

Rhupus en un paciente varón

Rhupus in a male patient

Leonidas Carrillo-Ñáñez,¹ Jorge Huaranga-Marcelo,² y Pamela Carrillo-García³

RESUMEN

Un paciente varón de 42 años, diagnosticado de artritis reumatoide tres meses antes, presentó poliartritis inflamatoria crónica, alopecia, dolor y debilidad muscular, púrpura palpable, polineuropatía simétrica distal, insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico por glomerulonefritis proliferativa difusa tipo IV, serología positiva para anticoagulantes lúpica y anticardiolipina IgG sin manifestaciones clínicas de síndrome antifosfolípido. Recibió pulsos de metilprednisolona, luego prednisona y el primer pulso de ciclofosfamida, teniendo respuesta favorable.

PALABRAS CLAVES. Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, rhupus, síndrome nefrótico, glomerulonefritis, vasculitis, insuficiencia cardiaca.

ABSTRACT

This case shown clinical, immunological and rheumatic features of a 42 years-old male patient, who was diagnosed of rheumatoid arthritis three months before, developed polyarthritis, alopecia, painful muscle weakness, palpable purpura, symmetrical distal polyneuritis, congestive cardiac failure, nephritic syndrome due to type IV glomerulonephritis and positive serology for anticoagulant and anticardiolipin IgG without clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. He responded to pulses of methylprednisolone, prednisone and a pulse of cyclophosphamide.

KEY WORDS. Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, rhupus, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, vasculitis, congestive heart failure.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de superposición de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES), conocido como rhupus, es una condición clínica que fue descrita por vez primera por Schur y col., en 1971.¹ Se puede definir el rhupus como una poliartritis simétrica deformante y erosiva acompañada de síntomas de LES y la presencia de anticuerpos de alta especificidad como anti-ADN de doble cadena o anti-Smith.^{3,4}

Las enfermedades difusas del tejido conectivo son escasas en pacientes de sexo masculino, incluso las asociaciones de LES y AR o rhupus. Se estima la prevalencia del rhupus de 0,01% a 2% entre las enfermedades del tejido conectivo y ha sido asociado con la presencia de anticuerpo anti-CCP.^{5,6}

En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, han sido reportados siete casos de rhupus, todos de sexo femenino en los últimos siete años;⁷ y, en un evaluación sobre

1. Médico internista. Servicio de Medicina 2-I. Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) de Lima. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).
2. Médico residente de Medicina Interna UNMSM, HNAL.
3. Médico Cirujano Universidad Particular San Martín de Porres.

las complicaciones de LES en varones no se encontraron asociaciones a otras colagenopatías.⁸

Existen dificultades, a falta de parámetros claros, para que definir esta entidad e identificar a los pacientes. Simon et al estudiaron un grupo de 1 500 pacientes con LES y 2 000 pacientes con AR. Se identificó 116 que presentaban ambos diagnósticos y solo 22 de ellos tenían evidencia suficiente para sostener el diagnóstico de rhusus.⁹

Presentamos el primer caso de rhusus en paciente varón en nuestro hospital, en el que se resalta las características clínica y hallazgos inmunoserológicos que expresan compromiso multisistémico parecidos a una vasculitis sistémica necrotizante, con el cual se tiene que hacer el diagnóstico diferencial.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 42 años de edad, natural de Junín, procedente de Santa Anita, Lima, de ocupación administrador.

Antecedentes personales

Diagnóstico de artritis reumatoide cinco años antes en el Hospital EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen. Recibió tratamiento con prednisona y metotrexato, durante un año, y luego lo discontinuó. Dos meses antes del ingreso, fue diagnosticado de tuberculosis pulmonar, baciloscopia en esputo negativo; recibió tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida por dos meses. Al momento del ingreso se encontraba en la segunda fase de tratamiento antituberculoso, con isoniazida y rifampicina, dos veces a la semana. Consumo de alcohol ocasional. Sin antecedentes de cirugías previas, no había recibido transfusiones sanguíneas. Comportamiento sexual sin riesgos.

Antecedentes familiares

El padre falleció por accidente de tránsito; madre con hipotiroidismo; dos hijos aparentemente sanos.

Anamnesis

El paciente refirió un tiempo de enfermedad de un mes, de inicio insidioso y curso progresivo. Refirió que presentó rigidez matinal, dolor en las articulaciones de manos y ambos tobillos, y aumento de volumen de los miembros inferiores hasta las rodillas. Además, disminución progresiva de la fuerza muscular y mialgias en miembros inferiores, ligeramente de predominio proximal. Notó caída de cabello, hiporexia, malestar general y astenia progresiva. Cinco días antes del

ingreso no pudo incorporarse por sus propios medios y se movilizaba con la ayuda de sus familiares. Disnea a pequeños esfuerzos e intolerancia al decúbito.

