



Prueba de ELISA falsa positiva para virus de la inmunodeficiencia humana en un paciente con lupus eritematoso sistémico

María Santa Juana Quiñones-Álvarez,* Everardo Álvarez-Hernández,**
Antonio González-Chávez,** Joaquín Velázquez-Moreno**

RESUMEN

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el lupus eritematoso sistémico (LES) tienen un gran número de hallazgos clínicos y serológicos comunes. La coexistencia del lupus eritematoso sistémico y la infección por VIH en un mismo paciente es rara, se han encontrado escasos reportes en la literatura sobre esta asociación. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden tener reacciones falsas positivas a pruebas de ELISA para VIH con una frecuencia reportada de 0 a 45%, dependiendo del kit de laboratorio utilizado. La importancia de establecer un diagnóstico correcto de si existe sólo una de las dos enfermedades o ambas se refleja en las decisiones terapéuticas. Presentamos el caso de un paciente con lupus eritematoso sistémico y sospecha de infección por VIH debido a factores de riesgo y una prueba de ELISA para VIH positiva que resultó falsa.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, virus de inmunodeficiencia humana, VIH, ELISA, falsa positiva.

ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) infection and systemic lupus erythematosus (SLE) have a large number of clinical and serologic features in common. The coexistence of SLE and HIV infection is still rare and there are only few reports in the literature of this association. False-positive HIV ELISA test results commonly occur in patients with systemic lupus erythematosus. The frequency reported varies between 0% and 45% and depends on the test kit used. The importance of establishing a correct diagnosis is reflected in the therapeutic decisions. We present the case of a patient with systemic lupus erythematosus and suspicion for HIV infection due to factors of risk and HIV ELISA test positive, that finally was false positive.

Key words: Systemic lupus erythematosus, human immunodeficiency virus, HIV, ELISA test, false positive test.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes de etiología desconocida con un espectro clínico muy amplio asociado a la presencia de autoanticuerpos con hiperactividad de linfocitos T y B. Afecta con mayor frecuencia a mujeres entre 15 y 40 años de edad

(proporción hombre:mujer de 5:1) y se calcula una prevalencia en la población general de 122/100,000 individuos.^{1,2}

Por otro lado, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) suele ser más frecuente en hombres jóvenes con un mayor riesgo entre homosexuales, usuarios de drogas parenterales y de "crack". El VIH causa reducción en la cifra de linfocitos T CD4, lo que produce una inmunosupresión que favorece la presencia de infecciones, sobre todo por gérmenes oportunistas, y el desarrollo de algunas neoplasias. Se calcula que cerca de 42 millones de personas en el mundo están infectadas.³

* Servicio de Medicina Interna, Unidad 108, Hospital General de México (HGM).

** Servicio de Reumatología, HGM.

A pesar de ser enfermedades frecuentes, la coexistencia del LES y la infección por VIH en un mismo paciente es rara, se han encontrado escasos reportes en la literatura de esta asociación (29 casos a la fecha).⁴ La infección por VIH y el LES tienen un gran número de hallazgos clínicos y serológicos comunes como son fiebre, linfadenopatía, eritema y afecciones renal, hematológica y neurológica, entre otras. El diagnóstico diferencial entre las dos enfermedades en algunas ocasiones puede ser difícil, pues se ha reportado la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en pacientes con VIH y pruebas falsas-positivas de ELISA para VIH en pacientes con LES.⁵ La importancia de establecer el diagnóstico correcto se basa en que el tratamiento para estas patologías es diametralmente opuesto. Además de que el uso de inmunosupresores puede favorecer la actividad por VIH y acelerar el paso a SIDA y, por otra parte, el uso de antirretrovirales favorece la actividad lúpica. Presentamos el caso de un paciente en el que inicialmente se sospechó una infección por VIH por presentar factores de riesgo y cuadro clínico compatible, así como una prueba ELISA positiva para VIH, en el que finalmente se estableció el diagnóstico de LES con prueba falsa positiva para VIH.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 28 años de edad con hábitos tabáquico y alcohólico positivos; antecedentes de inhalación de cocaína y uso de marihuana. Heterosexual promiscuo.

Inició su padecimiento actual en agosto del 2005, al presentar evacuaciones diarreicas sin moco ni sangre, acompañadas de fiebre no cuantificada de predominio vespertino, precedida de escalofríos. Pérdida de peso de 8 kg en cinco meses. Se le diagnosticó salmonelosis en medio privado y recibió tratamiento no especificado con desaparición de la sintomatología. Dos semanas después presentó oliguria e hiperchromuria y síndrome de retención hídrica manifestado inicialmente con edema bimalear, blando, blanco y doloroso de predominio vespertino que cedía con el reposo y edema bipalpebral matutino, con progresión a anasarca y ascitis importante. Además poliartritis simétrica asociada a limitación funcional clase IV. Astenia, adinamia y caída fácil de cabello. A su ingreso en enero del 2006 tenía anasarca, derrame pleural derecho de 90%, y ascitis. Hipertenso (170/90 mm Hg) y con fiebre de 39 °C.

