

REPORTE DE CASO

## Immune thrombocytopenia a key piece of the puzzle for the diagnosis of atypical systemic lupus erythematosus in critically ill patients. Case report

### Trombocitopenia inmunitaria, una pieza clave en el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atípico en pacientes críticos. Reporte de caso

Paul Cardozo Gil<sup>1</sup>  , Fernando Peralta<sup>2</sup>  , Jhossmar Cristians Auza-Santivañez<sup>3</sup>  , Mariela Marpartida Vildoso<sup>2</sup>  , Eduardo Ustarez<sup>2</sup>  , José Bismarck Ortiz Baptista<sup>2</sup>  , Franz Quiroz Carrasco<sup>2</sup>  , Freddy Ednildon Bautista-Vanegas<sup>4</sup>  

<sup>1</sup>Hospital Obrero Nro. 3, Caja Nacional de Salud. Clínica de las Américas Santa Cruz Bolivia .

<sup>2</sup>Hospital Obrero Nro. 3, Caja Nacional de Salud. Santa Cruz Bolivia.

<sup>3</sup>Ministerio de Salud y Deportes. Instituto Académico Científico Quispe-Cornejo. La Paz, Bolivia.

<sup>4</sup>Kliniken Beelitz GmbH - Brandenburg Deutschland. Germany.

**Citar como:** Cardozo Gil P, Peralta F, Auza-Santivañez JC, Marpartida Vildoso M, Ustarez E, Bismarck Ortiz Baptista J, et al. Immune thrombocytopenia a key piece of the puzzle for the diagnosis of atypical systemic lupus erythematosus in critically ill patients. Case report. AG Salud. 2025; 3:120. <https://doi.org/10.62486/agsalud2025120>

Recibido: 03-02-2024

Revisado: 12-08-2024

Aceptado: 22-01-2025

Publicado: 23-01-2025

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaló 

Autor para la correspondencia: Paul Cardozo Gil 

#### ABSTRACT

**Introduction:** immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder characterized by autoantibody-mediated destruction of platelets, resulting in low platelet count and increased risk of bleeding, and may be an initial manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE), especially in patients with findings suggestive of autoimmunity.

**Clinical Case:** a 52-year-old male presented with fever, hematuria, generalized petechiae (including mucous membranes), myalgia, mucosal bleeding, oliguria progressive to anuria, and severe arterial hypertension. Initial studies revealed severe anemia, severe thrombocytopenia, and acute kidney injury, which led to his admission to the Intensive Care Unit (ICU). Complementary studies showed positive ANA, low complement (C3, C4), and positive anti-Ro, while anti-dsDNA antibodies, ANCA, and markers of antiphospholipid syndrome were negative. Imaging revealed pulmonary edema with mild alveolar hemorrhage and renal ultrasound findings consistent with active lupus nephritis. These findings raised the possibility that severe thrombocytopenia was a prelude to SLE. After initial treatment refractory, the patient was escalated to rituximab, with a favorable response without complications, which allowed discharge from the ICU.

**Conclusions:** this case highlights the importance of considering SLE in patients with refractory thrombocytopenia without apparent cause, even in men, and underlines the need for a multidisciplinary approach for timely diagnosis and treatment, thus preventing serious complications.

**Keywords:** Atypical Systemic Lupus Erythematosus; Immune Thrombocytopenia; Lupus Nephritis; Rituximab; Severe Thrombocytopenia.

#### RESUMEN

**Introducción:** la trombocitopenia inmunitaria (PTI), es un trastorno autoinmune caracterizado por la destrucción mediada por autoanticuerpos de las plaquetas, lo que resulta en un recuento plaquetario bajo y un mayor riesgo de sangrado, pudiendo ser una manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico (LES), especialmente en pacientes con hallazgos sugestivos de autoinmunidad.

**Caso Clínico:** varón de 52 años, con cuadro de fiebre, hematuria, petequias generalizadas (incluyendo mucosas),

mialgias, sangrado por mucosas, oliguria progresiva a anuria e hipertensión arterial severa. Los estudios iniciales revelaron anemia severa, trombocitopenia severa y lesión renal aguda, lo que motivó su ingreso a la unidad de Terapia Intensiva (UTI). Los estudios complementarios mostraron ANA positivo, complemento bajo (C3, C4) y anti-Ro positivo, mientras que los anticuerpos anti-dsDNA, ANCA y marcadores de síndrome antifosfolípido resultaron negativos. Las imágenes revelaron edema pulmonar con hemorragia alveolar leve y hallazgos ecográficos renales compatibles con nefritis lúpica activa. Estos hallazgos plantearon la posibilidad de que la trombocitopenia severa fuera un preludio de LES. Tras la refractariedad al tratamiento inicial, se escaló a rituximab, con respuesta favorable, sin complicaciones, que permitió el alta de la UTI.