También presentó tos seca desde hacía tres meses, tiempo en que abandonó el tratamiento para la AR, y que se había exacerbado en las últimas semanas. Y, notó la aparición de lesiones papulosas y eritematosas en los miembros inferiores. Por la persistencia y empeoramiento de los síntomas, acudió al hospital.

Funciones biológicas: apetito disminuido, orina espumosa, heces normales y sueño alterado.

Examen físico

Presión arterial, 120/80 mmHg; frecuencia cardíaca, 130 lat/min; frecuencia respiratoria, 22 resp/min y temperatura, 37,2 °C. Paciente en mal estado general, despierto, adelgazado. Piel pálida hidratada, lisa, caliente, con oncodistrofia en uñas de la mano derecha; púrpura palpable en los miembros inferiores (Figura 1), eritema palmar e hiperpigmentación en las palmas. Se evidenció edema blando en miembros inferiores +2/+3, miembros superiores +1/+3. Normocéfalo, alopecia; con úlceras en cavidad oral, no dolorosas. Cuello: leve ingurgitación yugular, se palpó tiroides normal. En tórax y pulmones: murmullo vesicular disminuido en base izquierda y escasos crepitantes, roncantes y sibilantes difusos. Cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad, no soplos, no S3, ni S4. Abdominal: ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible, no doloroso, no vísceromegalia, no matidez desplazable. Genitourinario: normal. Sistema nervioso: despierto, orientado en tiempo, espacio y persona, Glasgow 15; pares craneales normales; disminución de fuerza muscular en miembros inferiores 3/5 y superiores 4/5, a predominio proximal, acompañado de dolor a la palpación. Hiporreflexia aquiliana, no reflejos anormales.

Exámenes auxiliares

Hemoglobina, 9,33 g/dL; hematocrito, 29%; volumen corpuscular medio (VCM), 80 fL; leucocitos, 3 530/ μ L (abastionados, 15%; segmentados, 63%; eosinófilos, 0%; basófilos, 0%; monocitos, 4%; linfocitos, 18%; plaquetas, 220 000/ μ L. Velocidad de sedimentación, 64 mm/h; proteína C reactiva, 1,67 mg/dL.

Glucosa, 118 mg/dL; urea, 19 mg/dL; creatinina, 0,65 mg/dL; proteínas totales, 5,86 mg/dL; albúmina, 1,5 mg/dL; globulinas, 4,35 mg/dL; aspartato aminotransferasa (AST, TGO), 85 U/mL; alanina aminotransferasa



Figura 1. Lesiones de vasculitis en los miembros inferiores.

(ALT, TGP), 165 U/mL; bilirrubina total, 0,48 mg/dL; bilirrubina indirecta, 0,27 mg/dL; fosfatasa alcalina, 827 U/mL; gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), 439 U/mL; creatina fosfocinasa (CPK), 170 UI/L (24-190 UI/L); CPK-MB, 7 UI/L; colesterol total, 139 mg/dL; LDL, 71 mg/dL; HDL, 36 mg/dL; VLDL, 32 mg/dL. VDRL, no reactivo; VHBsAg, negativo; Elisa VIH 1-2, no reactivos; VHC, negativo.

Examen de orina: pH, ácido; Thevenon, +2; proteínas, +2; hematíes, 60-80 por campo (dismórficos 10%). Proteinurias de 24 horas: 3,25 g/dL y 2,54 g/dL con volúmenes urinarios normales.

Figura 2. Radiografía de tórax. Leve crecimiento de la silueta cardiovascular y congestión pulmonar.



