

## Rupus

### RESUMEN

La coexistencia de dos o más enfermedades del tejido conectivo en un paciente es poco frecuente, particularmente de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, enfermedad denominada rupus. Es una entidad muy poco frecuente, existen menos de 150 casos publicados en la bibliografía, con prevalencia de alrededor de 0.09%. Se comunica el caso de una paciente de 67 años de edad con manifestaciones de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

**Palabras clave:** rupus, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide.

Al David Vázquez-Flores<sup>1</sup>

José Vázquez-Flores<sup>2</sup>

Ana Karina Zaldivar-Clavellina<sup>3</sup>

Diana Karen Cortés-Contreras<sup>4</sup>

Karen Pamela Lule-Alatorre<sup>5</sup>

Andrés Domínguez-Borgua<sup>6</sup>

Alfredo Valenzuela-Plata<sup>7</sup>

Juan Manuel Arellano-Estrada<sup>8</sup>

Adán Reyes-Ávila<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de tercer año de Radiología e Imageología.

<sup>3</sup> Residente de primer año de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia.

<sup>5</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>6</sup> Jefe del Servicio de Medicina Interna y profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.

<sup>7</sup> Médico internista adscrito al servicio de Medicina Interna.

<sup>8</sup> Médico internista e intensivista adscrito al servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.

<sup>9</sup> Médico internista adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Morelia Dr. Miguel Silva.

## Rhupus

### ABSTRACT

The coexistence of two or more connective tissue diseases in a patient is little frequent, particularly the coexistence of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, disease nominated rhupus. This is a little frequent entity, there are less than 150 cases reported in literature, with prevalence of 0.09%. This paper reports the case of a 67-year-old female patient with manifestations of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

**Key words:** rhupus, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.

Recibido: 23 de julio 2014

Aceptado: 25 de septiembre 2014

**Correspondencia:** Dr. Al David Vázquez Flores

Hospital Regional Tlalnepantla

Av. Paseo de Ferrocarril esquina con Indeco  
54090 Tlalnepantla de Baz, Estado de México,  
México

al\_david@24hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Vázquez-Flores AD, Vázquez-Flores J, Zaldivar-Clavellina AK, Cortés-Contreras DK y col. Rhupus. Med Int Méx 2014;30:734-737.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 67 años de edad, que fue hospitalizada seis meses antes por un padecimiento que inició siete días previos a su internamiento, con fiebre no cuantificada, escalofrío, sin predominio de horario, palpitaciones, agitación, náusea, evacuaciones líquidas sin moco ni sangre; irritabilidad, alucinaciones y desorientación; al interrogatorio intencionado su hija refirió que la paciente tenía disuria. A la exploración física se observaron las extremidades superiores íntegras con sinovitis en los carpos y poliartritis inflamatoria en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales; las extremidades inferiores tenían flogosis en las rodillas, con dermatosis y lesiones maculares, eritematosas en la región malar, que no afectaban el surco nasogeniano y dermatosis en la frente. La paciente padecía alucinaciones visuales y auditivas que variaban a lo largo del día, así como inversión del ciclo sueño-vigilia. Entre los datos paraclinicos destacó: leucopenia, anemia normocítica normocrómica, hipocalcemia, hipoalbuminemia, hipocomplementemia C4 de 12 mg/dL, hiper gammaglobulinemia (IgA e IgG), PCR positiva de 145 mg/dL, anti ADN doble cadena positivo (9.6), anticuerpo ANA positivo 1: 5120, anticoagulante lúpico positivo (7.2), factor reumatoide fuertemente positivo (88 UI), anticuerpos antipéptidos citrulinados positivos 120 UI/mL, anticuerpos SSA (anti-Ro) positivos 1:360. La telerradiografía de tórax evidenció los ángulos costofrénico y costodiafragmático con discreto derrame pleural. La resonancia magnética de cráneo no mostró alteraciones. La tomografía computada de tórax mostró discretos derrames pleurales bilaterales, por lo que se inició protocolo de estudio en el que se encontró que la paciente, además de tener el antecedente de hipertensión arterial sistémica, dos años antes le diagnosticaron artritis reumatoide, con base en serología y en datos clínicos, por lo que ante los resultados de exploración física, de laboratorio y de imagen, se inició protocolo

de estudio por alta sospecha de enfermedad del tejido conectivo, las más probables eran artritis reumatoide y lupus generalizado, combinación conocida como rupus.

