



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Caracterización de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Anemia hemolítica asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas en el período 2006-2016.

Integrantes:

Br. Fontes Karoll

Br. Pérez Elizabeth

Br. Lecuna Carolina

Br. Rodríguez Michael

Br. Rodríguez Carina

Br. Rosas Ana

Orientador: Asistente Dr. Ricardo Robaina.

Co-orientador: Prof. Agregado Dr. Ernesto Cairoli.

Ciclo de Metodología Científica II-2017. Grupo 74

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Clínica Médica "C",
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Índice

Resumen:	3
Introducción:	4
Marco teórico:	4
Objetivos:	10
Objetivos generales:	10
Objetivos específicos:	10
Metodología:	10
Resultados:	11
Discusión de resultados:	15
Conclusiones:	18
Agradecimientos:	19
Bibliografía:.....	19

Resumen:

El Lupus Eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida y de compromiso sistémico. Entre las afecciones posibles se encuentra la Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI), la cual forma parte de sus criterios de clasificación. La falta de estudios relacionados con estas dos patologías en Latinoamérica y puntualmente en Uruguay ha generado en el equipo el estímulo e iniciativa para llevar adelante éste trabajo.

Objetivos: El presente estudio tiene como objetivo general evaluar las características de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Anemia Hemolítica Autoinmune asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas. Para dicho fin, el diseño de estudio es descriptivo, observacional, de corte transversal.

Metodología: Se analizaron historias clínicas de aquellos pacientes asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes que presentaban AHAI y LES para valorar las características de éste grupo de pacientes.

Resultados: Fueron incluidas 12 historias, todos los pacientes eran de sexo femenino, la edad media al diagnóstico de LES fue de 34,22 años (rango 13-60), la de AHAI de 33,12 años (rango 11-59). La media de diagnóstico de AHAI precedió 1,11 años la de lupus. El 66,7% eran no caucásicos (afrodescendientes y mestizos) y el 33,3% caucásicos. El 100% (11/11) presentó lupus cutáneo agudo o subagudo, el 54,5% (6/11) sinovitis y el 18,2% (2/11) compromiso renal. El 100% utilizaba Hidroxicloroquina como parte de su tratamiento; 58,3% (7/12) recibía Prednisona y el 71,4% de éstos eran dosis altas. El 58,3% del total asociaba un inmunosupresor ahorrador de corticoides. Al momento de la última consulta el 100% (11/11) no padecía anemia.

Conclusiones: Se analizó una muestra pequeña, de pacientes con la asociación LES y AHAI, la cual es poco frecuente, prevaleciendo en pacientes no caucásicos. Se observó que la AHAI puede ser la primera manifestación e incluso preceder en años al diagnóstico de LES.

Palabras claves: Lupus Eritematoso Sistémico, Anemia Hemolítica Autoinmune, Autoinmune.

Introducción:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida y patogenia autoinmune. Su diagnóstico es clínico e inmunológico y cuenta criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) o en los del grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus (SLICC), debiendo cumplir cuatro o más de los criterios en la evolución de la enfermedad para clasificar como LES.

Su prevalencia es 51 casos por cada 100.000 personas en USA con una relación mujer hombre de 9:1 (entre los 15 y 45 años) (1).

No existen estudios de incidencia o prevalencia en Uruguay. En Latino América contamos con datos obtenidos del Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus (GLADEL), el cual aporta datos generales sobre LES pero no ofrece un estudio específico sobre formas hematológicas del LES (2).

Las manifestaciones clínicas pueden ser musculoesqueléticas, renales, respiratorias, dermatológicas, cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinales y hematológicas.

Dentro de las complicaciones hematológicas se encuentran leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y anemia. Esta última se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad y posee valor pronóstico. Hasta el 50% de los pacientes con LES presentan anemia a lo largo de su evolución, que puede ser de múltiple etiología, tanto inmune como no inmune. La anemia de tipo no inmune puede ser secundaria a insuficiencia renal crónica, ferropenia, inducida por fármacos o por enfermedad inflamatoria (3). Si bien la anemia no inmune es la que se observa con mayor frecuencia en el LES, la Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) es relevante debido a que a pesar de su baja frecuencia puede ser muy grave (4). La AH, tanto inmune como no inmune, puede verse en un 5-10% de los pacientes con LES.

Debido a la baja prevalencia a nivel mundial de la asociación entre ambas patologías, a la escasa evidencia científica en Uruguay y a que existe a disposición un centro hospitalario de referencia nacional como el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (HC), se consideró de mayor interés abordar el tema y aportar los datos surgidos de la casuística de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Marco teórico:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica con un amplio espectro de presentaciones clínicas, pudiendo afectar la mayoría de órganos y tejidos. Posee mucha heterogeneidad en cuanto a su presentación en los distintos

pacientes, lo cual lo lleva a que algunos autores lo consideren un síndrome y no una enfermedad como tal (5)(6).

Su prevalencia es 51 casos por cada 100.000 personas en USA, con una relación mujer-hombre de 9:1. Su incidencia se ha triplicado en los últimos cuarenta años, se cree debido mayoritariamente a una captación precoz y mayor conocimiento de la enfermedad. Dicha incidencia en América del Norte, América del Sur y Europa se considera que es de 2-8 /100.000 personas (1).

Entre el 15-18% de los pacientes se diagnostica antes de los 18 años, y el 18-24,5% después de los 50 años, mientras que la gran mayoría se encuentra comprendida entre estas edades. La etnia, el sexo, la edad de diagnóstico y el perfil de auto anticuerpos son factores pronósticos de la evolución de LES (7).

Los pacientes afroamericanos y latinoamericanos se afectan de forma más frecuente que los caucásicos y presentan además una mayor morbilidad. A su vez, el LES en hombres cursa con mayor frecuencia y gravedad con compromiso renal, mayor daño acumulado y mayor actividad de la enfermedad. Si la edad de inicio para ambos sexos es antes de los 18, se prevé una mayor actividad; sin embargo, el comienzo después de los 50 años determina un curso de menor actividad pero mayor daño acumulado, comorbilidades y compromiso cardiovascular (7).