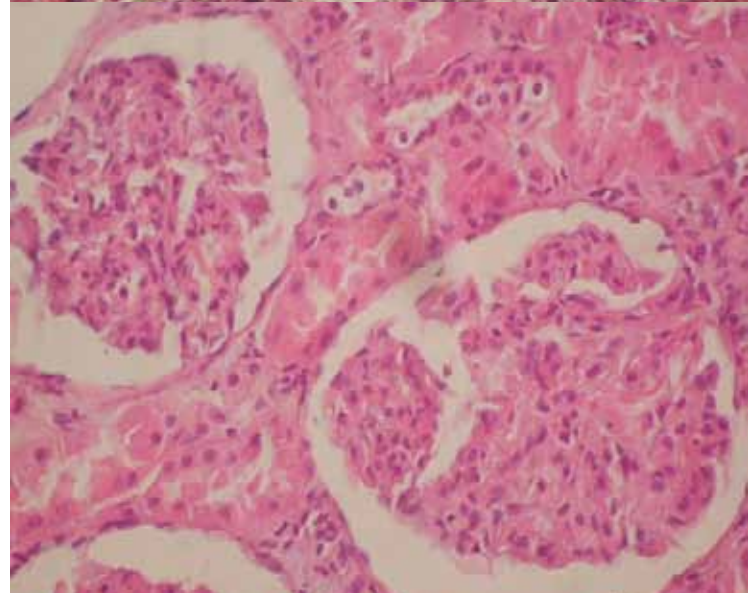
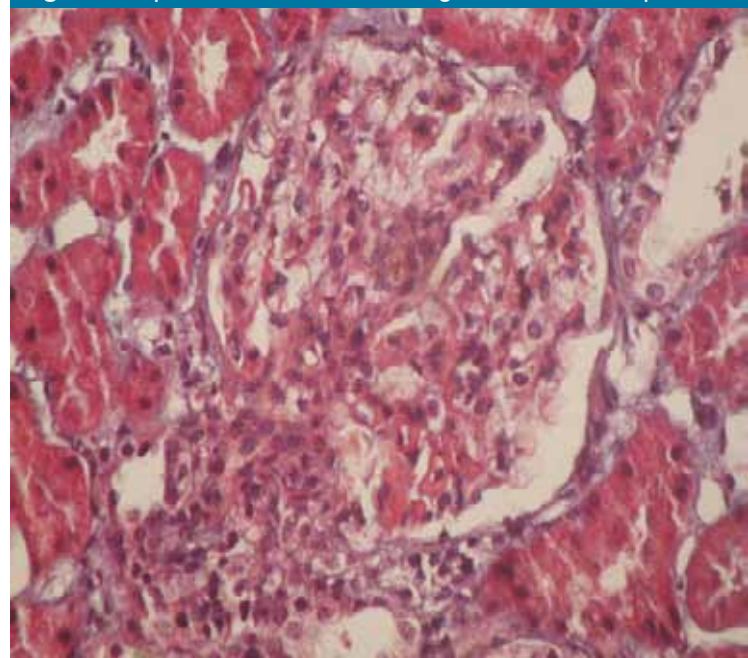
TSH, 1,8 mU/L (0,3-4,2 mU/L); T4L, 0,66 ng/dl (0,71-1,85 ng/dL). Dos hemocultivos negativos.

Radiografía de tórax (Figura 2): leve crecimiento de la silueta cardiovascular, obstrucción de senos costofrénicos bilaterales y un patrón intersticial en ambos campos pulmonares, a predominio inferior.

Ecografía renal: signos de nefropatía crónica. Ecografía abdominal: hígado aumentado de ecogenicidad, bazo de 11,1 cm, derrame pleural derecho de 200 mL e izquierdo de 400 mL.

Electromiografía y velocidad de conducción: signos de severa polineuropatía sensitivo motora distal a predominio de miembros inferiores, de tipo desmielinizante/axonal.

Figura 3. Lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis tipo IV.



Ecocardiograma: función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) disminuida; fracción de eyección, 48%; hipocinesia difusa del VI con predominio anteroseptal, insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea leve, no hipertensión pulmonar, no masas, efusión pericárdica leve.

Anticardiolipina IgG, antifosfatidilserina IgG y antiácido fosfatídico IgG positivos. ANA 1/3 200 patrón moteado; anti-ADN ds 1/1, 280; anti-RNP, 8,65 (VN < 1); anti-SSA/anti Ro, 5,46 (VN<1); anti-SSB/anti-La, 0,69 (VN < 1); anti-Smith, 4,88 (VN < 1); anti-Jo, 49,8 (VN 0-100); anti-Scl-70, 48,7 (VN 0-100); antihistona, 139,9 (VN 0-100). Biopsia renal percutánea: glomerulonefritis proliferativa difusa tipo IV (Figura 3). Se sometió al paciente a un proceso de desfocalización de enfermedades infecciosas; luego, se le indicó pulsos de metilprednisolona, 1 gramo por día, durante tres días consecutivos, seguido de un pulso de ciclofosfamida, 0,75mg/m², previa hidratación; se continuó con prednisona, por vía oral, 60 mg/d; además, salió con indicaciones de ácido acetilsalicílico, 100 mg/d; atorvastatina, 40 mg/d; enalapril, 5 mg cada 12 h; furosemida, 40 mg/d. Y, continuó con tratamiento antituberculoso de segunda fase. El paciente evolucionó favorablemente, al cabo de la semana se empezó a observar indicios de recuperación, las mialgias y artralgias disminuyeron ostensiblemente y los edemas fueron disminuyendo progresivamente.

