

HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A THROMBOTIC RISK FACTOR
IN PATIENTS SUFFERING FROM SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS
AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Laura Onetti*, Susana Villafañe[‡], Emilia Menso*, Cristina Drenkard*,
Susana Gamron*, Gloria Barberis* y Carlos M. Onetti*

*Servicio de Reumatología - U.H.M.I 1 •Laboratorio de Inmunología

[‡]Laboratorio de Hemostasia,

Hospital Nacional de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba

Santa Rosa 1564 - Córdoba - 5000

reumahnc@tutopia .com

ABSTRACT

Objectives: to detect the prevalence of hyperhcy in SLE patients with and without antiphospholipid syndrom; to compare the Hcy levels between those patients and healthy controls and to determine the correlation between hyperhcy and antiphospholipid antibodies.

Patients and methods: we studied 44 SLE patients: 17 had antiphospholipid syndrom and 27 didn't have it, and we compared them to 24 healthy controls. All of them where checked clinically and with laboratory tests like anticardiolypin antibodies, lupus anticoagulant and Hcy. Hcy > 9 was considered abnormal. Patient who had hyperhcy were treated with folic acid+vitB6+vitB12 a month along. Statistical analysis: cualytative variables: chi square or Fischer's; cuantitative variables: Student's T test or Mann-Whitney's test.

Results and conclutions: there were 35 trombotic manifestations in 44 patients. Hyperhcy was present in 27 SLE patients (61,4%), 12 of them had antiphospholipid syndrom. Hcy concentrations patients vs.controls was

statistically different ($p=0,002$). There was also stastistically different the hcy concentration from SLE patients with SAF vs controls ($p=0,003$) and without SAF vs controls ($p= 0,015$). From 33 SLE patients, 20 (33%) were aCL(+). 15(75%) of them had hiperhcy.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia (hiperhcy) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con y sin síndrome antifosfolípido (SAF); comparar los niveles de homocisteína (Hcy) entre pacientes con LES (con y sin SAF asociado) y un grupo de controles sanos y determinar la correlación entre hiperhcy y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 44 ptes con LES, portadores o no de SAF. Se los dividió en 2 grupos: 17 con LES y SAF y 27 con LES sin SAF y se compararon con 24 controles sanos. A todos se les realizó interrogatorio, examen físico y pruebas de laboratorio: anticuerpos anticardiolipinas (aCL), anticoagulante lúpico y Hcy. Se consideró

hiperhcy a valores superiores a 9. A los ptes con hiperhcy se los trató con ácido fólico + B6 + B12 durante un mes. Análisis estadístico: variables cualitativas: Chi cuadrado o Exacta de Fischer y cuantitativas: test T de Student o Mann-Whitney test.

Resultados y conclusiones: Hubo 35 manifestaciones trombóticas en los 44 pacientes. Se encontró Hiperhcy en 27 ptes con LES (61,4%), de los cuales 12 tenían SAF. La diferencia entre los valores de Hcy de los pacientes con o sin SAF no fue significativa ($p=0,42$). Comparando las concentraciones de Hcy entre pacientes y controles, la diferencia fue muy significativa ($p=0,002$). También tuvo significación estadística la diferencia entre las concentraciones de Hcy de los pacientes con LES sin SAF vs. controles ($p=0,015$) y LES con SAF vs. controles ($p=0,003$). A 33 ptes se les dosó aCL: 20 (60,6%) fueron (+). De estos, 15 (75%) tenían hiperhcy. De los 27 pacientes con LES que tenían hiperhcy, sólo 18 cumplieron con el mes de tratamiento con a.fólico+B6+B12. 16 de 18 (88,8%) normalizaron o disminuyeron la Hcy.

