



Caso clínico

Rhupus: descripción de 4 casos

Emilio Pablo Ignacio Benavente y Sergio Oscar Paira*

Sección de Reumatología. Hospital José M. Cullen. Santa Fe. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de septiembre de 2010

Received in revised form

15 de diciembre de 2010

Aceptado el 15 de diciembre de 2010

On-line el 21 de marzo de 2011

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Artritis reumatoidea

Artropatía erosiva

Rhupus

R E S U M E N

Presentamos las características clínicas y serológicas de cuatro pacientes con diagnóstico de rhupus (definición de Simon). Presentaban criterios ACR tanto para LES como para AR, factor antinuclear (FAN) positivo a títulos desde 1/80 a 1/5.250 y anti-DNA positivo, predominando como manifestación clínica una poliartrosis simétrica erosiva. Se halló anti-CCP positiva y a títulos altos en 3 de los 4 pacientes y anticuerpos antifosfolípidos en 2 (anticardiolipina y anticoagulante lúpico), sin manifestación de síndrome antifosfolípido. Sólo un paciente presentó compromiso renal y 2 nódulos subcutáneos. En 3 de los pacientes el diagnóstico de AR precedió a las manifestaciones de LES en un promedio de 7,7 años. La mitad fue refractaria a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales en combinación y requirió biológicos y micofenolato mofetil.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rhupus: report of 4 cases

S U M M A R Y

We present the clinical and serological characteristics of four patients with rhupus (Simon's definition). The 4 patients with rhupus presented ACR criteria for SLE as well as for RA, ANA positive with titers ranging from 1/80 to 1/5,250, and positive anti-DNA, with the predominance of symmetrical erosive polyarthritis. We found anti-CCP positivity and high titers in 3 of the 4 patients, and positive antiphospholipid antibodies in 2 (anticardiolipin and LA), without manifestation of antiphospholipid syndrome. One patient presented renal affection, and 2 subcutaneous nodules. The 3 patients with RA preceded the manifestations of SLE by an average of 7.7 years. Two patients were refractory to conventional DMAR in combination, requiring biologic and mycophenolate mofetil.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Systemic Lupus Erythematosus

Rheumatoid Arthritis

Erosive Arthropathy

Rhupus

Introducción

El compromiso articular del lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las manifestaciones más comunes de esta enfermedad, solamente una minoría de pacientes (~5%) desarrolla artropatía deformante, similar a la artropatía de Jaccoud. Menos de un 1% de los pacientes con LES desarrolla artropatía erosiva indistinguible de la artritis reumatoidea (AR), entidad conocida como rhupus¹.

Si el rhupus representa una superposición de LES y AR, un subgrupo de LES con intensa expresión articular o una entidad distinta es materia de debate. Existe evidencia para sostener la existencia de rhupus como síndrome de superposición verdadero².

Toone et al realizaron las primeras observaciones clínicas que ayudaron a identificar a esta entidad³, y es Schur quien utiliza el término *rhupus* en el año 1971⁴.

Presentamos una serie de casos donde se analizan características clínicas y serológicas de pacientes con diagnóstico de rhupus.

Pacientes y métodos

Se presentan 4 pacientes con rhupus, según la definición propuesta por Simon et al^{5,6} (poliartritis simétrica y erosiva acompañada por signos y síntomas de LES, y la presencia de anticuerpos altamente específicos anti-DNA o anti-SM). Se observaron las características demográficas, forma de presentación, manifestaciones predominantes, presencia de criterios de clasificación tanto para LES (ACR1997), como para AR (ACR 1987), marcadores serológicos y tratamiento.

* Autor para correspondencia. Crespo 2752, 3000 Santa Fe. Argentina.
Correo electrónico: pairasergio@fibertel.com.ar (S.O. Paira).

Tabla 1
Características demográficas y clínicas.