Se inició tratamiento con diuréticos, paracentesis y toracocentesis evacuadora y diagnóstica. Se administró antibiótico para infección de vías urinarias, antihipertensivos y medidas generales, sin mejoría.

Laboratorio: disminución de la función renal con depuración de creatinina de 65.4 mL/minuto, elevación de azoados con urea de 128 mg/dL y creatinina de 1.5 mg/dL. Proteinuria de 576 mg/día, y sedimento urinario con eritrocituria de 40-42 por campo y cilindros granulosos escasos. Además hipoalbuminemia de 1.3 g/dL e hiperuricemia de 13.9. Hipercolesterolemia de 213 mg/dL e hipertrigliceridemia de 462 mg/dL. Leucopenia de 2,600, neutropenia de 1,430, linfopenia de 940, anemia normocítica y normocrómica con hemoglobina de 10.5 mg/dL. Cultivos de líquidos de ascitis y pleural sin desarrollo, BAAR negativo y ADA negativo. Prueba de VIH por ELISA positivo. Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos 1:1,280 UI/mL con patrón homogéneo, anticuerpos antiADN nativo positivos 240 UI/mL (0-30), anticuerpos antiSM positivos e hipocomplementemia con C3 y C4 bajos.

El paciente reunía criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para lupus eritematoso sistémico basado en poliartritis, nefropatía, leucolinfopenia en más de dos determinaciones, serositis, ANA positivos y antiSM y antiADN positivos; pero debido a la positividad del ELISA para VIH no se inició el tratamiento con inmunosupresores ni pulsos de metilprednisolona hasta confirmar el diagnóstico de infección por VIH y sólo se inició tratamiento con prednisona a 0.5 mg/kg/día.

La función renal del paciente continuó deteriorándose con un filtrado glomerular de 6.27 mL/minuto, urea de 190 mg/dL y creatinina de 4.9 mg/dL.

Se realizó una nueva determinación de VIH mediante ELISA que se reportó negativo; el Western Blot se reportó indeterminado. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ARN del HIV-1 resultó negativa, con lo cual se descartó la presencia de infección por VIH. Se repitieron los exámenes de autoanticuerpos que reportaron ANAS con patrón homogéneo de 1:5,120, antiADN y antiSM positivos.

El diagnóstico objetivo fue de LES con actividad renal, articular y hematológica con Mex-SLEDAI de 12 y con reacción falsa positiva para VIH por ELISA. Se inició tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona y pulsos mensuales de ciclofosfamida con un retraso de casi 20 días.

Se tomó biopsia renal que reportó glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV de la OMS) con depósi-

tos de inmunocomplejos en los capilares glomerulares (granulares y subendoteliales).

Su evolución fue tórpida, con mejoría parcial posterior a primer pulso de ciclofosfamida y recaída en la función renal que ameritó otros tres pulsos de metilprednisolona, continuando con prednisona 1 mg/kg/día y se agregó al tratamiento azatioprina 100 mg/día y cloroquina 150 mg/día con mejoría. Se recuperó la función renal, con diuresis normal, sin edema, azoos normales, control de la hipertensión arterial, proteinuria residual, sin sedimento activo, sin ascitis ni derrame pleural. Fue egresado a su domicilio con seguimiento en consulta externa.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones iniciales de la infección por VIH y de las enfermedades del tejido conectivo suelen ser inespecíficas y pueden mimetizarse entre ellas, por lo que el diagnóstico diferencial puede ser difícil de realizar. A pesar de que en el LES las infecciones son comunes, la coexistencia de esta enfermedad con una infección por VIH es muy rara. Hasta el 2002, en la literatura se han reportado 29 casos de asociación de LES con infección por VIH; de éstos, sólo en dos casos el diagnóstico fue simultáneo y únicamente 18 de los casos reunieron criterios suficientes del ACR para clasificación de LES.^{4,6} La importancia de establecer el diagnóstico correcto de si existe sólo una de las dos enfermedades o ambas se refleja en las decisiones terapéuticas. Existen varios casos reportados en los que la inmunosupresión (disminución de CD4+) asociada a la infección por VIH mejora las manifestaciones del LES y que el tratamiento antirretroviral, al mejorar la función inmunológica, puede provocar una reactivación de las manifestaciones del LES. Por otro lado, el uso de citotóxicos como la ciclofosfamida pueden favorecer la replicación viral y acelerar el desarrollo de SIDA, por lo que el reto en estos pacientes es lograr un adecuado balance entre el control de la infección viral y la actividad del LES.^{4,7-10} En el caso que presentamos, el diagnóstico final fue de LES con manifestaciones que hicieron sospechar la presencia de infección por VIH como fiebre, pérdida de peso y la positividad de una prueba de ELISA para VIH, que retrasaron el tratamiento con citotóxicos hasta obtener pruebas confirmatorias. Chowdhry IA y colaboradores¹¹ reportaron ocho casos de pacientes con LES que presentaron fiebre, linfadenopatía, pérdida de peso, linfopenia, niveles bajos de CD4+