INTRODUCCIÓN

Los factores de riesgo tradicionales para la enfermedad aterotrombótica arterial incluyen aumento de las lipoproteínas de baja densidad, colesterol, hipertriglicéridemia, una dieta rica en grasas, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, además de una historia familiar positiva. Estos factores de riesgo clásicos, a pesar de ser numerosos, no alcanzan a explicar toda la prevalencia existente de aterotrombosis. Nuevos e importantes factores como altos niveles de fibrinógeno y la hiperhomocisteinemia, han demostrado ser factores de riesgo independientes que pueden al menos en parte ofrecer una respuesta (1-2).

Actualmente existen numerosos estudios epidemiológicos que indican que el aumento de la homocisteína se asocia a un significativo e independiente incremento de la enfermedad coronaria, cerebrovascular y periférica como así

también a eventos tromboembólicos venosos (3-4). Se sabe además, a través de estudios experimentales, que la hiperhomocisteinemia induce daño endotelial por su efecto citotóxico directo y se ha vinculado a la homocisteína con la activación de la agregación plaquetaria y anomalías de la cascada de la coagulación, promoviendo así un importante efecto procoagulante (5-7).

Debemos recordar que la homocisteína es un producto intermedio del metabolismo de la metionina, aminoácido que se encuentra en grandes cantidades en la dieta occidental. El metabolismo de la metionina está influenciado por alteraciones en la concentración de folatos, vitamina B6, cobalamina o la actividad de las diferentes enzimas que participan en las vías de transulfuración o de remetilación de la homocisteína (8-9).

La concentración intracelular de homocisteína es mantenida dentro de estrechos límites a través de mecanismos de regulación que controlan las vías metabólicas según los requerimientos fisiológicos del organismo.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) constituyen un grupo de riesgo particular para el desarrollo de complicaciones trombóticas. Esto puede deberse a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o deficiencias de proteínas anticoagulantes. Recientemente se ha destacado la asociación entre eventos trombóticos cardiovasculares y niveles elevados de homocisteinemia en una gran cohorte de pacientes con LES de Baltimore (10). Esta asociación parece ser más importante en aquellos pacientes que presentan además anticuerpos antifosfolípidos.

A nivel poblacional, se sabe que en sujetos sanos gran parte de la variación de los niveles plasmáticos se explicaría por factores ambientales: ingesta elevada de proteínas y, fundamentalmente, déficit de ácido fólico y de vitamina B6 y B12.

La importancia de la hiperhomocisteinemia se incrementa al conocer que ésta tiene "niveles endémicos" y se ha especulado acerca del gran impacto que podría ejercer una

política sanitaria que apunte a reducir el riesgo asociado a la misma y la alta prevalencia en la población.

OBJETIVOS

- Determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con y sin síndrome antifosfolípido (SAF)
- Comparar los niveles de homocisteína entre pacientes con LES (con y sin SAF asociado) y un grupo de controles sanos
- Determinar la correlación entre hiperhomocisteinemia y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 44 pacientes (40 mujeres y 4 varones), media etaria 37,9 años (rango 22 - 69 años) que fueron asistidos en el Servicio de Reumatología - UHMI 1 del Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba por padecer de lupus eritematoso sistémico, diagnosticado en base a los criterios ACR actualizados (1997), portadores o no de síndrome antifosfolípido. Se estableció como SAF al antecedente de por lo menos dos manifestaciones clínicas asociadas a los anticuerpos anticardiolipinas en títulos moderados a elevados y/o anticoagulante lúpico. Las manifestaciones clínicas que se consideraron fueron la trombosis venosa o arterial y la pérdida fetal recurrente. Además se tuvo en cuenta la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia, úlceras en piernas y livedo reticularis.

Se dividió a los pacientes en 2 grupos: 17 pacientes con LES con SAF y 27 pacientes con LES sin SAF. Además se estudiaron 24 controles sanos (18 mujeres y 6 varones), media etaria 34,3 años (rango 24 - 60 años).