**Conclusiones:** este caso resalta la importancia de considerar el LES en pacientes con trombocitopenia refractaria sin causa aparente, incluso en varones, y subraya la necesidad de un abordaje multidisciplinario para un diagnóstico y tratamiento oportuno, así prevenir complicaciones graves.

**Palabras clave:** Lupus Eritematoso Sistémico Atípico; Trombocitopenia Inmunitaria; Nefritis Lúpica; Rituximab; Trombocitopenia Severa.

## INTRODUCCION

La trombocitopenia inmunitaria (PTI), antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno autoinmune caracterizado por la destrucción mediada por autoanticuerpos de las plaquetas, lo que resulta en un recuento plaquetario bajo ( $<100\ 000/\mu\text{L}$ ) y un mayor riesgo de sangrado.<sup>(1,2)</sup> La PTI puede clasificarse como primaria, cuando no se identifica una causa subyacente, o secundaria, cuando está asociada a enfermedades autoinmunes, infecciones o neoplasias.<sup>(3)</sup> El LES es un trastorno autoinmune crónico y multisistémico que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, aunque también puede presentarse en varones, con manifestaciones clínicas que varían desde formas leves hasta complicaciones graves y potencialmente mortales.<sup>(4)</sup> La trombocitopenia es una manifestación común en el LES, presente en aproximadamente el 20-40 % de los casos, y puede ser la primera manifestación de la enfermedad, lo que representa un desafío diagnóstico y terapéutico.<sup>(5)</sup>

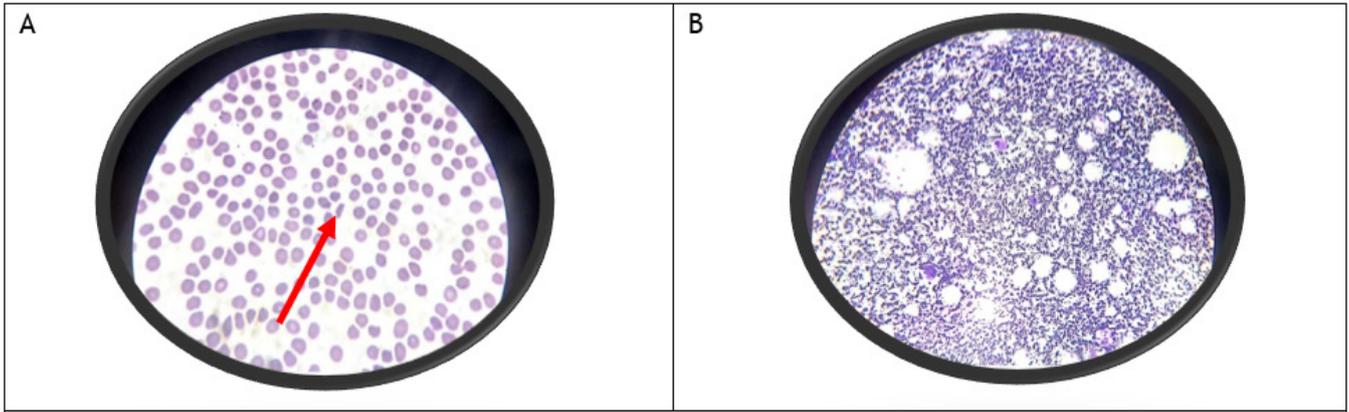
La PTI asociada al LES puede presentarse de manera aguda, crónica o refractaria, y su manejo requiere un enfoque multidisciplinario que combine inmunosupresión, antipalúdicos y, en casos graves, terapias biológicas como el rituximab.<sup>(5)</sup> Este caso clínico describe a un varón de 52 años con PTI severa como manifestación inicial de LES, resaltando la importancia de considerar enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes con trombocitopenia sin causa aparente. Además, se discuten los mecanismos fisiopatológicos, el impacto clínico y las estrategias terapéuticas actuales para el manejo de esta condición.