Se observó un patrón bimodal de mortalidad, estando la precoz relacionada mayoritariamente con períodos de actividad e infecciones (representan un 20-55% del total de muertes en pacientes con LES) y la mortalidad tardía con complicaciones ateroscleróticas. Presentando un riesgo de 2,3-7,5 veces mayor de desarrollar enfermedad coronaria, en comparación con pacientes sin LES (1). La mortalidad ha disminuido con el conocimiento de la enfermedad y debido a la evolución en la medicación utilizada (inmunosupresores), que mejora el pronóstico de los pacientes (8).

Si bien no se ha identificado una sola causa determinante, existen factores predisponentes para el desarrollo de LES. Éstos pueden ser genéticos, ambientales (luz ultravioleta), infecciosos (Virus Epstein Barr), factores farmacológicos y hormonales (anticonceptivos orales). Cabe destacar que el uso de anticonceptivos orales está asociado a mayor riesgo de desarrollar LES en personas genéticamente predisuestas, su utilización no ha sido asociada al incremento de la actividad en mujeres con enfermedad estable (1).

En la patogénesis del LES se encuentra una activación inmunológica excesiva y depósitos de inmunocomplejos en los tejidos, lo cual genera daño celular y tisular (1). El suero de los pacientes con LES contiene anticuerpos que reconocen antígenos propios (autoanticuerpos), en particular antígenos nucleares (lo que se conoce como pérdida de la autotolerancia). Algunos de estos anticuerpos se han asociado con manifestaciones específicas de la enfermedad; por ejemplo los anti-ADNds se asocian con mayor prevalencia de AHAI (8), nefropatía y LES activo (7). Los anticuerpos anti- Antígeno Extraíbles del Núcleo (anti-ENA),

que se presentan en un 20-30 % de los pacientes con LES, abarcan varios tipos de anticuerpos, por ejemplo: los anti-Ro, que tienen una fuerte asociación con fotosensibilidad, lupus neonatal y LES de inicio tardío (7)(8). Los anti-La, relacionados a lesiones cutáneas subagudas, fotosensibilidad, trombosis, rash malar, artritis y serosistis, así como también los anti-Smith (anti-Sm, en 10% de los pacientes), están asociados a úlceras orales, miositis y nefritis lúpica.

Los anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos a blancos moleculares como la Beta₂ glicoproteína 1 (B₂GPL1), protrombina, proteína C activada, activador del plasminógeno tisular entre otros (9).

Los Anticuerpos Anticardiolipinas (aCL) están asociados con tromboembolia recurrente arterial, pérdida fetal recurrente, trombocitopenia, AHAI, enfermedad neurológica. La unión de estos anticuerpos a la cardiolipina en pacientes con enfermedades autoinmunes depende de un cofactor proteico: B₂GPL1, conocido como lipoproteína H. Esta proteína inhibe "in vitro" la ruta intrínseca de la coagulación, la agregación plaquetaria dependiente de Adenosin Difosfato (ADP) y la actividad protrombinasa de las plaquetas activadas. Se propone que el blanco de los anticuerpos de los pacientes con Síndrome Antifosfolipídicos (SAF) puede ser la B₂GPL1 unida a fosfolípidos (esta unión provoca un cambio conformacional en la B₂GPL1 nativa). El antígeno también podría ser un epítipo estructuralmente definido por B₂GPL1 y cardiolipinas (10).

La presencia de AAF incrementa el riesgo de trombosis con una prevalencia 35-42%, enfermedad neurológica, trombocitopenia y aborto en las pacientes con LES. Se ha mostrado que la presencia de SAF aumenta el riesgo de muerte en pacientes con LES (4). El SAF asociado a LES tiene similares características que el SAF primario, sin embargo, la enfermedad valvular cardíaca, AHAI, linfopenia, neutropenia y disminución de C4 son más frecuentes en pacientes lúpicos con SAF (11).

Se evidenció la presencia de anticuerpos (ANA) mucho tiempo antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas del LES a partir del estudio del sueros almacenados de militares (8).

El 65% de los pacientes con LES presentan test de Coombs positivo sin la presencia de hemólisis y éste puede ser incluso positivo en individuos sanos (12).

Otra característica de los pacientes con LES es el bajo nivel de las proteínas del complemento C3 y C4, hecho que se asocia a la actividad de la enfermedad (6).

La enfermedad se caracteriza por cursar con períodos de actividad y remisión. La duración, frecuencia, severidad y afectación de los tejidos varía considerablemente entre los distintos pacientes, lo que resulta en un verdadero desafío el diagnóstico y tratamiento del LES (6).

Existen criterios de clasificación que ayudan al clínico en el diagnóstico de LES. Entre ellos, los más empleados son los criterios ACR y SLICC, que puntúan los signos, síntomas y hallazgos de laboratorio para brindar una mejor aproximación diagnóstica. Con 4 o más de éstos, que se presenten secuencial o simultáneamente, se clasifica la enfermedad como LES.