Un mes después del alta, acudió a control, se le encontró restablecido, con edema leve de miembros inferiores, ausencia de lesiones dérmicas, con evidente mejoría de la fuerza muscular, deambula sin ayuda, sin dolor articular; y, mejor apetito con ganancia de 3 kg de peso.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones sobresalientes encontradas en nuestro paciente fueron poliartritis simétrica, rigidez matinal, dolor muscular y disminución de fuerza muscular principalmente proximal, púrpura palpable en miembros inferiores, edema generalizado, parestias, disnea, intolerancia al decúbito. Si bien el paciente tenía diagnóstico de artritis reumatoide por el cual inició tratamiento, pero que abandonó tres meses antes de su ingreso, presentaba síntomas y signos que no podían explicarse por dicha enfermedad. Los hallazgos clínicos y los exámenes auxiliares comprendían criterios para otra enfermedad del tejido conectivo, en este caso de lupus eritematoso sistémico. Según los criterios del ACR, el

paciente tenía cuatro de siete criterios para AR y seis de once criterios para LES, argumentos para proponer el diagnóstico de un síndrome de superposición llamado rhupus.

Las enfermedades autoinmunes tienen una etiología compleja en la que interaccionan factores genéticos con ambientales y como resultado aparece una respuesta inmunitaria alterada. Entre los factores genéticos destacan los genes HLA-DR y HLA-DQ, que se asocian a AR, LES y diabetes mellitus tipo 1, y también el gen PTPN22 (*protein tyrosin phosphatase non receptor 22*). Estudios realizados en determinados subgrupos étnicos permiten asignar a ciertos predisposición genética representado en los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR1 y HLA-DR2.^{4,10}

Se hace el diagnóstico de rhupus cuando es difícil sostener el diagnóstico de AR y LES como entidades aisladas. Los pacientes con características de AR desarrollaron posteriormente característica de LES, pocos llegan a presentar simultáneamente criterios para ambos. En la mayoría, la característica dominante de la AR es la poliartritis simétrica erosiva, mientras que los nódulos reumatoideos aparecen hasta en 40% de casos.

Las características comunes del LES son cutáneas (eritema en alas de mariposa, fotosensibilidad, alopecia), hematológicas (leucopenia, trombocitopenia), serositis (efusión pleural y/o pericárdica), compromiso de mucosas. El compromiso del sistema nervioso central y renal es raro.^{4,11-13}

Nuestro paciente desarrolló LES después de cinco años de haber sido diagnosticado de AR, los síntomas no asociados a este diagnóstico fueron apareciendo de manera insidiosa y progresiva, llegando a dominar las complicaciones del LES como la insuficiencia cardíaca congestiva por miocarditis, el síndrome nefrótico por nefritis, manifestaciones neurológica periférica como polineuropatía y la debilidad muscular, mialgia y púrpura palpable como manifestación de vasculitis de hipersensibilidad.

Existe escaso número de comunicaciones previas lo que puede ser debido a las dificultades, en ocasiones, en el diagnóstico diferencial y la resistencia del clínico a aceptar que se trata de dos enfermedades en el mismo paciente.

Se ha observado que los pacientes con rhupus presentan anticuerpos anticardiolipinas a títulos altos, aunque la trombosis sintomática es rara. Encontramos la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgG, antifosfatidilserina IgG y antiácidofosfatídico IgG sin manifestaciones



clínicas de síndrome antifosfolípido, como se ha encontrado en otras publicaciones.

Los pacientes cursan con factor reumatoide elevado, anticuerpos antinucleares positivos (con patrón moteado, periférico, homogéneo), anti-ADN de doble cadena positivo, anti-Smith positivo y se ha observado hipocomplementemia en pacientes con compromiso renal del tipo de las glomerulonefritis. La presencia elevada de anti-CCP son altamente específicos (96%-98%) en pacientes con AR y similar frecuencia y títulos en rhupus y artritis reumatoide, significativamente más elevado que en el caso de lupus con artritis.¹⁶