## CASO CLÍNICO

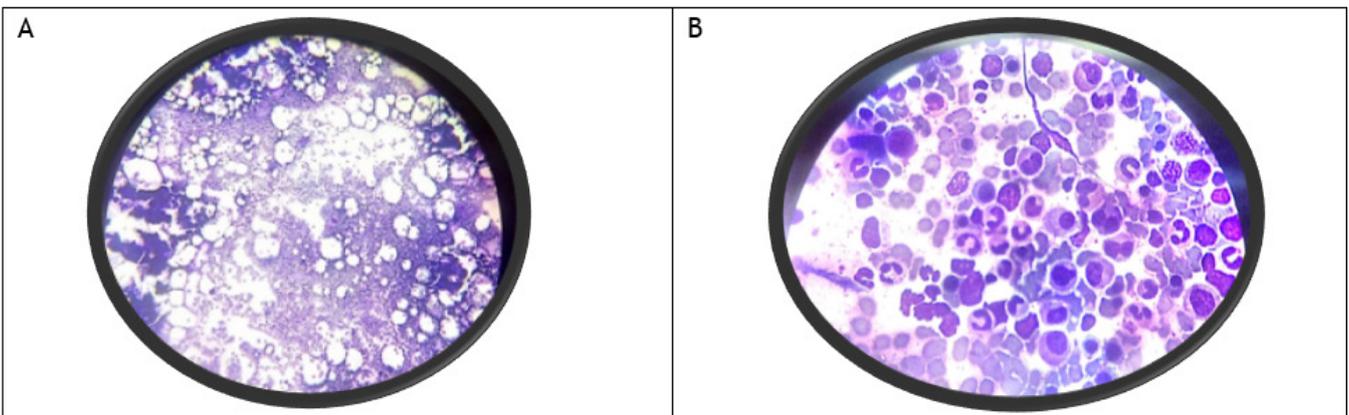
Un varón de 52 años, sin antecedentes médicos ni familiares relevantes, acudió al servicio de emergencia por cuadro de 1 semana de evolución, manifestando fiebre, hematuria macroscópica, petequias generalizadas (incluyendo mucosas), mialgias, artralgias y sangrado por mucosas (epistaxis y gingivorragia). Además, presentaba oliguria progresiva a anuria e hipertensión arterial severa (200/110 mmHg). Al ingreso, el paciente se encontraba consciente y orientado (Escala de Glasgow 15/15), incluyendo acidosis metabólica refractaria, lo que motivó su traslado a la unidad de terapia intensiva (UTI).

Los estudios iniciales revelaron hemoglobina (hb) 6 g/dL (anemia severa), plaquetas de 1 000-3 000/ $\mu\text{L}$  (trombocitopenia severa), confirmado con el extendido de sangre periférica, mielograma por aspiración de manubrio esternal (figura 1A-1B, figura 2A-2B), descartando hemopatías primarias y centrales, test de Coombs negativo sin manifestaciones francas de hemolisis, descartando así el síndrome urémico hemolítico (SUH), entre otras; lesión renal aguda (creatinina: 14 mg/dL, urea: 200-300 mg/dL) y proteinuria en rango nefrótico (3,553 mg/24 h). También se observó hiperpotasemia leve (potasio: 5 mEq/L) y acidosis metabólica (pH: 7,18, HCO<sub>3</sub>: 12 mEq/L). Las serologías para VIH, hepatitis B y C, leptospirosis y hantavirus (ELISA IgM), fiebre hemorrágica resultaron negativas.