Criterios ACR:

Criterio	Definición
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares, que respeta los surcos nasogenianos.
2. Eritema discoide	Placas eritematosas elevadas, con descamación queratósica y tapones foliculares.
3. Fotosensibilidad	Exantema cutáneo como resultado de una reacción anormal a la luz solar.
4. Úlceras orales	Úlceras orales o nasofaríngeas, habitualmente indoloras.
5. Artritis no erosiva	Afectando a dos o más articulaciones, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame.
6. Pleuritis o pericarditis	<ul style="list-style-type: none">- Pleuritis: Historia compatible de dolor pleurítico, roce pleural o evidencia de derrame- Pericarditis: Confirmada por ECG o roce pericárdico
7. Afectación renal	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/24 h o superior a 3+ o cilindros hemáticos.
8. Afectación neurológica	En forma de convulsiones o psicosis, en ausencia de fármacos inductores de las mismas o de alteraciones conocidas del metabolismo (uremia, alteraciones electrolíticas).
9. Afectación hematológica	<ul style="list-style-type: none">- Anemia hemolítica con reticulocitosis o- Leucopenia <4000/mm³ en 2 o más determinaciones o- Linfopenia <1500/mm³ en 2 o más determinaciones o- Trombopenia <100.000/mm³ en ausencia de fármacos inductores
10. Alteración inmunológica	<ul style="list-style-type: none">- Anticuerpos antiDNA nativo o- Anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm o- Anticuerpos antifosfolípidos, definidos como:<ul style="list-style-type: none">- títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina IgM o IgG- test positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar de determinación- serología falsamente positiva frente a sífilis durante al menos 6 meses, confirmada por prueba de inmovilización de <i>Treponema Pallidum</i> o por prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente
11. Anticuerpos antinucleares positivos	Detectados por inmunofluorescencia o prueba equivalente, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y en ausencia de fármacos relacionados con <i>lupus-like</i> .

Extraído de: F Rivera, S Anaya CVozmediano. Nefropatía Lúpica. Nefrol al día [Internet]. 2012;7(1).

Criterios SLICC:

Criterios clínicos	Criterios inmunológicos
<ol style="list-style-type: none">1. Lupus cutáneo agudo: Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica como variante de LES, eritema lúpico maculopapular, eritema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis)2. Lupus cutáneo crónico: Lupus discoide clásico localizado (por encima del cuello) o generalizado (por encima y debajo del cuello), lupus hipertrófico (verrucoso), paniculitis lúpica (lupus profundus), lupus eritematoso tumidus, lupus sabañón (lupus chilblain), sobreposición lupus discoide/liquen plano3. Úlceras orales: Paladar, bucal, lengua o úlceras nasales4. Alopecia (que no deje cicatriz): Adelgazamiento difuso o fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles*	<ol style="list-style-type: none">1. ANA por encima del rango de referencia2. AntiDNA de doble cadena por encima del rango de referencia, excepto el que sea tomado por el método ELISA: dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio3. Anti Sm4. Anticuerpos antifosfolípido: cualquiera de los siguientes<ul style="list-style-type: none">• Anticoagulantes lúpico• VDRL falsamente positivo• Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM)• Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)5. Hipocomplementemia (C3/C4 o CH50 bajos)6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica
<ol style="list-style-type: none">5. Sinovitis: Que comprometa dos o más articulaciones y que se caracterice por edema o dolor en 2 o más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal6. Serositis: Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural o dolor pericárdico típico*7. Renal: Relación proteinuria/creatinuria (o proteínas en orina de 24 horas) que representen 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos*8. Neurológico: Convulsiones, mielitis, psicosis o mononeuritis multiplex, neuropatía craneal o periférica. Estado confusional agudo9. Anemia hemolítica o Coombs directo positivo10. Leucopenia (< 4000/mm³ al menos una vez) o linfopenia (< 1000/m³ al menos una vez)*11. Trombocitopenia (< 100 mil/mm³ al menos una vez)*	
Deben cumplirse al menos 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) o nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS o anti DNA	

Extraído de: Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(8):2677–86

La media de edad para el inicio de los síntomas es 29 años y la media para tener 4 criterios ACR es de 31 años según el estudio EUROLUPUS.

Las anormalidades hematológicas son comunes, presentándose en un 70% de los pacientes con LES, pudiendo ser la forma de presentación de la enfermedad.

La anemia en los pacientes con LES posee diferentes etiologías: anemia de las enfermedades crónicas, debida a pérdidas sanguíneas, insuficiencia renal, medicación, infecciones, hiperesplenismo, mielodisplasia, mielofibrosis, anemia aplásica o hemólisis (1).

La OMS define anemia como una concentración de hemoglobina menor a 13mg/dl en hombres, 12 mg/dl en mujeres no gestantes y menor a 11 mg/dl en gestantes.

La principal forma de anemia en los pacientes con LES es la secundaria a enfermedades crónicas, aunque convergen en ellos otros tipos, como la anemia por déficit de hierro y la asociada a insuficiencia renal.

A pesar de estos datos existen estudios que informaron que 2/3 de los pacientes con LES y AHAI presentaron AHAI como manifestación inicial de la enfermedad (13).

La AHAI se debe a la destrucción de glóbulos rojos, la cual puede ocurrir a nivel intravascular o extravascular (a nivel esplénico). Las extravasculares se dividen en anemias por anticuerpos calientes, la más común en el LES, o fríos. La anemia por anticuerpos calientes es aquella que tiene hemólisis máxima a 37° C⁹. Por otro lado, la anemia por anticuerpos fríos es aquella que aglutina por complemento a menos de 37° (14).

Existen dos tipos de Anemia Hemolítica (AH) asociadas a LES, la de etiología autoinmune (presente en el 10% de los pacientes) y la microangiopática.

El diagnóstico clínico de AHAI debe sospecharse por síntomas como taquicardia, disnea, palidez, ictericia y coluria de instalación aguda(15).

En el frotis de sangre periférica se puede observar: esferocitos asociados a hemólisis extravascular o esquistocitos asociados a hemólisis intravascular. El recuento de reticulocitos es habitualmente alto (15). La hemólisis se corrobora por la presencia de bilirrubina indirecta elevada, incremento de lactato deshidrogenada (LDH), disminución de haptoglobina y en el caso de hemólisis intravascular con hemoglobinemia y hemoglobinuria (15).