Se encontró títulos bastante de alto de factor reumatoide sin evidencia de nódulos reumatoides ni antecedentes de inicio muy grave de la enfermedad, criterios que suele usarse para aquellos casos en los cuales existe alta probabilidad que un paciente diagnosticado de AR desarrolle una vasculitis reumatoide, lo que pudiera haber explicado las manifestaciones multisistémicas; pero, de igual modo los anticuerpos antinucleares presentaron títulos altos con patrón moteado y con anticuerpos anti-Smith positivos y anti-ADN a título muy alto, lo que explicaría la actividad de la enfermedad. También se encontró títulos altos de ANCA con patrón perinuclear. La prevalencia de ANCA en el LES fluctúa mucho en diversas series, la mayoría de las cuales la cifran entre 25% y 69%, con títulos altos, tanto con la actividad de la enfermedad renal como con la presencia de distintas manifestaciones clínicas, como la serositis, el fenómeno de Raynaud, la miocarditis o la afectación neuropsiquiátrica.^{14,15}

Siendo el rhupus una condición infrecuente, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con LES y AR con manifestaciones extraarticulares y en la enfermedad mixta del tejido conectivo.¹⁷

La evolución de los métodos diagnósticos permitió observar la presencia de moléculas consideradas hasta el momento marcadores específicos de una u otra patología por separado, como anti-ADN o anti-CCP.

A partir del análisis de moléculas de HLA-DR se ha logrado caracterizar genéticamente a pacientes con diagnóstico de rhupus observando claras diferencias con las presentes en pacientes con AR y con LES, apoyando aún más la posibilidad de la independencia de esta entidad.

Suficientes evidencias para el diagnóstico de rhupus con un claro dominio de las manifestaciones lúpicas dado la severidad del compromiso renal tipo nefritis lúpica de tipo IV, con proteinuria en rango nefrótico y

miocarditis con insuficiencia cardiaca congestiva fueron indicaciones para el tratamiento inmunosupresor con esteroides y ciclofosfamida, con una buena respuesta en el seguimiento.

Se remarca que se trata del primer caso de rhupus en varón descrito en nuestro hospital en los últimos siete años y que si bien las enfermedades del tejido conectivo tipo AR y LES son infrecuentes en varones, lo es más el diagnóstico de rhupus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schur PH. Systemic lupus erythematosus. En: Cecil-Loeb Textbook of Medicine. Philadelphia, PA: Beeson PB, McDermott W (eds), 1971, p 821.
- Toone E, Irby R, Pierce EL. The cell LE in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci.* 1960; 240: 599-608.
- Fernández A, Quintana G, Rondón F, Restero JF, Sánchez A, Matteson E, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. *Clin Rheumatol.* 2006;25:164-7.
- Simon JA, Seeded J, Cabiedes J, Ruiz Morales J, Alcocer J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhupus'. *Lupus.* 2002;11:287-92
- Mezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R144.
- Damian-Abrego GN, Cabiedes J, Cabral AR. Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus.* 2008;17(4):300-4.
- Suárez Pichilingue G, Gutiérrez Campos J, Cieza Zevallos J. Características clínicas y hallazgos histopatológicos de glomerulonefritis lúpica en paciente con rhupus en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2003-2009. *Acta Médica Peruana* 2011;28:79-81.
- Pintado Caballero S. Características clínicas y laboratoriales del lupus eritematoso sistémico en varones en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, junio 2001 a junio 2006. Tesis para optar Título de Especialista en Medicina Interna. Unidad de Postgrado, Facultad de Medicina UNMSM, Lima, 2006.
- Simon JA, Alcocer-Varela J. ¿Cuál es la definición de rhupus? *Rev Mex Reum.* 2001;16:111.
- Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol.* 2006;18:207-13.
- Panush RS, Edwards LN, Longley S, et al. 'Rhupus' syndrome: report of 3 cases. *Arch Intern Med.* 1988;148:1633-1636.
- Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:853-858.
- Brand CA, Rowley MJ, Tait BD, et al. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:173-176.
- Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA, Mrowka C, Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence, specificities, and clinical significance. *Arthritis Rheum* 1995;38:633-7.
- Wong SN, Shah V, Dillon MJ. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in childhood systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr.* 1995;154:43-5.
- Mezcua-Gerra LM, Springall R, Márquez-Velazco R, Gómez-García L, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R144
- Sharma B. Rhupus: report of 3 cases. *J Indian Rheumatol Assoc.* 2003;11:51-54.

Correspondencia a: Dr. Leonidas Carrillo-Ñañez
lhcarn@yahoo.es

Conflicto de interés: según los autores, ninguno.

Fecha de recepción: 18 de junio de 2012.

Fecha de aprobación: 15 de julio de 2012.