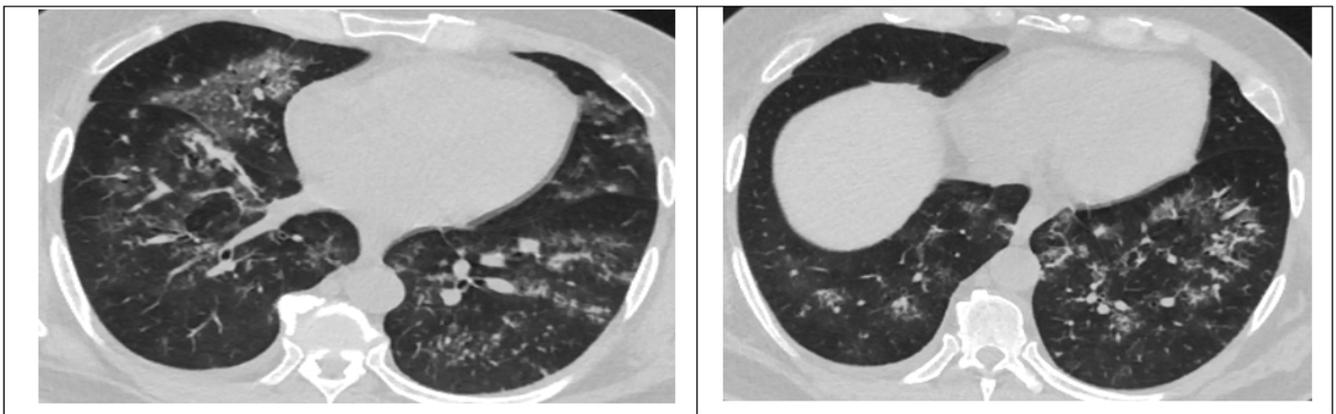
Se solicitó estudios de imágenes como Tomografía Axial Computarizada (TAC), de tórax (figura 3) renal con riñones ligeramente aumentados de tamaño ecogenicidad cortical aumentada y diferenciación corticomedular disminuida, compatibles con compromiso glomerular, sin alteraciones del flujo intrarrenal, estos hallazgos, en conjunto con la proteinuria en rango nefrótico y la disfunción renal, fueron altamente sugestivos de nefritis lúpica activa. En la UTI, se inició manejo agresivo con nitroprusiato de sodio intravenoso para controlar la emergencia hipertensiva, logrando una reducción adecuada de la presión arterial sin complicaciones. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas diarias para manejar el sangrado activo, y se corrigió la acidosis metabólica refractaria con el inicio de terapia de reemplazo renal (TRR).



**Figura 1. A:** frotis de sangre periférica: se observan escasos esquistocitos, sin alteraciones marcadas en la serie roja, lo que no sugiere hemólisis microangiopática evidente. **B:** aspirado manubrio esternal; Muestra hiper celularidad con probable proliferación de líneas hematopoyéticas. Se observan espacios claros sugestivos de actividad megacariocítica



**Figura 2. A:** Aspirado de médula: muestra una médula hipocelular con tejido adiposo prominente (espacios grasos). Este patrón sugiere supresión o insuficiencia de la médula ósea. **B:** hiperplasia megacariocítica, con presencia de megacariocitos aumentados en número y tamaño. Esto es característico de una respuesta compensatoria a trombocitopenia periférica



**Figura 3.** Opacidades en vidrio esmerilado con consolidaciones en formación perihiliares bilaterales, engrosamiento septal y distribución gravitacional en lóbulos inferiores, sugestivo de edema pulmonar, junto con lesiones focales compatibles con hemorragia alveolar leve

Dada la presencia de trombocitopenia con características de autoinmunidad y la imposibilidad de descartar por completo una púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) debido a la presencia de esquistocitos escasos en el frotis sanguíneo y la falta de disponibilidad en nuestro medio para realizar pruebas como ADAMTS-13 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 repeats, member 13) y haptoglobina, se priorizó el tratamiento inmunosupresor; metilprednisolona (1 g intravenoso por 3 días) para controlar la actividad lúpica, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) durante 5 días con el objetivo de elevar el recuento plaquetario. Sin embargo, el paciente mostró refractariedad al tratamiento inicial, con persistencia de la trombocitopenia

severa y deterioro clínico. Posteriormente, se recibieron los resultados inmunológicos, que mostraron anticuerpos antinucleares (ANA) 2,53 U (positivo), complementos bajos (C3: 81 mg/dL, C4: 16 mg/dL) y anti-Ro 2,821 U (positivo), mientras que los anticuerpos anti-dsDNA, ANCA y los marcadores para síndrome antifosfolípido resultaron negativos.

Aunque no se pudo realizar la medición de haptoglobina ni ADAMTS-13 debido a limitaciones en nuestro medio, estos hallazgos, junto con el cuadro clínico, apoyaron el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con manifestaciones graves, incluyendo nefritis lúpica, PTI secundaria y afectación pulmonar. Ante la refractariedad al tratamiento inicial, se decidió escalar a terapia de inducción con rituximab (RTX). Tras la primera semana de tratamiento, se observó una respuesta favorable, con un aumento en el recuento plaquetario a 35 000/ $\mu$ L y mejoría clínica general. No se presentaron complicaciones como trombosis o infecciones oportunistas durante el tratamiento. La biopsia renal, inicialmente considerada para confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica, se pospuso debido a la trombocitopenia severa, que imposibilitó su realización en el contexto agudo. La respuesta favorable al tratamiento, junto con la ausencia de complicaciones, permitió el alta de la UTI.