La transfusión de concentrados eritrocitarios depende del tipo de hemólisis. En la AHAI por anticuerpos calientes, los concentrados eritrocitarios transfundidos son generalmente destruidos por los autoanticuerpos a la misma velocidad que los eritrocitos del paciente, por lo que la transfusión en estos casos puede ser ineficaz (15).

El tratamiento inicial de la AHAI por anticuerpos calientes se realiza con glucocorticoides, siendo éste efectivo en el 70-85% de los pacientes (16). Se recomienda iniciar Prednisona 1 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas o Metilprednisolona 500 a 1000 mg intravenosos en bolo diario (15 mg/kg/día) durante 3 días. En caso de corticodependencia o cuando esté contraindicado el tratamiento con esteroides está indicada la esplenectomía. Otros tratamientos incluyen la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A o micofenolato tanto cálcico como de mofetilo, entre los más utilizados (15).

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20, utilizado en casos de AHAI refractaria en pacientes con LES. Es efectivo contra AHAI y por hemaglutininas frías, con una respuesta media mayor en las formas calientes. Se ha mostrado efectivo tanto en AHAI idiopática como secundaria, así como en la trombocitopenia inmune en pacientes con LES. El tratamiento es bien tolerado, no reportándose efectos adversos graves.

La terapia de segunda línea con Rituximab lleva a tasas de respuesta similares a la esplenectomía (70%), pero las respuestas inducidas por el fármaco parecen ser menos sostenidas (17).

La recurrencia de AHAI es poco frecuente entre los pacientes bajo tratamiento, siendo la de crisis hemolítica severa de 3-5% de veces al año (18).

La Hidroxicloroquina (HCQ) es un antimalárico de síntesis utilizado como fármaco de primera línea en el LES. Tiene múltiples beneficios en el tratamiento del LES, a nivel renal,

cutáneo, articular y cardiovascular entre otros. De hecho su utilización en dosis de 200 mg día durante 3 meses, demostró disminuciones significativas del colesterol total y la fracción LDL, hecho que podría mejorar el pronóstico cardiovascular del paciente con LES (19). Dosis acumulativas mayores a 365 gramos disminuyen la frecuencia cardíaca hecho que puede ser cardioprotector (por su efecto betabloqueante símil) pero a la vez podría estar sugiriendo cardiotoxicidad (20)(21). Así mismo, los resultados del GLADEL muestran que tiene mayor impacto en la reducción de la morbimortalidad en mestizos asociado de forma dependiente al tiempo de tratamiento (22).

Objetivos:

Objetivos generales:

Evaluar las características de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Anemia Hemolítica Autoinmune asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas.

Objetivos específicos:

Establecer las características clínicas y analíticas de estos pacientes.

Describir los tratamientos realizados.

Determinar la prevalencia de Anemia Hemolítica Autoinmune de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico asistidos en Policlínica de Enfermedades Autoinmunes desde 1 de Junio del 2006 hasta 31 de Diciembre del 2016.

Metodología:

El diseño del estudio fue descriptivo, observacional, transversal. Se incluyeron pacientes con LES asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas, que presentan Anemia Hemolítica Autoinmune.

Se identificaron los casos de pacientes con LES y anemia hemolítica autoinmune desde la base de datos de la unidad de autoinmunes para posteriormente revisar las respectivas historias clínicas en el período comprendido desde 1 de Junio del 2006 - 31 de Diciembre del 2016.

Criterios de inclusión y exclusión: fueron incluidos pacientes que cumplieran al menos 4 criterios clasificatorios del grupo SLICC. Fueron excluidos pacientes con síndrome de superposición con otras enfermedades autoinmunes, salvo la concomitancia con SAF y

síndrome de Sjögren asociado (altamente frecuentes en pacientes con LES y secundarios al propio lupus).

Se recolectaron datos preservando el anonimato, mediante un número identificador en la máscara de recolección de datos, sin aludir al paciente en estudio, no constando en la misma nombre, número de cédula, número de registro hospitalario, domicilio, teléfono u otro dato por medio del cual pueda ser localizado. Por todo lo antes mencionado, no fue necesaria la solicitud de consentimiento informado. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" el 5 de Junio del 2017.

Se obtuvieron variables cualitativas y cuantitativas incorporándose en una máscara de captura de datos del programa Excel. Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS 17.0, en las variables cualitativas se realizó cálculo de frecuencia y moda, mientras que para las cuantitativas el cálculo de la media, mediana y desvío estándar. Para el análisis de asociación se empleó test de Chi cuadrado o test de Fisher en los casos que fue necesario. Se utilizó test de Student para valorar diferencia de medias, previo a la valoración de normalidad mediante test de Kolmogórov-Smirnov.

Resultados:

En el período comprendido entre 1 de Junio del 2006 y 31 de Diciembre del 2016, en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas se asistieron 12 pacientes con la asociación LES y AHAI. El 100% de sexo femenino, con una edad media de 45,42 años (25-61). La edad media al diagnóstico de LES fue 34,23 años (13-60), un 27% (3/11) se diagnosticó antes de los 18 años, un 45% (5/11) entre 18-50 años y 27% (3/11) luego de los 50 años. La edad media al diagnóstico de AHAI fue 33,12 años (11-59). Ésta precedió en 1,11 años al diagnóstico del LES.