## DISCUSIÓN

La coexistencia de dos o más enfermedades del tejido conectivo en un paciente es poco frecuente, particularmente la coexistencia de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, enfermedad denominada rupus,<sup>1</sup> descrita por primera vez en 1969 por Kantor, aunque el término de rupus lo acuñó Schur en 1971. Es una entidad muy poco frecuente, existen menos de 150 casos publicados en la bibliografía, con prevalencia de alrededor de 0.09%. Afecta principalmente a mujeres.<sup>2</sup> Desde el punto de vista serológico, los pacientes tienen anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y factor reumatoide en títulos altos.<sup>3</sup>

### Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de estos pacientes difieren de las observadas en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide por separado. Por lo general, son enfermos más jóvenes que los pacientes con artritis reumatoide. En el cuadro clínico se observa poliartritis simétrica erosiva y nódulos reumatoideos en 40% de los pacientes.<sup>4</sup> Las características de lupus eritematoso sistémico en rupus pueden ser cutáneas (exantema malar, fotosensibilidad y alopecia), hematológicas (leucopenia, trombocitopenia) y serositis (derrame pleural y pericárdico). Con menor frecuencia ocurren manifestaciones graves, como glomerulonefritis o daño neurológico.<sup>1</sup> Simon y su grupo refieren que los títulos altos de factor reumatoide encontrados en la población mexicana podrían funcionar como elemento protector contra el daño a los órganos, lo que explica la baja prevalencia de daño renal observada en su estudio.<sup>5</sup> Esto podría deberse al bloqueo en el depósito de complejos como consecuencia de

la fijación del factor reumatoide al complejo antígeno-anticuerpo. La artropatía suele ser la manifestación predominante en estos pacientes, con datos clínicos de inflamación, deformidades y erosiones características de artritis reumatoide;<sup>6</sup> sin embargo, Abrego y colaboradores sugieren fuertemente que la ausencia de anticuerpos anti CCP se asocia con la aparición de artropatía deformante y erosiva.<sup>7</sup> Asimismo, Mediawake reportó que los títulos altos de factor reumatoide se relacionan con artropatía erosiva.<sup>8</sup>

### Fisiopatología

Se ha descrito una estrecha asociación entre el riesgo de artritis reumatoide y diferentes moléculas que comparten la misma secuencia de aminoácidos arginina-alanina-alanina en las posiciones 72 a 74 de la cadena beta. Estos alelos, colectivamente denominados epítopo compartido (SE por sus siglas en inglés), se unen preferentemente a péptidos que contienen el aminoácido de citrulina no estándar.<sup>9</sup> Se ha informado el efecto del epítopo compartido en la producción de anticuerpos anti-CCP en la artritis reumatoide y, además, se cree que la asociación del epítopo compartido y la enfermedad erosiva es un efecto indirecto mediado por anticuerpos contra diferentes proteínas citrulinadas.<sup>5</sup> Como se observa en la artritis reumatoide, 67% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico con importantes erosiones tienen alelos del epítopo compartido, en contraste con sólo 22% de los pacientes con artritis no erosiva.<sup>5</sup> Asimismo, la existencia de dos copias de epítopo compartido aumenta el riesgo de artritis erosiva en lupus eritematoso sistémico. La evidencia reciente apoya la hipótesis de que la respuesta de anticuerpos anti-CCP y, probablemente, todo el metabolismo anormal, juegan un papel patogénico directo en la aparición de un fenotipo grave y la artritis erosiva, independientemente de la enfermedad subyacente.<sup>10</sup> Además, la proteína C reactiva (PCR) es una pentraxina críticamente involucra-

da en la eliminación de los detritos necróticos y de las partículas apoptóticas. Mientras que las concentraciones de PCR se correlacionan directamente con la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide, en el lupus eritematoso sistémico se ha encontrado un fallo en su producción, a pesar de la inflamación evidente del tejido. Esta poca potencia resulta por la falta de respuesta en la fase aguda y la disminución de aclaramiento de las células que mueren. Sin embargo, se ha encontrado que los pacientes con lupus muestran respuesta PCR adecuada, con concentraciones séricas significativamente más altas que las encontradas en pacientes con lupus eritematoso sistémico con artritis no erosiva (14.5 vs 0.8 mg/L, respectivamente), lo que sugiere que la PCR puede ser un agente patógeno activo, además de su utilidad conocida como marcador serológico de un patrón de artritis erosiva entre pacientes con lupus eritematoso sistémico.<sup>11</sup>