	RHUPUS			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	47	60	69	37
Sexo	F	F	F	F
Tiempo evolución (años)	20	9	3	12
Primer diagnóstico	LES	AR	AR	AR
Tiempo al que inicia superposición (años)	11	6	3	11
Manifestaciones clínicas	Glomerulonefritis Anemia hemolítica Leucopenia Linfopenia Artritis erosiva Vasculitis FAN + Anti-DNAds + Anticuerpos antifosfolípidos Rigidez matinal Alter. radiolog. de AR Factor reumatoideo +	Artritis erosiva Leucopenia Linfopenia Nódulos subc. Vasculitis FAN + anti-DNAds + Anticuerpos antifosfolípidos Rigidez matinal Alter. radiolog. de AR Factor reumatoideo +	Artritis erosiva Leucopenia Linfopenia FAN + anti-DNAds + Nódulos subc Rigidez matinal Alter. radiolog. de AR	Artritis erosiva Linfopenia Leucopenia Vasculitis FAN + anti-DNAds + Rigidez matinal Alter. radiolog. de AR Factor reumatoideo +
Criterios ACR AR	6	7	6	6
Criterios ACR LES	6	5	4	4
Respuesta al tratamiento con DMAR convencional	Refractaria	Refractaria	Buena	Buena

Resultados

Las características demográficas y clínicas de los cuatro pacientes estudiados se observan en la tabla 1.

Todos los pacientes presentaron poliartritis crónica bilateral simétrica y erosiva, 2 de ellos, con nódulos subcutáneos. Sólo un paciente presentó diagnóstico inicial de LES. Tres pacientes reunían 6 criterios de clasificación para AR y uno cumplía los 7. Todos además reunían 4 o más criterios para LES. Los marcadores serológicos se observan en la tabla 2.

Todos los pacientes fueron tratados con terapia combinada. Las drogas más utilizadas fueron hidroxicloroquina, metotrexato y leflunomida. Dos pacientes lograron remisión clínica (DAS 28 < 2,6); y los otros 2 pacientes presentaron progresión tanto clínica como radiológica, por lo cual uno fue tratado con abatacept y otro con micofenolato mofetil.

Discusión

La coexistencia de dos o más enfermedades del tejido conectivo en el mismo paciente es un raro fenómeno, particularmente la coexistencia de LES y AR, la cual ha sido estimada entre el 0,01 y el 2%⁵⁻⁷.

Tabla 2
Características serológicas.

	RHUPUS			
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
FAN (hep 2) título patrón	1/80 <u>Moteado fino</u>	1/5120 <u>Homogéneo</u>	1/1280 <u>Homogéneo</u>	1/160ND
Anti-DNAn (Crithidea L)	1/10	1/160	1/20	1/10
VSG (mm 1° /h)	85	92	107	47
FR (látex)	1/800	1/16	(-)	1/512
Anti-CCP (ELISA) (vn: < 6,25)	52	1,4	18	54
Ac antifosfolípidos	AL (+)	ACL IgG /Ig M +	(-)	(-)
Anti- Ro (ELISA)	(-)	(-)	(+)	(-)
Anti- La (ELISA)	(-)	(-)	(-)	(-)
Anti-RNP (ELISA)	(-)	(-)	(+)	(-)
Anti- Sm (ELISA)	(-)	(-)	(-)	(-)

ACL: anticardiolipinas; AL: anticoagulante lúpico.

Desde la primera descripción del término (1960), existen dificultades para identificar a esos pacientes dada la falta de parámetros claros que definan esta entidad. Simon et al estudiaron un grupo de 1.500 pacientes con LES y 2.000 pacientes con AR, identificando 116 que presentaban ambos diagnósticos; sin embargo, sólo 22 de ellos tenían evidencia suficiente para sostener el diagnóstico de rhupus. Estos autores lo definieron como una poliartritis simétrica erosiva, acompañada por signos y síntomas de LES y la presencia de autoanticuerpos con alta especificidad (anticuerpos anti-DNAn o anti-SM)^{5,6}. Estos pacientes se presentan con características de AR, desarrollando posteriormente características de LES; pocos lo hacen en forma simultánea y menos aún con LES como manifestación inicial^{5,6}.

El diagnóstico de AR precedió a las manifestaciones de LES (3 de 4 pacientes) en un promedio de 7,7 años, lo cual fue más tardío que lo descrito por Amuezca-Guerra y Simon^{2,5} (alrededor de 4 años) y sólo un paciente se presentó con diagnóstico de LES al inicio, agregando a los 4 años de evolución una poliartritis persistente, bilateral, simétrica, erosiva y seropositiva. Dos pacientes fueron refractarios al tratamiento con combinación de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) y requirieron terapia con abatacept y micofenolato mofetil.