Variables	Frecuencia Absoluta	Frecuencia relativa
Sexo Femenino	12	100%
Etnia: Caucásicos Afrodescendientes Mestizos	4/12 2/12 6/12	33,3% 16,6% 50%
Departamento de Origen: Montevideo Interior	2/10 8/10	20% 80%
Edad al diagnóstico de LES: < 18 años 18-50 años >50 años	3/11 5/11 3/11	27% 45% 27%
Relación diagnóstico AH/LES: Previo: Concomitante:	4/11 7/11	36,4% 63,6%
Criterios Clínicos presentes: Lupus cutáneo agudo/subagudo Alopecia no cicatricial Sinovitis Pleuritis o pericarditis Afección renal Nefropatía clínica PBR Afección neurológica Leucopenia Linfopenia	11/11 2/11 6/11 1/11 2/11 3/11 1/11 1/11 3/12 5/12	100% 18,2% 54,5% 9,1% 18,2% 27,3% 9,1% 9,1% 25% 41,7%
Criterios Inmunológicos: ANA positivo Anti-DNA Inhibidor Lúpico ACA IgG ACA IgM B2GP1 Hipocomplementemia Prueba COOMBS	12/12 6/11 2/9 3/9 3/9 4/6 6/9 9/9	100% 54,5% 22,2% 33,3% 33,3% 66,7% 66,7% 100%
Diagnóstico según criterio: ACR SLICC	10/12 12/12	83,3% 100%
Fármacos recibidos: HCQ Metrotexate Azatriopina Micofenolato Prednisona -dosis >7,5 mg/día	12/12 0 1/12 6/12 7/12 5/12	100% 0% 8,3% 50% 58,3% 41,7%

TABLA 1. Características de la muestra.

De la totalidad de la muestra, en 36,4% (4/11) se diagnosticó la AHAI previo al LES, 63,6% (7/11) de forma concomitantemente, destacando que ninguno presentó AHAI posterior al LES.

Referente a la etnia el 66,7% de la muestra comprendía afrodescendientes y mestizos (16,7% y 50% respectivamente), y el 33,3% caucásicos, destacándose en este último un diagnóstico a temprana edad así como mayores índices de actividad del LES.

El 66,7% (8/12) de los pacientes proviene del interior del país, siendo uno de los casos de procedencia extranjera (mujer venezolana).

El 100% (11/11) presentó LES cutáneo agudo y/o subagudo, 54,5% (6/11) sinovitis y 18,2% (2/11) compromiso renal.

En cuanto al test de Coombs, se contó con 9/12 registros de los cuales el 100% eran positivos. En los casos restantes se contó con el informe médico dando constancia en la historia clínica u hoja de traslado (no contando con el estudio en forma directa).

Todos los casos cumplieron criterios clasificatorios necesarios para el diagnóstico de LES según SLICC, en cuanto a los criterios ACR dos quedaron en categoría lupus like (LES probable).

En nuestro estudio, se obtuvo títulos de AAF en el 75% (9/12), de los cuales el 66,7% (6/9) fue positivo.

La totalidad presentó anticuerpos ANA positivos. De los que existió registro, 54,5% con anticuerpos anti-DNA positivos, y 50% de hipocomplementemia.

En la última paraclínica el 83,3% (10/12) presentó valores de hemoglobina en el rango de la normalidad, 16,7% sin paraclínica.

Haciendo referencia al tratamiento, todos estaban en tratamiento con HCQ. Un 58,3% (7/12) recibía Prednisona, y un 57% (4/7) utilizaba inmunodepresores de síntesis como Micofenolato de mofetilo. El 71,4% (5/7) recibían dosis altas de Prednisona.

Es de destacar que en dos de los pacientes en el transcurso de su enfermedad requirieron Rituximab, uno de ellos en más de una oportunidad. En ambos casos la indicación del Rituximab estuvo asociada a AHAI refractaria, habiendo utilizado al menos dos inmunodepresores de síntesis diferentes. Así mismo, en la paciente que se realizó la esplenectomía para el control de la AHAI, dicha indicación se realizó mucho tiempo antes que se conocieran los beneficios del Rituximab en éste tipo de patologías.

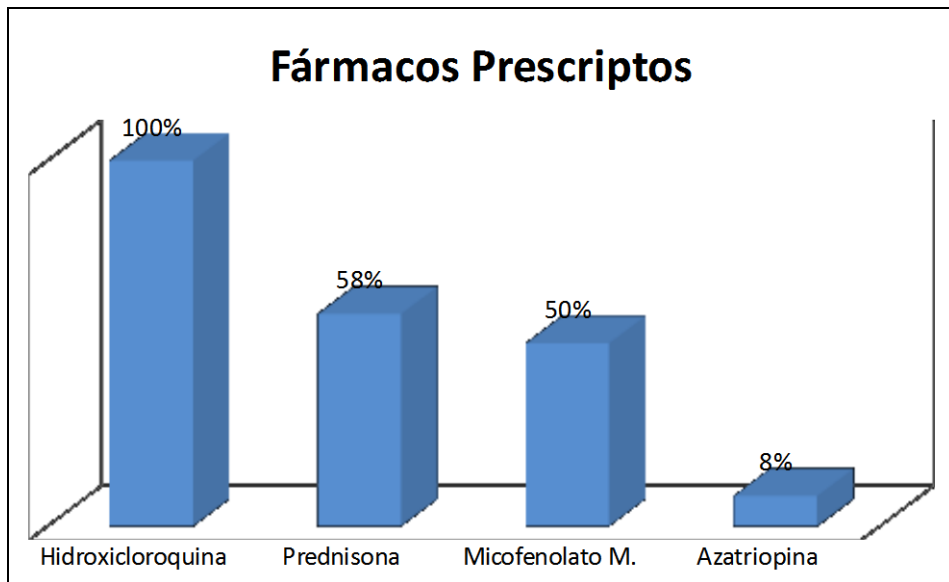


Gráfico 1.