## DISCUSIÓN

La PTI puede ser la primera pieza del rompecabezas como manifestación temprana del LES, debido a mecanismos inmunopatogénicos compartidos y características clínicas superpuestas, lo que resalta la importancia de considerar enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes con trombocitopenia sin causa aparente. Los pacientes con PTI tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar LES en comparación con la población general. Un estudio de cohorte basado en la población demostró que los pacientes con PTI tienen un riesgo 26 veces mayor de desarrollar LES, con un cociente de riesgo ajustado que indica una incidencia marcadamente mayor.<sup>(6)</sup>

El vínculo fisiopatológico entre la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) y el lupus eritematoso sistémico (LES) puede explicarse por la presencia de autoanticuerpos (ANA), comunes en ambas afecciones. Un metaanálisis sistemático confirmó que la positividad de ANA es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de LES en pacientes con PTI.<sup>(7)</sup> En este caso, la positividad de ANA fue clave para orientar el diagnóstico hacia el LES. Además, factores como la edad joven, el sangrado de mucosas y los títulos elevados de ANA se han identificado como predictores de progresión de PTI a LES,<sup>(8)</sup> todos presentes en nuestro paciente, lo que refuerza su relevancia en la identificación temprana de enfermedades autoinmunes sistémicas.

La trombocitopenia ( $<100 \times 10^9/L$ ) de origen autoinmune se reporta en el 20 %-40 % de los pacientes con LES, y en el 5-16 % de los casos, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.<sup>(9)</sup> Aunque la relación exacta entre PTI y LES no está completamente definida, estudios retrospectivos, como el de Zhu et al., han demostrado que la PTI puede preceder al diagnóstico de LES, especialmente en mujeres.<sup>(6)</sup> Sin embargo, este caso destaca que los varones también pueden presentar esta asociación, subrayando la necesidad de vigilar a todos los pacientes con PTI, independientemente del sexo.

La PTI en el contexto del LES se asocia con un peor pronóstico, mayor mortalidad y complicaciones graves, como afectación renal, trastornos neuropsiquiátricos y síndrome antifosfolípido. En este caso, el paciente presentó lesión renal aguda (creatinina: 6 mg/dL) y proteinuria en rango nefrótico ( $>3$  500 mg/día), hallazgos altamente sugestivos de nefritis lúpica, una de las manifestaciones más graves del LES, que ocurre en el 40-60 % de los pacientes. Estos hallazgos se interpretaron como nefritis lúpica proliferativa (clase III o IV según la clasificación ISN/RPS), respaldados por la proteinuria masiva, el deterioro rápido de la función renal y los niveles bajos de complemento (C3 y C4), que reflejan actividad inmunológica. Además, la presencia de anti-Ro positivo (a pesar de la negatividad de anti-dsDNA y anti-Smith) no descarta el diagnóstico de LES, ya que estos anticuerpos también están asociados con la enfermedad. La trombocitopenia severa y la anemia (hemoglobina: 6 g/dL) pueden ser secundarias a la actividad lúpica, ya sea por PTI asociada a LES o por anemia de enfermedad crónica.<sup>(6)</sup>

Un metanálisis de Pamuk et al. reveló que casi el 2 % de los pacientes con PTI primaria desarrollan LES, especialmente aquellos con títulos positivos de ANA, quienes representan un grupo de alto riesgo.<sup>(7)</sup> Este riesgo aumenta con el tiempo, lo que refuerza la importancia de un seguimiento estrecho en estos pacientes.<sup>(10)</sup>

En el caso presentado, un varón con PTI desarrolló LES de manera concomitante, resaltando la necesidad de un seguimiento clínico y de laboratorio riguroso en pacientes con PTI y ANA positivo. Un diagnóstico y tratamiento más temprano podrían haber evitado complicaciones como el sangrado activo que motivó su ingreso a UTI. Este caso subraya la importancia de un enfoque diagnóstico integral y un manejo multidisciplinario en pacientes con PTI, especialmente cuando existen hallazgos sugestivos de enfermedades autoinmunes sistémicas.

