

Posible efecto inductor de lupus eritematoso diseminado por el virus de la rubéola: un caso clínico

P. Vich Pérez^a, R. Hernández Martínez^b y A. Kazemzadeh Kajoui^c

^aEspecialista en Medicina Interna. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Canillejas. Madrid.

^bResidente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Canillejas. Madrid.

^cEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Canillejas. Madrid.

El lupus eritematoso diseminado (LED) es una entidad que se manifiesta con gran variabilidad clínica y formas de presentación.

Al igual que otras enfermedades del tejido conectivo, su etiología y patogenia no se conocen con exactitud, aunque se asume una base genética y unos factores precipitantes o favorecedores.

La asociación con determinados virus aparece descrita en la literatura científica como agentes desencadenantes, inductores o simuladores de la enfermedad.

Se describe en este artículo un caso clínico de LED en asociación temporal con una infección aguda por el virus de la rubéola, lo cual no ha sido publicado con anterioridad.

El papel etiopatogénico del virus en este caso concreto de LED quedaría por determinar.

Palabras clave: rubéola, lupus eritematoso diseminado, lupus, enfermedades autoinmunes, infecciones virales.

Lupus erythematosus (SLE) is a disease that is seen with a wide range of clinical signs and presentation forms.

As other connective tissue diseases, its etiology and pathogeny are not known exactly, although it is assumed that there is a genetic base and some precipitating or favoring factors.

Association of certain viruses has been described in the scientific literature, such as precipitating, inductor or simulator agents of the disease.

A case of SLE is described in this article in temporal association with an acute infection by the rubella virus, which has not been previously published.

The etiopathogenic role of the virus in this specific case of SLE must still be determined.

Key words: rubella, lupus erythematosus, lupus, autoimmune diseases, virus diseases.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso diseminado (LED) es una enfermedad del tejido conectivo cuyo diagnóstico, debido a sus múltiples y variadas manifestaciones clínicas, no siempre es sencillo.

Su asociación con diferentes virus tales como el virus de la hepatitis C (VHC), parvovirus humano (PV-B19), virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus del sarampión, etc., ha sido descrita en la literatura científica, bien como agentes inductores de la enfermedad, como “si-

muladores” de la misma (*lupus-like*), como desencadenantes de brotes de LED, e incluso existen falsos positivos de serologías antivirales en casos de lupus documentado.

Tras una búsqueda exhaustiva de la literatura científica (PUBMED 1970-2004. Palabras clave: *rubella, lupus erythematosus, lupus, autoimmune diseases, virus diseases*) se ha descrito la existencia de títulos elevados de anticuerpos frente al virus de la rubéola en casos de LED documentado, pero no la asociación temporal en el diagnóstico de ambas entidades.

Se presenta un caso clínico de LED cuya forma de presentación fue simultánea a una infección aguda por el virus de la rubéola. El papel etiopatogénico del virus en este caso concreto de LED quedaría por determinar.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 25 años con historia de alergia al ácido acetilsalicílico, níquel y ácaros del polvo. Fumadora de 1 paquete

Correspondencia: P. Vich Pérez.
Centro de Salud de Canillejas.
Área 4 de Atención Primaria.
C/ Boltaña 5.
28022 Madrid.
Correo electrónico: mpvich@terra.es

Recibido el 18-01-05; aceptado para su publicación el 31-05-05.

de cigarrillos al día y sin otros datos a reseñar en la anamnesis salvo una historia de fotosensibilidad presente desde la niñez.

En la primavera del año 2003 acude a su médico de Atención Primaria por un cuadro agudo de fiebre, exantema, conjuntivitis y artralgias generalizadas de 24 horas de evolución.

La paciente, como consecuencia de una cervicalgia secundaria a un accidente de tráfico sufrido unas semanas atrás, recibía tratamiento esporádico con ibuprofeno y tetracepam, medicamentos que había consumido horas antes del inicio del cuadro.

Asimismo, y en las semanas previas, refería la aparición de eritema en mejillas tras la aplicación de una crema facial cosmética que desapareció tras la suspensión de la misma.

En el momento de acudir a consulta presentaba a la exploración una temperatura de 38,4 °C, tensión arterial de 80/40 mmHg, afectación moderada de su estado general y se encontraba consciente, orientada, bien hidratada y perfundida.

La auscultación cardiopulmonar era normal, así como el abdomen. No se objetivaban alteraciones en los pulsos periféricos ni la existencia de adenopatías a ningún nivel.

La faringe mostraba un enrojecimiento generalizado, sin exudados evidentes.

A nivel conjuntival se apreciaba una hiperemia bilateral sin secreción asociada.