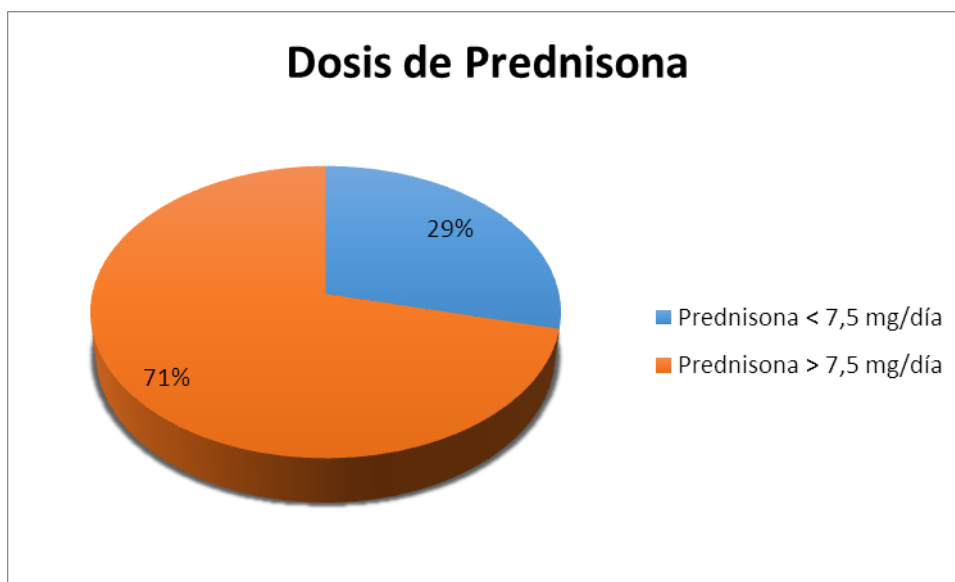


Gráfico 2.

Discusión de resultados:

La Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Clínica Médica “C” del Hospital de Clínicas, es el grupo de referencia del Hospital Universitario, donde se asisten pacientes con enfermedades autoinmunes procedentes de todas partes del Uruguay, siendo el LES la patología más prevalente entre los pacientes recibidos. En el período comprendido entre Junio del 2006 hasta Diciembre del 2016 fueron asistidos una totalidad de 12 casos de pacientes que asociaron LES y AHAI.

La población en estudio presentó una media de 45,42 años, con un rango comprendido entre 25 y 61 años, predominando en un 100% el sexo femenino.

En esta investigación el LES se diagnosticó en el 27,3% (3/11) antes de los 18 años, un 45,5% (5/11) entre 18-50 años y 27,3% (3/11) luego de 50 años. Pinto LF en el 2008 demostró que entre el 15-18% de los pacientes se diagnostica antes de los 18 años, y el 18-24,5% después de los 50 años, mientras que la gran mayoría se encuentra comprendida entre estas edades (7).

En nuestro trabajo se destaca que la media para el diagnóstico de LES es 34,2 años (13-60 años). En Asturias el 72% de los casos de LES se diagnosticó entre los 15-49 años, el 24,5% en personas de 50 años o más y sólo el 3,3% antes de los 15 años (7).

En nuestro estudio la media para el diagnóstico de AHAI fue de 33,1 años (11-59 años). Si se compara la media de presentación de AHAI y LES se observa que la media de AHAI precede 1,11 años la de LES. De la totalidad de la muestra, ninguno presentó AHAI luego del diagnóstico de LES. La AHAI precedió al LES en un 36,4% (4/11) y 63,7% (7/11) se diagnosticó conjuntamente. Coincidiendo esto con lo descrito por García Tello en su revisión de “Manifestaciones Hematológicas en el Lupus Eritematoso Sistemático” en la que refiere que de los pacientes que presentan AHAI y LES, 2/3 debutan con AHAI. Así mismo, se ha encontrado que la AHAI puede anteceder en años al diagnóstico de LES (4). Esto también lo afirma Bertsias (1) en su trabajo en el año 2012 y Giannouli, 2006 (13).

En cuanto a la distribución étnica, encontramos que el 33,3% eran caucásicos, 16,7% afrodescendientes y 50% mestizos, agrupando éstos dos últimos representan el 66,7% de la muestra. Cabe destacar que en los pacientes caucásicos el diagnóstico fue temprano, así como con mayor afección por el LES, aunque en el grupo de los afrodescendientes, existió un caso que requirió esplenectomía. En concordancia con lo observado por Pinto LF, quien afirma que los pacientes afro-latinoamericanos se afectan de forma más frecuente que los caucásicos y presentan además una mayor morbilidad. El trabajo recientemente publicado por el grupo GLADEL, muestra el mismo perfil de resultados en cuanto a la AHAI y su mayor prevalencia en pacientes mestizos con LES (2). Si la edad de inicio para ambos sexos es antes de los 18 años, se prevé una mayor actividad; sin embargo, el comienzo después de los 50 años determina un curso de menor actividad pero mayor daño acumulado, comorbilidades y compromiso

cardiovascular (7).

El trabajo de Cairoli E. hace referencia al estudio del grupo GLADEL el que “permitió conocer que los mestizos (con mayor proporción de genes amerindios) tienen mayor susceptibilidad para desarrollar LES, mayor probabilidad de tener familiares con LES, mayor riesgo de desarrollar formas graves de LES, mayor riesgo específico de nefropatía lúpica, mayor riesgo de comenzar más tempranamente con síntomas de LES. A su vez los índices de actividad son mayores en los afrolatinoamericanos y mestizos comparado con caucásicos, lo que se asocia a mayor daño acumulado y peor pronóstico” (22).

Se destaca que el 80% de los pacientes asistidos procede del interior del país, lo que sugiere que los centros especializados en la asistencia de enfermedades autoinmunes sistémicas se encuentran centralizados en la capital. Por este motivo se considera que es importante la descentralización de la medicina.

El LES cutáneo agudo y/o subagudo se presentó en el 100% (11/11), 54,5% (6/11) sinovitis y 18,2% (2/11) compromiso renal. Szczęch Justyna en su trabajo *Clinical Characteristics of Cutaneous Lupus Erythematosus* menciona que hasta un 75% de los pacientes presenta algún tipo de manifestación cutánea a lo largo de su enfermedad (23). Según Bertias las afecciones musculoesqueléticas se dan en el 53-95%, y la nefropatía ocurre en el 40-70% de los pacientes siendo esta última la mayor causa de morbilidad y admisión hospitalaria (1).

