

Casos clínicos

Aplasia pura de células rojas como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico

Pured red cell aplasia as a presentig form of systemic lupus erythmatosus

José I. Martín-Serradilla¹, Francisco Javier Del Castillo Tirados², María Álvarez de Buergo³, José M. Alonso Alonso⁴, Fernando Sánchez Barranco², Elisa Álvarez Artero²

¹ Unidad de Diagnóstico Rápido, Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Palencia, España

² Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Palencia, España

³ Sección de Reumatología, Complejo Asistencial de Segovia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Segovia, España

⁴ Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Palencia, España

Palabras clave: aplasia pura de células rojas; lupus eritematoso sistémico; corticoides.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (244-247)

Contacto del autor: José I. Martín-Serradilla
E-mail: jmartinserradilla@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 11/01/21
Fecha de trabajo aceptado: 18/11/22

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: pure red cell aplasia; systemic lupus erythematosus; corticosteroids.

RESUMEN

La aplasia pura de células rojas (APCR) es un síndrome definido por anemia normocítica normocrómica, con reticulopenia severa y reducción importante o ausencia absoluta de precursores eritroides en la médula ósea. Ocasionalmente se desencadena en el curso de una colagenopatía o una enfermedad autoinmune. Presentamos el primer caso descrito en la literatura de un varón con APCR como forma de debut de lupus eritematoso sistémico (LES). Se trata de un hombre de 65 años que presentó anemia normocítica normocrómica, ANA 1/5120 y anti-Sm 2,61. Refería úlceras orales, poliartralgias, tumefacción de ambos tobillos y fotosensibilidad. Se realizó estudio de médula ósea con evidencia de hipoplasia de serie roja por paro madurativo a nivel de eritroblasto basófilo, ausencia casi completa de los elementos maduros y contenido muy elevado de proeritroblastos de gran tamaño. Con el diagnóstico de APCR como debut de LES, se lo trató con prednisona con buena respuesta. Podemos concluir que el despistaje de enfermedades sistémicas en pacientes con APCR es esencial para asegurar un correcto manejo y un mejor pronóstico.

ABSTRACT

Pure red cell aplasia (PRCA) is a syndrome defined by normocytic normochromic anemia with severe reticulocytopenia and marked reduction or absence of erythroid precursors from the bone marrow. Occasionally it is triggered in the course of collagen or autoimmune diseases. We present the first case reported in the literature of a man with PRCA as the onset form of systemic lupus erythematosus (SLE). A 65-year-old man, who presented normocytic normochromic anemia, ANA 1/5120 and anti-Sm 2.61. He reported oral ulcers, polyarthralgia, swelling of both ankles and photosensitivity. Bone marrow examination showed red cell line hypoplasia due to maturation arrest at the level of the basophilic erythroblast, almost absence of mature cells, and a very high content of large proerythroblasts. With the diagnosis of PRCA as the first manifestation of SLE, he was successfully treated with Prednisone. We can conclude that screening for systemic diseases in patients with PRCA is essential to ensure correct management and a better prognosis.

INTRODUCCIÓN

La aplasia pura de células rojas (APCR) es un síndrome definido por la presencia de anemia normocítica normocrómica, con reticulopenia severa y reducción importante o ausencia de precursores eritroides en la médula ósea, y con preservación de la línea de células blancas y de los megacariocitos¹. Aunque se han descripto casos congénitos (síndrome de Diamond-Blackfan), son más frecuentes los adquiridos por infecciones, tóxicos, neoplasias, colagenopatías o enfermedades autoinmunes¹. Una de sus posibles causas es el lupus eritematoso sistémico (LES) y son escasas las descripciones en las que esta manifestación hematológica es la primera de la enfermedad².

Caso clínico

Paciente masculino, de 65 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), acude por un cuadro de 4 meses de evolución de astenia, mareos, disnea a mínimos esfuerzos, orinas oscuras y palidez. El inicio de los síntomas coincide con la instauración del tratamiento con metformina y lo obliga a atenderse en otro centro hospitalario durante un viaje, donde recibe la transfusión de dos concentrados de hematíes. A la exploración, en su primera visita, se destaca únicamente taquicardia rítmica de 103 lpm y tumefacción indolora de ambos tobillos.

En el primer análisis se comprueban las cifras de: Hb 8,7 g/dl, Hto 24,8%, VCM 87,2 fl, reticulocitos 1,09%, plaquetas 484000/ml y serie blanca normal, niveles de ferritina de 463,95 ng/ml y eritropoyetina (EPO) de 127 mU/ml. El test de Coombs (directo e indirecto) resulta negativo. En la morfología de sangre periférica se aprecia anemia normocítica sin formas patológicas, salvo aislados estomatocitos y ovalocitos, y trombocitosis de aspecto reactivo. También se detecta la existencia de hematíes en el sedimento urinario. La ecografía abdominal y la TAC torácico abdominal son normales.