Las características de la AR dominan el cuadro, la poliartrosis simétrica erosiva es la más común y nódulos reumatoideos se ven en el 40% de estos pacientes. Las características más comunes de LES en rhusus pueden ser cutáneas (*rash* malar, fotosensibilidad y alopecia), hematológicos (leucopenia, trombocitopenia), serositis (derrame pleural y pericárdico) y compromiso mucoso.

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-DNAse o anti-CCP. A partir del análisis de moléculas de HLA-DR, se logró caracterizar genéticamente a pacientes con diagnóstico de rhusus observando claras diferencias con las presentes en pacientes con AR y con LES, apoyando aún más la posibilidad de la independencia de esta entidad^{2,5,6}. Si bien el rol de las moléculas de HLA sobre la fisiopatología de rhusus necesita más investigación, se observó que estos pacientes se distinguían por la presencia de alelos HLA-DR4, DR2, DR6 y DR1, presentando mayor frecuencia de DR1 que los pacientes con AR y menor frecuencia de DR3 que los pacientes con LES⁶.

Al igual que en AR, el 67% de pacientes con LES y erosiones tiene alelos del epítipo compartido (EC), en contraste con el 22% de aquellos con artritis no erosiva. La presencia de 2 copias de EC aumenta el riesgo de artritis erosiva en LES 8 veces⁶.

Dos pacientes presentaron anticuerpos antifosfolípidos; al igual que lo descrito en pacientes mexicanos, ninguno presentó manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido⁵.

Tres de cuatro pacientes con rhusus tuvieron anti-CCP positiva. La presencia elevada de anticuerpos anti-CCP son altamente específicos (96-98%) en pacientes con AR^{3,5}.

Amezcu-Guerra y otros autores observaron que estos anticuerpos anti-CCP están presentes en similar frecuencia y títulos en rhusus y AR, pero significativamente más altos que en los pacientes con LES con artropatía no erosiva⁸.

Existe una fuerte asociación entre estos anticuerpos y el rhusus, los cuales aumentarían el riesgo de desarrollar artritis erosiva en LES entre 18 y 28 veces; sosteniendo la hipótesis de que estos anticuerpos tienen un rol patogénico (incluyendo el epítipo compartido) directo en el desarrollo de una artritis erosiva, severa, sin considerar la enfermedad subyacente⁹.

Finalmente, los pacientes con rhusus tienen una concentración sérica de PCR significativamente más alta que las halladas en los

pacientes con LES con artritis no erosiva (14,5 vs 0,8 mg/l respectivamente; $p=001$), sugiriendo que la PCR puede ser un agente patogénico activo, además de su conocida utilidad como marcador serológico para un patrón de artritis erosiva entre los pacientes con LES¹⁰.

¿Es el rhusus es una superposición, un subgrupo de LES con intensa expresión articular o una entidad distinta? La respuesta al tratamiento es diferente a la de la AR y el LES por separado; la presencia de 4 o más características de LES en pacientes con diagnóstico previo de AR (15,5%) duplica el riesgo de muerte de estos pacientes y la presencia de anticuerpos anti-CCP sería un predictor de artritis erosiva en pacientes con LES, razones más que suficientes para continuar estudiando esta entidad².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, Iglesias A, De los Reyes V, Hernandez Ortiz J. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1988;15:65-9.
- Amezcu-Gerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Is it real or just an illusion? *J Rheumatol*. 2009;36:4-6.
- Toone E, Irby R, Pierce EL. The cell LE in rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci*. 1960;240:599-608.
- Schur PH. Systemic lupus erythematosus in Cecil-Loeb. En: Beeson PB, McDermott W, editors. *Textbook of Medicine*. Philadelphia, PA: Saunders; 1971. p. 821.
- Simon JA, Alcocer-Varela J. ¿Cuál es la definición de rhusus? *Rev Mex Reum*. 2001;16:111-9.
- Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Ruiz Morales J, Alcocer-Varela J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'Rhusus'. *Lupus*. 2002;11:287-92.
- Panush R, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rhusus' syndrome. *Arch Intern Med*. 1988;148:1633-6.
- Amezcu-Gerra LM, Springal R, Marquez-Velazco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojalil R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhusus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R144.
- Chan M, Owen P, Dunphy J, Cox B, Carmichael C, Korendowych E, 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.
- Amezcu-Gerra L, Marquez-Velazco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res*. 2008;57:555-7.