De la totalidad de la muestra, se cuenta con 81,8% de Test de Coombs, todos positivos y 18,2% sin datos. Builes señala que el 65% de los pacientes con LES presentan Test de Coombs positivo sin la presencia de hemólisis y éste puede ser positivo también en individuos sanos (12). Incluso los nuevos Criterios Clasificatorios de SLICC consideran como un criterio la presencia de Coombs positivo sin AH (24).

De los datos recolectados, la totalidad cumple los Criterios Clasificatorios de SLICC, existiendo dos casos que no cumplen con los de ACR, esto es debido a la falta de registros en las historias clínicas, siendo una de ellas de procedencia extranjera.

En nuestro trabajo se contó con títulos de AAF en el 75% de los casos, de estos el 66,7% fue positivo. De un total de 6 pacientes, se cuenta con dos que tienen un sólo tipo de anticuerpo positivo, los restantes tienen más de uno. De estos se destaca que 22,2% (2/9) presenta Anticoagulante Lúpico (IL), aCL IgG 33,3% (3/9), aCL IgM 33,3% (3/9), B₂GLP1 66,7% (4/6).

En el estudio de Amigo MC y colaboradores “Antiphospholipid syndrome in SLE” el IL se encontró en el 19,7%. Estos individuos poseen mayor riesgo de desarrollar trombosis, lo cual aumenta la morbimortalidad. También se observó que los pacientes con AHAI e IL responden menos al tratamiento (25).

Los pacientes con LES y AHAI que poseen concomitantemente Coombs positivo y aCLs son los que tienen títulos más altos de las mismas. En los que presentan LES sin AHAI

tienen valores de IgG e IgM más elevados que los controles sanos, pero inferiores a los antes mencionados. Las aCLs están involucradas en la fisiopatología de la destrucción eritrocitaria independientemente del LES subyacente (26). En presencia de LES el IL se expresa en un rango entre 7-65% y las aCLs en un rango entre 17 - 86% (4).

En base a los datos encontrados en nuestro trabajo y considerando datos de la bibliografía, podemos decir que la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos es mayor en paciente con LES y AHAI que en aquellos con LES pero sin AHAI (donde la frecuencia habitual es cercana al 30 – 40%). Esta mayor presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con LES y AHAI, sugiere que frente al debut clínico de una mujer joven con AHAI de etiología no aclarada, la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos podría estar indicando, o bien la presencia de LES, o de mayor riesgo de evolucionar al mismo en los meses siguientes.

De los datos recabados todos tienen anticuerpos ANA positivos, de los que contamos con anticuerpos anti DNA 54,5% (6/11) son positivos, y de los que existía registro el 66,7% (6/9) presentaron hipocomplementemia.

Si bien no contamos con datos de la hemoglobina al diagnóstico, con el tratamiento farmacológico instaurado, en las que existieron registros disponibles, los valores de hemoglobina estaban en rango de normalidad.

En cuanto al tratamiento a todos se les prescribió HCQ. El 58,3% (7/12) está tratado con Prednisona, asociado a Micofenolato de mofetilo el 57,1%(4/7). Actualmente el 71,4%(5/7) de los pacientes están tratados crónicamente con dosis altas de Prednisona (mayores de 7,5mg/día). Guillermo Ruiz-Irastorza demuestra una fuerte relación entre sus efectos adversos y la dosis diaria. La ocurrencia de hiperglicemia o de osteoporosis es más frecuente en pacientes tratados con dosis mayores a 2.5 mg/día de Prednisona, la de síndrome de Cushing con más de 5 mg/día, cataratas más de 6 mg/día, glaucoma y enfermedades cardiovasculares más de 7.5 mg/día. Debido a esto, se considera seguro la utilización de dosis menores a 7.5 mg/día (27).

Los pacientes tratados con dosis mayores a 7,5mg/día, no recibían la misma como tratamiento de su anemia hemolítica, sino que estaba indicado por otras afecciones como nefropatía proliferativa, neuropatía y serositis. Todos ellos tenían asociado un inmunosupresor ahorrador de corticoides (Micofenolato de mofetilo).

Todos los pacientes se encontraban recibiendo HCQ y de estos el 25% era su único tratamiento. Este es un antimalárico de síntesis utilizado como fármaco de primera línea en el LES. De su uso prolongado se obtienen beneficios que superan los riesgos potenciales (19), destacándose a nivel cardiovascular: disminución del colesterol total, de las LDL (19) y de la frecuencia cardiaca (20), no disminuyendo así la trigliceridemia significativamente (19). Así mismo, tiene mayor impacto en la reducción de la morbimortalidad en mestizos asociado de forma dependiente al tiempo de tratamiento (22).

Es de destacar que dos de los pacientes en el transcurso de su enfermedad requirieron Rituximab, uno de ellos en más de una oportunidad debido a crisis hemolíticas refractarias al tratamiento. Luego de administrado este anticuerpo monoclonal los pacientes tuvieron una buena respuesta.

En cuanto a las debilidades de este trabajo, se contó con una muestra pequeña pero no despreciable de pacientes, debido a que la asociación LES y AHAI es una patología poco frecuente. Así mismo existió dificultad para la recolección de los datos debido a que no hubo un registro de todas las variables completas en las historias clínicas revisadas. Se considera que se debe continuar la búsqueda y valoración de los pacientes con LES en general y los que poseen la asociación para mejorar la caracterización de la patología de forma más precisa. Al observar una tendencia a la positividad de los AAF en esta asociación, se sugiere la realización a futuro de investigaciones en esta línea.

Algunos de los datos de interés que no se lograron obtener del análisis de las historias clínicas fueron los niveles de hemoglobina al debut de la anemia hemolítica, nivel de LDH, de bilirrubina indirecta y niveles de haptoglobina. Esta última especialmente marca la evidencia de hemólisis a nivel intravascular siendo su disminución un indicador fiel de anemia hemolítica.