A pesar de retirar la metformina inicialmente, la evolución clínica y analítica es desfavorable, por lo cual precisa terapia de soporte con cinco concentrados de hematíes. Un mes después de su primera visita presenta las siguientes cifras: Hb 7,1 g/dl, ANA 1/5120 (patrón homogéneo), anticuerpos anti-RNP 4,38, anti-Sm 2,61, anti-Beta2-glicoproteína 1,06 (IgM; normal<1

y anti-EPO indetectables, y niveles normales o negativos de anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Ro, anti-La, anti-Beta2-glicoproteína (IgG) y anticardiolipina. Por otra parte, el resultado de las serologías frente a distintos virus (hepatitis B y C, VIH, citomegalovirus-IgM y parvovirus B19-IgM e IgG) resulta negativo. En la anamnesis dirigida, el paciente refiere haber presentado meses antes ocasionales aftas, poliartalgias en inferfalángicas proximales y metacarpofalángicas, fenómeno de Raynaud en el invierno y fotosensibilidad, y en las semanas anteriores, xerostomía y xeroftalmia.

Se realiza estudio de médula ósea, con evidencia de hiper celularidad y mínima hipoplasia de serie roja por paro madurativo a nivel de eritroblasto basófilo, ausencia casi completa de elementos maduros y contenido muy elevado de proeritroblastos de gran tamaño, con nucléolos evidentes y eritroblastos basófilos, en ausencia de displasia. La citogenética de la médula ósea tampoco muestra la existencia de una neoplasia hematológica. Se indica un estudio hibridación *in situ* (HIS) con sondas específicas de las regiones 5q, 7q, 8 y 20q, sin apreciar alteraciones en estas regiones.

Con el diagnóstico de APCR como forma de debut de LES, se remite al paciente al Servicio de Reumatología y se inicia tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/d. No requiere nueva terapia de soporte hematológico y las cifras de hemoglobina se normalizan en los siguientes meses.

DISCUSIÓN

En 2019 se actualizaron los criterios clasificatorios para el LES en un documento consensuado por la *European League Against Rheumatism* y el *American College of Rheumatology* (EULAR/ACR)³. Aunque este consenso establece como criterios la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune, no son estas las únicas manifestaciones hematológicas posibles del LES. De hecho, se considera que entre el 50 y el 70% de los pacientes con LES pueden presentar alteraciones hematológicas en algún momento, habitualmente en forma de algún tipo de anemia. Un reciente registro de pacientes egipcios con LES y anemia comprobó que en el 41,3% de los casos se trataba de anemia de trastornos crónicos, en el 33,3% de anemia por

déficit de hierro y solo en el 25,3% la etiología fue autoinmune⁴.

Dentro de estas últimas, aunque mucho menos frecuente que la anemia hemolítica autoinmune, también se describió la APCR. En este caso, el mecanismo etiopatogénico es inmunológico, aunque no siempre mediado por inmunocomplejos¹. Determinadas citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleukina 1 alfa y el interferón alfa pueden inhibir en pacientes con LES la proliferación de progenitores eritrocitarios, intervenir en la modulación del metabolismo del hierro, reducir la producción de eritropoyetina (EPO) y disminuir la capacidad del progenitor eritroide de responder a esta hormona⁴.

Hasta el momento la revisión de la literatura describe únicamente 13 casos en los que la APCR se diagnostica como debut o previo al inicio de los demás síntomas de LES (Tabla)⁵⁻¹⁶. Todos corresponden a mujeres, con una edad media de 30 años, siendo el caso actual el primero descrito de un varón, y además de edad avanzada (65 años).

Sin embargo, esta excepcionalidad no puede impedir sospechar en todo paciente con APCR

la existencia de un LES subyacente, por lo cual en estos casos debe realizarse una anamnesis y exploración dirigidas, además de un estudio analítico completo. Creemos que en nuestro paciente un diagnóstico precoz hubiera permitido iniciar el tratamiento a tiempo para evitar su deterioro funcional y la necesidad de repetidas transfusiones.

Se considera que en los casos de APCR secundarios a enfermedades autoinmunes y del colágeno, las manifestaciones hematológicas deben responder al tratamiento específico de la enfermedad de base, que en la práctica suele consistir en la inmunosupresión en las enfermedades autoinmunes¹. Los pacientes detallados en la Tabla así lo demuestran para la APCR como debut de LES; el pronóstico habitualmente es favorable con corticoides, habiéndose descrito solo en dos ocasiones el fracaso terapéutico en los que se requirió terapia alternativa con gammaglobulinas y ciclosporina A^{10,11}.

Se presentó el único caso referido en la literatura de APCR como forma de debut de LES en un varón. Conocer esta asociación permitirá un correcto manejo y un mejor pronóstico.

Tabla: Resúmenes de casos descriptos de APCR como presentación de LES.