A todos los pacientes se les realizó un interrogatorio, examen físico exhaustivo (con especial atención en manifestaciones trombóticas y de actividad de la enfermedad) y pruebas de laboratorio que fueron las siguientes:

rutina, anticuerpos anticardiolipinas (ACa) por ELISA, anticoagulante lúpico (AL) según recomendaciones del SSC de la ISTH (Standardization Subcommittee, International Society of Thrombosis and Haemostasis) y homocisteína (Hcy). A los controles sanos sólo se les midió la homocisteína.

La Hcy fue valorada por un inmunoensayo de polarización de la fluorescencia (FPIA), utilizando para ello el analizador IMX. Los valores superiores a 9 fueron considerados como hiperhomocisteinemia (hiperhcy).

A los pacientes en los que se detectó hiperhcy se los trató con ácido fólico + vit B6 + vit B12, durante un mes, realizándoseles luego de dicho período otra determinación de Hcy. Sólo 18 de los 27 pacientes en estas condiciones terminaron el mes de tratamiento hasta la presentación de este estudio.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se analizaron por medio de la prueba de Chi cuadrado o Exacta de Fischer. Las variables cuantitativas se analizaron mediante test T de Student o Mann-Whitney test según correspondió.

RESULTADOS

De los 44 pacientes con LES estudiados, 17 fueron clasificados como portadores de SAF (15 mujeres y 2 varones) y 27 como no portadores del mismo (25 mujeres y 2 varones).

Los antecedentes clínicos y el examen físico mostraron que 8 pacientes (18,18%) presentaron trombosis venosa profunda, 2 pacientes (4,54%) trombosis arterial, 8 (18,18%) mostraban livedo reticularis y 2 (4,54%) tenían úlceras en piernas. Se encontró trombocitopenia y/o anemia hemolítica en 9 pacientes (20,45%) y 6 (13,64%) mujeres tenían el antecedente de pérdidas fetales recurrentes. (Fig 1)

Figura 1

pte	TVP	o. art	l. ret	p.f.r.	úlc	aCl o AL	Hcy (μmol/l)
1	+	-	-	+	-	+	5,10
2	+	-	-	+	-	+	5,20
3	-	-	-	-	-	+	6,60
4	+	-	-	-	-	+	7,50
5	+	-	+	-	-	+	9,00
6	-	+	-	-	-	+	9,20
7	-	-	+	-	+	+	10,2
8	-	-	-	-	-	+	10,4
9	+	-	-	-	-	+	11,8
10	-	-	-	-	-	+	12,0
11	-	-	-	-	-	+	12,3
12	+	-	-	-	-	+	13,4
13	-	+	+	+	-	+	14,1
14	-	-	-	+	-	+	15,4
15	-	-	+	-	-	+	17,9
16	+	-	-	-	-	+	18,6
17	+	-	+	-	-	+	19,7

Referencias: TVP: trombosis venosa profunda
o.art: oclusiones arteriales
l.ret: livedo reticularis
p.f.r: pérdidas fetales recurrentes
úlc: úlceras en piel
aCl: anticuerpos anticardiolipinas
AL: anticoagulante lúpico
Hcy: homocisteinemia

Con respecto al tratamiento, 9 pacientes (20,45%) estaban anticoagulados en el momento del estudio y 33 pacientes (75%) estaban siendo medicados con prednisona o metilprednisona en dosis que variaban entre 4 y 75 mg/día.

Se encontraron valores elevados de homocisteína en 27 pacientes con LES (61,4%), de los cuales 12 tenían SAF y 15 no. **La diferencia entre los valores de Hcy de los pacientes portadores o no de SAF no fue significativa (p=0,42), a pesar de que del total de los pacientes portadores de SAF, 12 (70,6%) tenían hiperhcy (Tabla 1).**

	HIPERHOMOCISTEINEMIA		total
	no	si	
LES sin SAFL	12 (44,4 %)	15 (55,6 %)	27 (100%)
LES con SAFL	5 (29,4%)	12 (70,6 %)	17 (100%)
total	17 (38,6 %)	27 (61,4%)	44 (100%)