y anemia hemolítica que hicieron sospechar la presencia de infección por VIH que finalmente se descartó cuando se encontraron pruebas de ELISA negativas para VIH y positividad para ANAS, antiADN y antiSM, así como respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides; pero la sospecha retrasó el tratamiento específico.¹¹

Aunque el tipo de daño renal puede marcar una diferencia entre LES e infección por VIH, ya que en la primera es más frecuente la glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria o difusa y en la segunda la glomeruloesclerosis colapsante focal y segmentaria o nefropatía asociada a VIH (HIVAN), éstas no son mutuamente excluyentes; hay reportes de pacientes con LES que presentan glomeruloesclerosis colapsante y pacientes con VIH que presentan glomerulonefritis "lupus-like" con hallazgos inmunohistológicos característicos, pero sin evidencia de LES.¹²⁻¹⁴

Se sabe que los pacientes con LES pueden tener reacciones falsas positivas a pruebas como ELISA para VIH con una frecuencia reportada de 0 a 45% que depende del kit de laboratorio utilizado. Las razones por las cuales se encuentran pruebas falsas positivas en estos pacientes pueden ser por impurezas en la preparación del antígeno utilizado en la prueba de ELISA que genera reacciones cruzadas (el suero de pacientes con LES tiene reactividad contra antígenos de células H9 que son utilizadas para producir antígenos de VIH). Además, los pacientes con LES producen anticuerpos en forma aleatoria, debido a la estimulación policlonal y puede obtenerse una prueba de ELISA para VIH positiva. Otro punto importante es que la positividad para VIH es transitoria y suele presentarse durante periodos de actividad de LES y al repetir la prueba cuatro semanas después rara vez se mantiene positiva; además, un hecho que apoya el que la positividad tiene que ver con el kit utilizado es que un paciente puede ser positivo con una prueba y negativo cuando se realiza la prueba con un kit diferente.¹⁵ Esto ocurrió con nuestro paciente, pues la primera prueba fue positiva, pero al repetirla fue negativa (se realizó semanas después y con un kit diferente).

Otra posibilidad de que los pacientes con LES tengan pruebas de VIH falsas-positivas es que un agente retroviral pueda estar involucrado en la patogénesis del LES.¹⁵ Adelman y Marchelonis¹⁶ han encontrado que pacientes con LES producen títulos elevados de anticuerpos contra varias proteínas retrovirales, incluyendo Gag, Env y Nef del VIH y

HTLV, en ausencia de una infección por estos agentes. Las secuencias endógenas relacionadas con HTLV-1 (HRES-1) pueden tener un mimetismo molecular con los complejos de ribonucleoproteínas pequeñas, lo que inicia el proceso autoinmune.¹⁶ Deas JE y colaboradores¹⁷ reportan que el suero de una tercera parte de los pacientes con LES y síndrome de Sjögren tienen reactividad contra el antígeno p24 del VIH en ausencia de alguna evidencia de exposición o infección por este virus. Los pacientes con LES tienen una reactividad mayor contra los péptidos E, H y P del antígeno p24, lo que indica reactividad cruzada con patrón específico y no aleatorio.¹⁷

Una prueba de ELISA para VIH positiva requiere ser confirmada con una prueba de Western Blot. En los pacientes con LES que presentan pruebas de ELISA falsas positivas, la prueba de Western Blot habitualmente es indeterminada (en 35% de los casos) ya que suelen ser positivos a alguno de los antígenos, pero no a dos de las bandas importantes (p24, gp41, gp120/160) de forma simultánea como ocurrió en este paciente. Celam y colaboradores¹⁷ recomiendan que, en pacientes con ELISA positivo y Western Blot indeterminado que se consideran de alto riesgo, hay que realizar pruebas suplementarias como PCR o determinación del antígeno p24 y, si éstas son negativas, no es necesario dar más seguimiento.¹⁵ En este paciente la determinación de PCR de ARN del VIH-1 fue negativa, lo que permitió descartar la presencia de infección por VIH e iniciar el tratamiento inmunosupresor con dosis altas de glucocorticoides y ciclofosfamida con buenos resultados.