Las articulaciones no mostraban signos inflamatorios, aunque la paciente refería artralgias en columna, tobillos, hombros, dedos y muñecas.

La piel de la cara mostraba eritema, pápulas y telangiectasias localizadas en región malar, frente y barbilla.

En la boca se objetivaba queilitis especialmente del labio inferior.

Los brazos, antebrazos, hombros, escote y cuello presentaban un eritema confluyente con fina descamación superficial que desaparecía a la vitropresión.

En miembros inferiores existía livedo reticularis en cara interna y anterior de muslos y piernas.

La paciente fue derivada para estudio a su hospital de referencia donde se le practicaron las siguientes exploraciones complementarias:

Hemograma: hematíes: $3,47 \times 10^6/\mu\text{l}$, hemoglobina: 11 g/dl, hematocrito: 32,1%, volumen corpuscular medio (VCM): 92,6 fl, leucocitos: $4,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ con fórmula normal, plaquetas: 145.000/ μl , velocidad de sedimentación globular (VSG): 37 mm en la primera hora. Bioquímica: proteínas: 5,9 g/dl, bilirrubina: 0,2 mg/dl, glutámico-oxalacético transaminasa (GOT): 48 U/l, glutámico-pirúvico transaminasa (GPT): 93 U/l, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT): 42 U/l, lactatodeshidrogenasa (LDH): 191 U/l, fosfatasa alcalina: 59 U/l, colesterol: 125 mg/dl, resto de parámetros bioquímicos, normales. Hemostasia: normal. ADDIS: proteínas: 0,39 mg/min, hematíes: 87.000, algunos cilindros hialinos e hialino-granulosos. Radiografía de tórax y electrocardiograma: normales. Proteína C reactiva: 28,9 mg/l. Factor reumatoide: 8,4 IU/ml, inmunoglobulinas (Ig): IgG: 1.180 mg/dl, IgA: 205 mg/dl, IgM: 119 mg/dl. Inmunoe-

lectroforesis en suero: proteínas totales: 7,7 g/dl, albúmina, 54,7%, alfa 1 globulina: 4,3%, alfa 2 globulina: 12,7%, beta globulina: 9,9%, gammaglobulina: 18,4%.

Anticuerpos antitiroglobulinas, negativo. Anti-TPO, negativo.

Crioglobulinas: negativo. Marcadores de enfermedad celíaca (anticuerpos antiendomio y anti gliadina): negativos.

Anticuerpos antinucleares (ANA): positivos 1/320. IgG anti-ADN-ds: 52 *IU/ml.

Serología de rubéola: IgM positiva. Cultivos virales en sangre y orina negativos. Hemocultivo: negativo. Exudado faríngeo: cambios citopáticos compatibles con rubéola.

Biopsia de piel no fotoexpuesta: ligero infiltrado inflamatorio crónico perivascular superficial. Inmunofluorescencia directa, negativa.

El cuadro agudo de fiebre y exantema se resolvió espontáneamente en unos días. Persistieron las alteraciones inmunológicas, una discreta hipertransaminasemia y una mínima proteinuria y microhematuria.

Se establecieron los diagnósticos de rubéola en el momento inicial y de LED posteriormente, al cumplir la paciente criterios de esta enfermedad^{1,2}. Se inició tratamiento con corticoides a dosis bajas, azatioprina e hidroxiquina con una evolución favorable. Unos meses después del debut de la enfermedad la paciente presentó aftas orales recidivantes. Al año del diagnóstico habían desaparecido la hipertransaminasemia y la anemia, persistiendo un título de ANA de 1/160 y de IgG anti-ADN-ds de 20 IU/ml. La paciente se encontraba asintomática con el tratamiento anteriormente mencionado.

DISCUSIÓN

En el caso clínico descrito coexisten en el tiempo y en una misma paciente dos patologías: una enfermedad infecciosa viral, en concreto rubéola, documentada serológica (IgM positiva) y citológicamente (cambios citopáticos en exudado faríngeo sugestivos de rubéola), y una enfermedad del tejido conectivo, LED.

En el diagnóstico inicial de rubéola se objetivaron títulos elevados de ANA, que junto con la presencia de otros criterios como anticuerpos anti-ADN positivos, eritema facial, fotosensibilidad, presencia de cilindros en el sedimento urinario y úlceras orales que la paciente presentó en varias ocasiones durante el año siguiente al debut de la enfermedad posibilitaron el diagnóstico de LED según los criterios revisados de la *American Rheumatism Association* (ARA)¹ y del *American College of Rheumatology* (ACR, 1997)² (tablas 1 y 2).