Al analizar controles sanos, encontramos que 6 de ellos (25%) tenían valores levemente elevados de Hcy. **Comparando las concentraciones de Hcy entre pacientes y controles, la diferencia fue muy significativa (p=0,002) (tabla 2). También tuvo**

	N° casos	Hcy (μmol/l)
LES	44	11,72
controles	24	7,74

significación estadística la diferencia entre las concentraciones de Hcy de los pacientes con LES sin SAF vs. controles (p=0,015) (tabla 3) y LES con SAF vs. controles (p=0,003). (Tabla 4)

	N° casos	Hcy (μmol/l)
LES s/SAF	27	11,26
controles	24	7,74

	N° casos	Hcy (μmol/l)
LES c/SAF	17	11,67
controles	24	7,74

A 33 pacientes de les realizó la determinación de ACA de los cuales 20 (60,6%) resultaron (+). Al revisar los niveles de homocisteína, encontramos que **15 (75%) de los pacientes ACA (+) tenían hiperhomocisteinemia.**

Como 33 pacientes (75%) estaban tomando corticoides, comparamos sus valores de Hcy vs. pacientes no medicados al momento del estudio. **La diferencia entre las concentraciones de Hcy no fue significativa (p=0,38).**

De los 27 pacientes con LES que tenían hiperhcy, sólo 18 cumplieron con el mes de tratamiento con 2,5 mg de ac. fólico + vit B6 + vit B12. Los resultados fueron los siguientes:

- 10 pacientes (55%) normalizaron los valores de Hcy
- 6 pacientes (33%) bajaron la concentración de Hcy pero continúan el tratamiento.
- 2 pacientes (11,1%) no modificaron su homocisteinemia. Cabe aclarar que estas dos pacientes padecen lesión renal y están siendo dializadas.

CONCLUSIONES

- La diferencia entre la concentración de homocisteína en pacientes con LES con y sin SAF no es estadísticamente significativa (p=0,42)

- Los niveles de homocisteína son más elevados en pacientes con LES al compararlos con controles sanos, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$)

- La homocisteinemia está más elevada en pacientes con LES con SAF que en controles sanos, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

- La homocisteinemia está más elevada en pacientes con LES sin SAF que en controles sanos, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,015$).

- Hay relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la concentración de homocisteína. (El número de pacientes estudiados es pequeño; se debe ampliar la muestra)

- El nivel de homocisteína se normalizó o disminuyó con el tratamiento con ácido fólico + vit B6 + vit B12 en 16 de 18 pacientes (88,8%), pero hace falta más tiempo de estudio para completar el tratamiento de todos los pacientes.

- No hubo diferencia significativa entre la concentración de homocisteína en pacientes lúpicos con y sin tratamiento con esteroides ($p=0,38$).

BIBLIOGRAFÍA

1. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetman PM, et al. Fibrinogen, viscosity and white blood cell counts are major risk factors for ischaemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991, 83:836-44.

2. Boushey CL, Beresford SAA, Amen GS, Motulsky AG: A quantitative assesment

of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274:1049-1057, 1995.

3. Boers GH. Hyperhomocysteine as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemostas* 78:520-522, 1997.

4. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-291.

5. Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocysteine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J Clin Invest* 1976.;58:731-741.

6. Di Minno G, Davi G, Morgaglione M et al. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Invest* 1993: 1400-1406.

7. Wang J, Dudman NPB, Wilcken DEL. Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endothelium cells. *Thromb Haemostas* 1993;70:1047-1052.

8. Mc Kully KS: Homocysteine, folate, vitamin B6 and cardiovascular disease. *JAMA* 279:392-393, 1998.

9. Graham I: Homocysteine in health and disease. *Ann Intern Med* 131:321-330, 1999

10. Michelle Petri. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An update. *American Family Physician*. June 1998.