CONCLUSIONES

En pacientes con LES pueden presentarse pruebas falsas positivas de ELISA para VIH, por lo que es necesario realizar pruebas complementarias para descartar una infección por este agente y poder tomar decisiones terapéuticas adecuadas. Se puede recurrir a la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) del ARN del VIH-1 con sensibilidad y especificidad > 99%. Otra prueba que se puede realizar es la detección del antígeno p24; sin embargo, tiene sensibilidad del 30% y especificidad del 90%.

La coexistencia de infección por VIH y LES es extremadamente rara; la relación etiopatogénica entre ambas es intrigante, más aún lo es el poder diagnosticar por la dualidad clínica y serológica. La

determinación del PCR del ARN del VIH-1 es específica, cuando existen falsos positivos de anticuerpos para VIH por ELISA o Western Blot, la inmunosupresión que ocasiona la infección por VIH mejora los síntomas de LES, pero el tratamiento antirretroviral puede aflorar al LES. También el tratamiento inmunosupresor para LES aumenta la vulnerabilidad para la réplica viral. El tratamiento en estos casos es difícil y debe ser individualizado para lograr un equilibrio entre el control de la infección por VIH y LES, su diagnóstico y tratamiento son un dilema, ya que una condición puede exacerbar a la otra. Se requieren estudios prospectivos que valoren el tratamiento y seguimiento adecuados de la interacción entre VIH y LES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olive Marqués A. Lupus eritematoso sistémico: Epidemiología, etiopatogenia y manifestaciones clínicas. En Sociedad Española de Reumatología Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4a ed. Madrid, España: Médica Panamericana, 2004; pp. 190-196.
2. Pisetsky DS. Systemic lupus erythematosus A. Epidemiology, pathology, and pathogenesis. In: Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta, EUA: Arthritis Foundation, 2001; pp. 329-335.
3. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Engl J Med* 1998; 339: 33-39.
4. Palacios R, Santos J, Valdivieso P, Marquez M. Human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. An unusual case and review of the literature. *Lupus* 2002; 11: 60-63.
5. Fox RA, Isenberg DA. Human immunodeficiency virus infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1168-1172.
6. Sommer S, Piyadigamage A, Goodfield MJ. Systemic lupus erythematosus or infection with HIV, or both? *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 393-395.
7. Alonso CM, Lozada CJ. Effects of IV cyclophosphamide on HIV viral replication in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 510-512.
8. Hazarika I, Chakravarty BP, Dutta S, Mahanta N. Emergence of manifestations of HIV infection in a case of systemic lupus erythematosus following treatment with IV cyclophosphamide. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 98-100.
9. Gould T, Tikly M. Systemic lupus erythematosus in a patient with human immunodeficiency virus infection—challenges in diagnosis and management. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 166-169.
10. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, D'Antuono A, Passarini R, Chiodo F. Systemic and discoid lupus erythematosus in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 356-359.
11. Chowdhry IA, Tan IJ, Mian N, Mackay M, Keiser H, Davidson A. Systemic Lupus Erythematosus presenting with features suggestive of human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 2005; 32: 1365-1368.
12. Marques LP, Pacheco GG, Rioja LS, Nunes SN, Velone ST, Santos OR. Can systemic lupus erythematosus be

- the cause of collapsing glomerulopathy? *Lupus* 2005; 14: 853-855.
13. Haas M Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with "lupus-like" features: A clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int* 2005; 67: 1381-1390.
 14. Tabechian D, Pattanaik D, Zures U, Cohn SE, Nadasdy T. Lupus-like nephritis in an HIV-positive patient: report a case and review of the literature. *Clin Nephrol* 2003; 60: 187-194.
 15. Barthel HR, Wallace DJ. False-positive human immunodeficiency virus testing in patients with lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 1-7.
 16. Adelman MK, Marchalonis JJ. Endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus: Candidate lupus viruses. *Clin Immunol* 2002; 102: 107-116.
 17. Deas JE, Liu LG, Thompson JJ, Sander DM, Soble SS, Garry RF, Gallaher WR. Reactivity of sera from sys-

temic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome patients with peptides derived from human immunodeficiency virus p24 capsid antigen. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 181-185.

Correspondencia:

Dra. Ma. Santa Juana Quiñones Álvarez
Hospital General de México
Servicio de Medicina Interna Unidad 108
Dr. Balmis número 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Tel: 2789-2000, ext. 1051