Debido a la falta de registros de los pacientes en la unidad, en estos años, no contamos con el registro total de los pacientes asistidos con LES, impidiendo determinar la prevalencia de Anemia Hemolítica de la muestra de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico asistidos en Unidad de Enfermedades Autoinmunes desde 1 de Junio del 2006 hasta 31 de Diciembre del 2016.

Conclusiones:

La AHAI es un hecho característico (y diagnóstico) en pacientes con LES, siendo sin embargo un hecho poco frecuente. Si bien la serie analizada es pequeña, la mayoría de los datos obtenidos son comparables a los referidos por la bibliografía. Los hechos más destacables fueron, la mayor prevalencia de AHAI en pacientes no caucásicos, el comienzo de la anemia 1 año antes del diagnóstico del LES y la mayor presencia de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con AHAI. Por este motivo, se considera importante el seguimiento de pacientes diagnosticados con AHAI tomando en cuenta el posible desarrollo a futuro de LES. Dicha importancia radica en los hallazgos de este estudio, ya que como se observó la AHAI puede ser la primera manifestación e incluso anteceder en años al diagnóstico de LES. De igual manera, se deberá continuar el estudio de la población con la asociación para un mejor conocimiento de sus características.

Agradecimientos:

A nuestros docentes orientadores y a los integrantes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Clínica Médica "C".

Bibliografía:

1. Bertsias George et al, Lupus S, Features C. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. Eular On-line Course Rheum Dis [Internet]. 2012;(1909):476–505. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
2. González-Naranjo LA, Betancur OM, Alarcón GS, Ugarte-Gil MF, Jaramillo-Arroyave D, Wojdyla D, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):675–83.
3. M GI. Tratamiento de las citopenias asociadas al Lupus Eritematoso Sistémico. In: Elsevier España, editor. *Manual SER* [Internet]. 1ª. Madrid, España; 2014. p. 113–7. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/Manual_ERAS.pdf
4. García Tello A, Villegas Martínez A GFA. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistemático. *An Med Interna* [Internet]. 2002;19(10):539–43. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n10/revision2.pdf>
5. Albert DA, Munson R, Hadler NM. Is lupus a syndrome or a disease? *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2000;6(6):318–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19078492>
6. Kyttaris VC. Systemic lupus erythematosus: from genes to organ damage. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2010;662:265–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3153363&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Pinto LF, Vel CJ, Marquez J. Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2008;15(4):291–8. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000400004
8. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons

- from the “Euro-Lupus Project.” *Autoimmun Rev* [Internet]. 2006;5(3):180–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16483917>
9. Tincani A, Casu C, Cartella S, Ziglioli T, Cattaneo R. [Antiphospholipid antibody: laboratory, pathogenesis and clinical manifestations]. *Reumatismo*. 2010;62(1):65–75.
 10. García-García C. Anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido: actitudes diagnósticas y terapéuticas. *Actas Dermosifiliográficas* [Internet]. 2007;98(1):16–23. Available from: <http://www.actasdermo.org/es/anticuerpos-antifosfolipido-sindrome-antifosfolipido-actitudes/articulo/13099344/>
 11. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* [Internet]. 1994;96(1):3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8304360>
 12. Builes Carlos Esteban, Durango Isabel Cristina VCJ. Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antinucleares negativos y anemia hemolítica. *Acta Médica Colomb* [Internet]. 2010;35(4):179–82. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v35n4/v35n4a04.pdf>
 13. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas a G. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006;65(2):144–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079164>
 14. Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2006;19–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124034>
 15. Santé HA de. Anémies hémolytiques auto-immunes Protocole national de diagnostic et de soins [Internet]. 2009. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_ahai_web.pdf
 16. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* [Internet]. 2014;99(10):1547–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181250/>
 17. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood* [Internet]. 2015;125(21):3223–9. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/125/21/3223?sso-checked=true>
 18. Kokori SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas a G, Moutsopoulos HM. Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* [Internet]. 2000;108(3):198–204. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10723973>
 19. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus* [Internet]. 2012;21:1178–82. Available

- from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22641182>
20. Cairoli E, Bruzzone M, Favretto S FJ. Beneficios y efectos adversos cardiovasculares de la Hidroxicloroquina en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. 2010; Available from: <http://www.estudiantes.csic.edu.uy/2015/09/02/fmed-beneficios-y-efectos-adversos-cardiovasculares-de-la-hidroxicloroquina-en-pacientes-con-lupus-eritematoso-sistemico/>
 21. Cairoli E, Danese N, Teliz M, Bruzzone MJ, Ferreira J, Rebella M, et al. Cumulative dose of hydroxychloroquine is associated with a decrease of resting heart rate in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus* [Internet]. 2015;24(11):1204–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203315580870>
 22. E C. Lupus Eritematoso Sistémico: Clínica, diagnóstico y diez preguntas necesarias. *Tendencias en Med* [Internet]. 2015;23(46):25–36. Available from: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes46/art_06.pdf
 23. Szczech J, Rutka M, Samotij D, Zalewska A, Reich A. Clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus. *Adv Dermatology Allergol* [Internet]. 2016;1(1):13–7. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pdia.2014.44031>
 24. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(8):2677–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553077>
 25. Amigo MC, Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid syndrome in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* [Internet]. 1998;12(3):477–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9890108>
 26. Lang B, Straub RH, Weber S, Röther E, Fleck M, Peter HH. Elevated anticardiolipin antibodies in autoimmune haemolytic anaemia irrespective of underlying systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 1997;6(8):652–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364424>
 27. Unlu O, Zuilu S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2016;3(2):75–84. Available from: <http://www.eurjrheumatol.org/sayilar/206/buyuk/75-84.pdf>