Referencia	Sexo	Edad	Síntomas de LES	Analítica	Tratamiento
Caso actual	H	65	Fotosensibilidad, artralgias, aftas	ANA 1/5120, anti-Sm	Prednisona
Heck (1985) ⁵	M	22	Ninguno	ANA 1/10240, anti-DNA	Prednisona
Franzen (1987) ⁶	M	24	Fotosensibilidad, artralgias, rash	ANA 1/1000, anti-Ro, anti-RNP, anticardiolipina	Metilprednisolona
Yamauchi (1987) ⁷	M	33	Artritis, alopecia	ANA 1/20, C3 y C4 bajos	Prednisolona
Barba (1992) ⁸	M	42	Artralgias	ANA 1/40, anti-DNA, anti-Ro, anti-La	Prednisona
Kiely (1995) ⁹	M	22	Ninguno	ANA+, anti-DNA	Prednisolona
Linardaki (1999) ¹⁰	M	21	Fiebre, artralgias, alopecia, rash, aftas	ANA 1/80, anti-Ro, anti-La	Prednisolona
Linardaki (1999) ¹⁰	M	28	Artralgias, lupus discoide	ANA 1/320, anti-Ro, anti-La, C4 bajo	Gammaglobulinas
Duarte-Salazar (2000) ¹¹	M	21	Fotosensibilidad, rash, artritis	ANA 1/320, anti-DNA, anticardiolipina	Ciclosporina A
Jimeno-Sainz (2001) ¹²	M	19	Artritis	ANA, anti-DNA	Prednisona
Mavragani (2003) ¹³	M	38	Fotosensibilidad, rash	ANA 1/640, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, C4 bajo	Prednisolona
Iwadata (2006) ¹⁴	M	33	Ninguno	ANA 1/20480, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, C3 y C4 bajos	Ciclosporina A
Minami (2006) ¹⁵	M	33	Fotosensibilidad, proteinuria	ANA 1/640, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, C4 bajo	Prednisolona
Fallahi (2014) ¹⁶	M	58	Artritis, timoma	ANA 1/320, anti-DNA	Prednisolona + hidroxiclороquina

LES: lupus eritematoso sistémico; H: hombre; M: mujer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. *Blood* 2016 Nov 24;128(21):2504-2509. doi: 10.1182/blood-2016-05-717140.
2. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum* 2002 Feb;31(4):279-83. doi: 10.1053/sarh.2002.30440.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology. Classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
4. Ahmed SA, Farha MA, Rashed LA, Hamaad M. Pathogenic role of érythropoïétine in Egyptian systemic lupus erythematosus anemic patients. Prevalence of different types of anemia in SLE. *Rev Colomb Reumatol* 2019;26(3):151-9.
5. Heck LW, Alarcón GS, Ball GV, et al. Pure red cell aplasia and protein-losing enteropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985 Sep;28(9):1059-61. doi: 10.1002/art.1780280914.
6. Franzén P, Friman C, Pettersson T, Fyhrquist F, Ruutu T. Combined pure red cell aplasia and primary autoimmune hypothyroidism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987 Jul;30(7):839-40. doi: 10.1002/art.1780300720.
7. Yamauchi K, Arimori S. Effective methylprednisolone "pulse" therapy in myeloid aplasia associated with systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Tokai J Exp Clin Med* 1987 Dec;12(5-6):337-41.
8. Barba-Romero MA, Moreno-Merino M, Medrano-González F, Puras-Tellaeché A. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus. *An Med Int* 1992 Jun;9(6):311-2.
9. Kiely PD, McGuckin CP, Collins DA, Bevan DH, Marsh JC. Erythrocyte aplasia and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995 Oct;4(5):407-11. doi: 10.1177/096120339500400512.
10. Linardaki GD, Boki KA, Fertakis A, Tzioufas AG. Pure red cell aplasia as presentation of systemic lupus erythematosus: antibodies to erythropoietin. *Scand J Rheumatol* 1999;28(3):189-91. doi: 10.1080/03009749950154293.
11. Duarte-Salazar C, Cazarín-Barrientos J, Goycochea-Robles MV, Collazo-Jaloma J, Burgos-Vargas R. Successful treatment of pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Oct;39(10):1155-7. doi: 10.1093/rheumatology/39.10.1155.
12. Jimeno-Sainz A, Blázquez-Encinar JC, Conesa V. Pure red aplasia as the first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2001 Jul;111(1):78-9. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00787-2.
13. Mavragani CP, Vlachaki E, Voulgarelis M. Pure red cell aplasia in a Sjögren's syndrome/lupus erythematosus overlap patient. *Am J Hematol* 2003 Apr;72(4):259-62. doi: 10.1002/ajh.10302.
14. Iwadate H, Kobayashi H, Shio K, et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated by pure red cell aplasia and idiopathic portal hypertension after thymectomy. *Mod Rheumatol* 2006;16(2):109-12. doi: 10.1007/s10165-006-0465-7.
15. Minami R, Izutsu K, Miyamura T, Yamamoto M, Sue-matsu E. A case of systemic lupus erythematosus accompanied with pure red cell aplasia. *Japanese J Clin Immunol* 2006;29(3):148-53. doi: 10.2177/jsci.29.148.
16. Fallahi S, Akbarian M, Dabiri S. Pure red cell aplasia as a presenting feature in systemic lupus erythematosus and association with thymoma, hypothyroidism and hypoparathyroidism: a case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014 Apr;13(2):138-43.