Ante la trombocitopenia refractaria a tratamientos convencionales, se consideró el uso de rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal anti-CD20, que ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con LES y trombocitopenia refractaria. Estudios recientes respaldan que el RTX induce remisión en un alto porcentaje de casos, reduciendo la dependencia de glucocorticoides e inmunoglobulinas.<sup>(11)</sup> Por ello, se optó por terapia de inducción con RTX, seguida de antipalúdicos como la hidroxiclороquina, para mantener la remisión a largo

plazo. Este enfoque no solo controla la actividad lúpica, sino que también reduce el riesgo de recaídas y evita complicaciones asociadas al uso prolongado de glucocorticoides.<sup>(12)</sup> La respuesta favorable observada en este caso respalda la utilidad del RTX en el manejo integral de pacientes con LES y PTI refractaria.

## CONCLUSIONES

La PTI puede ser la primera pieza del rompecabezas como manifestación del LES, subrayando la importancia de un enfoque clínico integral en pacientes con trombocitopenia sin causa aparente. Aunque el LES es más común en mujeres, este caso muestra que los varones también pueden desarrollarlo, con la PTI como manifestación inicial, incluso antes de que aparezcan síntomas específicos. La evaluación minuciosa es crucial para diferenciar entre PTI asociada a LES, crisis renal lúpica y microangiopatías trombóticas, entidades con implicaciones terapéuticas y pronósticas muy distintas. El manejo requirió un enfoque multidisciplinario, integrando hematólogos, nefrólogos, reumatólogos e intensivistas, lo que permitió controlar la actividad lúpica y prevenir daño orgánico irreversible. La detección temprana de LES en pacientes con PTI y ANA positivo es clave para mejorar el pronóstico y evitar complicaciones graves, como la nefritis lúpica. Este caso refuerza la necesidad de realizar un perfil autoinmune completo en pacientes con PTI, facilitando un diagnóstico y tratamiento oportunos.

## REFERENCIAS

1. Ye QD, Jiang H, Liao XL, Chen K, Li SS. Identification and validation of gene expression pattern and signature in patients with immune thrombocytopenia. *SLAS Discov.* 2017;22(2):187-95. <https://doi.org/10.1177/1087057116664029>
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009 Mar 12;113(11):2386-93. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
3. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020;21(6):605-614. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>
4. Yen EY, Singh RR. Brief report: lupus-an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000-2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1251-1255. <https://doi.org/10.1002/art.40512>
5. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med.* 2022; 14:25-34.
6. Zhu FX, Huang JY, Ye Z, Wen QQ. Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Population-Based Cohort Study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;79(6):793-799. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217013>.
7. Pamuk ON, Ali SM, Hasni S. Development of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews.* 2023;22(4):103297.
8. Ahn SM, Choi EJ, Oh JS. Prognostic Factors for the Development of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Immune Thrombocytopenia. *Arthritis Research & Therapy.* 2022;24(1):213. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02901-y>
9. Fanouriakis A, Bertsias G, Boumpas DT. Population-based studies in systemic lupus erythematosus: immune thrombocytopenic purpura or 'blood-dominant' lupus? *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):683-684. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217356>
10. Pamuk ON. Thrombocytopenia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2023 oct;10(4):159-162. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.23069>
11. Zeynep Toker Dincer, Beste Acar, Yagmur Ersoy, et al. Rituximab intervention in management of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: A single centre experience. 2025 Feb 11, <https://doi.org/10.1177/09612033251319395>
12. Erik Cimé-Aké, Ana Barrera-Vargas, Roberta Demichelis-Gómez, et al. Description of therapeutic

strategies in severe systemic lupus erythematosus-associated immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study of response and relapse. Clin Rheumatol, 2024 Aug;43(8):2521-2532. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-07031-1>

#### **CONSENTIMIENTO**

Para la realización de este trabajo se obtuvo el consentimiento del paciente.

#### **FINANCIACIÓN**

Los autores no recibieron financiación para la aplicación del presente estudio.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Paul Cardozo Gil, Jhossmar Cristians Auza-Santivañez.

*Investigación:* Paul Cardozo Gil, Fernando Peralta.

*Metodología:* José Bismarck Ortiz Baptista.

*Visualización:* Mariela Marpartida Viloso.

*Redacción-borrador original:* Paul Cardozo Gil, Fernando Peralta, Eduardo Ustarez, Mariela Marpartida Viloso, José Bismarck Ortiz Baptista, Franz Quiroz Carrasco.

*Redacción-revisión y edición:* Paul Cardozo Gil, Fernando Peralta, Jhossmar Cristians Auza-Santivañez, Mariela Marpartida Viloso Eduardo Ustarez, José Bismarck Ortiz Baptista, Franz Quiroz Carrasco, Freddy Ednildon Bautista-Vanegas.