### Diagnóstico

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, los criterios diagnósticos aún no están claramente establecidos, dejando a muchos pacientes subdiagnosticados; sin embargo, de acuerdo con los últimos estudios, el diagnóstico se realiza con base en las características clínicas de artritis reumatoide y de lupus eritematoso sistémico, en la mayoría de los casos aparecen primero las manifestaciones de artritis reumatoide e incluso siete años después las de lupus eritematoso sistémico. Los avances en los métodos diagnósticos han permitido la observación de moléculas que se consideran marcadores específicos de artritis reumatoide y de lupus eritematoso sistémico; son de interés los anticuerpos ADN de doble cadena que se observan incluso en 94% y anti-CCP positivo que se encuentran elevados en 96 a 98% de los pacientes con artritis reumatoide. Abrego y su grupo refieren que la asociación de características clínicas de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide en pacientes sin

artropatía erosiva, con elevación de anti-CCP es altamente sensible para el diagnóstico de la enfermedad.<sup>12</sup>

### Tratamiento

Panush y colaboradores<sup>13</sup> trataron a la mayoría de sus pacientes con rupus, con curso leve de la enfermedad, con antiinflamatorios no esteroides, corticoesteroides y medicamentos antipalúdicos y sólo uno de ellos recibió medicamentos inmunosupresores. La condición de la mayoría de los pacientes con rupus se estabilizó o mejoró con esos tratamientos. Soforo y su grupo<sup>14</sup> sugieren el factor de necrosis tumoral porque, como citocina proinflamatoria elevada en determinados trastornos inmunológicos, sugieren que el bloqueo de la misma es terapéuticamente útil. Se conocen tratamientos anti-factor de necrosis tumoral para inducir autoanticuerpos, anticuerpos antinucleares (ANA particular); por tanto, es importante comprobar los ANA antes de iniciar el tratamiento anti-TNF.<sup>15</sup> Jacob y su grupo<sup>16</sup> han avanzado el debate al mencionar la influencia del genotipo HLA de clase II en la capacidad de inducción del factor de necrosis tumoral.<sup>17</sup>

La administración de micofenolato ha surgido como un régimen alternativo, sobre todo para los pacientes con lupus eritematoso sistémico con manifestaciones resistentes a otros tratamientos. Benavente y Paire refieren que el micofenolato es muy eficaz y bien tolerado en general; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su verdadero lugar en el tratamiento del rupus. Los mecanismos por los que el micofenolato podría contribuir a la mejoría, además de su efecto inmunosupresor, son sobre la proliferación de los linfocitos T y B, lo que podría estar relacionado con el beneficio potencial sobre la vasculatura causada por la disminución de la síntesis de endotelina 1 epitelial y renal y por la regulación de la expresión renal del factor de crecimiento transformante  $\beta$ .<sup>17</sup>

### REFERENCIAS

1. Amezcu-Gerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is it real or just an illusion? *J Rheumatol* 2009;36:4-6.
2. Simon JA, Alcocer-Varela J. ¿Cuál es la definición de rupus? *Rev Mex Reum* 2001;16:111-119.
3. Banwari S. Rhupus: Report of 3 cases. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003;11:51-54.
4. Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, et al. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:65-69.
5. Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Ruiz Morales J, Alcocer-Varela J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'Rhupus'. *Lupus* 2002;11:287-292.
6. Toone E, Irby R, Pierce EL. The cell LE in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 1960;240:599-608.
7. Amezcu-Gerra LM, Springal R, Marquez-Velazco R, Gómez-García L, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R144.
8. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-912.
9. Chan M, Owen P, Dunphy J, Cox B, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:77-83.
10. Hoffman IE, et al. Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:330-332.
11. Amezcu-Gerra L, Marquez-Velazco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anticyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res* 2008;57:555-557.
12. Benavente I, Paire S. Rhupus: Report of 4 cases. *Reumatol Clin* 2011;7:333-335.
13. Panush R, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rhupus' syndrome. *Arch Intern Med* 1988;148:1633-1636.
14. Soforo E, Baumgartner M, Francis L, Allam F, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010;37:204-205.
15. Chogle AR, Shah CV, Murthy AK. Role of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers in inducing lupus erythematosus tumidus in "rupus syndrome". *J Rheumatol* 2011;38:1218-1219.
16. Jacob N, Jacob CO. Genetics of rheumatoid arthritis: an impressionist perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:243-257.
17. Benavente E, Paire S. Micofenolato mofetil en el tratamiento del rupus. *Rev Arg Reumatol* 2012;23:52-58.