hewitt S, Stamps B. Autoimmune hemolysis: mixed warm and cold antibody type. Acta Haematol 1983; 69: 266-274 (abstract).
27. Shulman I, Branch D, Nelson J, Thompson J, Saxena S, Petz L. Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. JAMA 1985; 253: 1746-1748 (abstract).
28. Stoecker Z, Stoecker D, Green L, Geltner D. The role of anticardiolipin autoantibodies in the pathogenesis of autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1993; 20: 2058-2061.
29. Deleze M, Alarcón-Segovia D, Oria C, Sánchez-Guerrero J, Fernández Domínguez, L, Gómez Pacheco L, Ponce de León S. Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. J. Rheumatol 1989; 16: 926-930.
30. Nitsche A, Taborda G, Bouveta H, D'Antonio C, Gronda H. Pure red cell aplasia in a patient with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1988; 15: 1012-1013.
31. Casadevall M, Dupuy E, Molho-Sabatier P, Tobelem G, Varte B, Mayeux P. Brief report: autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. N Engl J Med 1996; 334: 630-633.
32. Schwartz R. Blood disorders in SLE. Lupus Foundation of America Inc; www.lupus.org/topics/blood.html, acceso mayo 19, 2001.
33. Vila L, Mayor A, Valentin A, Garcia Soberal M, Vila S. Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 1999; 8: 279-286 (abstract).
34. Kurien B, Neuland C, Paczkowski K, Moore Y. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen, 2000. Clin Exp Immunol 2000; 120: 209-217.
35. Rustogi P, Currie M, Logue G. Complement activating antineutrophil antibody in systemic lupus erythematosus. Am J Med 1985; 78: 971-977.
36. Klint C, Truedson L, Andreasson A, Johansson I, Sturfelt G. Toxic effects of SLE serum on normal monocytes in vitro: death induced by apoptosis related to complement dysfunction. Lupus 2000; 9: 278-287.
37. Lorenz H, Grünke M, Hieronymus T, Herrman M, Kühnel A, Mangeer B, Kalden J. In vitro apoptosis and expression of apoptosis-related mole-

- culas in lymphocytic from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Arthritis Rheuma* 1997; 40: 306-317.
38. Bussolati B, Rollino F, Mariano F, Quarello F, Camussi G. IL-10 stimulates production of platelet-activating factor by monocytes of patients with active systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 471-476.
 39. De Waal Malefyt R, Issel H, De Vries J. Direct effects of IL-10 on subsets of human CD4⁺ T cell clones and resting T cells. *J Immunol* 1993; 150: 4754-4765.
 40. Pujol M, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haemat* 1995; 89: 137-141.
 41. Cuadrado M, Mujic F, Muñoz E, Khamashta M, Hughes G. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194-196.
 42. Weidmann Ch, Wallace D, Peter W, Knight P, Bear M, Klinenberg J. Studies of Ig G, Ig M and Ig A antiphospholipid antibody isotypes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 74-79.
 43. Revielle J, Bartolucci A, Alarcón G. Prognosis in systemic Lupus Erythematosus. Negative impact of increasing age at onset black race and thrombocytopenia as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 37-47.
 44. George J, Woolf S, Raskob G, Wasser J, Aledort L, Ballem P et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guidelines developed by explicit methods for the American Society of Hematology. [Www.hematology.org/education/idiopathic.html](http://www.hematology.org/education/idiopathic.html), acceso mayo 20, 2001.
 45. Boumpar D, Barez S, Klippel H, Balow J. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1990; 112: 674-677.
 46. Ortmann R, Klippel J. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 363-375.
 47. Fox D, Mc Cune J. Immunesuppressive drug therapy of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 265-299.
 48. West S, Jhonson S. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1988; 108: 703-706.
 49. Hall S, McCormick J, Greipp P, Michet G, Mc Kenna C. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1985; 102: 325-328.
 50. Love P, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in Non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.
 51. Amigo M, Khamashta M. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 331-348.
 52. Hughes G, Harris E, Gharavi A. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
 53. Gulko P, Reveille J, Koopman W, Burgard S, Bartolucci A, Alarcón G. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Clinical correlates, HLA associations and impact on survival. *J Rheumatol* 1993; 20: 1684-1693.
 54. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-1353.
 55. Brandt J, Triplett D, Alving B, Scharer I. Criteria for the Diagnosis of Lupus Anticoagulant: An Update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-1190.
 56. Petri M. Antiphospholipid Antibodies and Systemic Lupus Erythematosus. Lupus Foundation of America Inc. <http://www.lupus.org/topics/anti-hmtl>, acceso Marzo 22, 2001.
 57. Asherson R, Cervera R. "Primary", "Secondary" and other variants of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3: 293-298.
 58. Alarcón-Segovia D, Perez-Vásquez M, Villa A, Drenckard C, Cabiedes J. Preliminary Classification Criteria for the antiphospholipid syndrome within Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21: 275-286.
 59. Vianna J, Khamashta M, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A et al. Comparison of the Primary and Secondary Antiphospholipid Syndrome: A European Multicenter Study of 114 Patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
 60. Jouhikainen T, Stephansson E, Leirisalo-Repo M. Lupus anticoagulant as a prognostic marker in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 568-573.