Anteriormente al inicio de ambas entidades, la enferma no refería ninguna alteración salvo fotosensibilidad desde la infancia. Asimismo, y tras la aplicación de una crema facial cosmética, presentó eritema en mejillas que desapareció tras la suspensión de la misma, unas semanas antes del inicio del cuadro, y que la paciente interpretó como una reacción de hipersensibilidad.

Creemos que existen varias hipótesis que permitirían explicar el caso:

Tabla 1. Criterios revisados de la American Rheumatism Association (1982) para la clasificación de LES

1. Eritema malar "en vespertilio"
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis, pleuritis o pericarditis
7. Enfermedad renal: proteinuria mayor de 0,5 g/24 horas o presencia de cilindros celulares o hemáticos en el sedimento
8. Alteraciones neurológicas, convulsiones o psicosis
9. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica o leucopenia (menor de 4.000 en 2 o más ocasiones) o linfopenia (menor de 1.500 en 2 o más ocasiones) o trombocitopenia (menor de 100.000)
10. Alteraciones serológicas: células LE, anticuerpos anti-ADN a título elevado, anticuerpos anti-Sm o serología luética falsamente positiva
11. Anticuerpos antinucleares positivos

Se requiere la presencia simultánea o a lo largo del tiempo de 4 o más criterios para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Tabla 2. Criterios revisados del American College of Rheumatology (ARC, 1997) para la clasificación de lupus eritematoso sistémico

1. Eritema facial
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis, pleuritis o pericarditis
7. Enfermedad renal: proteinuria mayor de 0,5 g/24 horas o presencia de cilindros celulares o hemáticos en el sedimento
8. Alteraciones neurológicas, convulsiones o psicosis
9. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica o leucopenia (menor de 4.000 en 2 o más ocasiones) o linfopenia (menor de 1.500 en 2 o más ocasiones) o trombocitopenia (menor de 100.000)
10. Alteraciones inmunológicas: anticuerpos anti-ADN a título elevado, anticuerpos anti-Sm, anticuerpos antifosfolípidos definidos por anticuerpos anticardiolipina positivos o presencia de anticoagulante lúpico o serología luética falsamente positiva
11. Anticuerpos antinucleares positivos

Se requiere la presencia simultánea o a lo largo del tiempo de 4 o más criterios para el diagnóstico de lupus eritematoso disseminado.

1) Debut de LED precipitado por una infección aguda por el virus de la rubéola, hipótesis más probable y documentada previamente para otros agentes virales como el PV-B19³⁻⁷, VEB^{8,9} y CMV¹⁰, entre otros.

2) Preexistencia de LED previo sin apenas expresividad clínica, cuyo diagnóstico se posibilitó tras la hospitalización de la enferma por rubéola (menos probable, dada la inexpresividad sintomática previa con excepción de la fotosensibilidad).

3) El virus de la rubéola originó en esta paciente un *lupus-like*, también descrito en la literatura para otros virus (PV-B19^{11,12}, VHC¹³), pero la presencia de seis criterios de la ACR para LED a lo largo del tiempo y la persistencia de ANA y anticuerpos anti-ADN positivos un año después, confirman definitivamente el diagnóstico de LED y hacen muy improbable este supuesto.

4) La posibilidad de un cuadro compatible con rubéola enmascarando el diagnóstico de LED, con serología falsa-

mente positiva para rubéola. Este supuesto se ha podido constatar para virus como el de la hepatitis C¹⁴, y también se han descrito en la literatura títulos elevados de anticuerpos para rubéola y sarampión, entre otros virus, en casos de LED documentado^{15,16}.

Los títulos de IgM positivos para rubéola y los cambios citopáticos en el exudado faríngeo del caso que aquí se presenta hacen más que improbable esta última hipótesis.

5) La asociación simple y casual en el tiempo y en la misma paciente de ambas entidades clínicas, lo cual es posible pero poco probable, dada la baja incidencia de estas enfermedades y la extremada rareza que supondría su aparición simultánea y no asociada.

Por tanto, pensamos que posiblemente el virus de la rubéola actuó como factor precipitante en el debut del LED de esta paciente y, aunque casos como éste no se encuentran descritos en la literatura médica, sí existe suficiente documentación que implica a otros virus en la patogenia de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tan EM, Cohen SA, Fries FJ, Masai AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
3. Fawaz-Estrup F Human parvovirus infection: rheumatic manifestations, angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, ANA positivity, and possible onset of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* 1996;23:1180-5.
4. Cope AP, Jones A, Brozovic M, Shafi MS, Maini RN. Possible induction of systemic lupus erythematosus by human parvovirus. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:803-4.
5. Roblot P, Roblot F, Ramassamy A, Becq-Giraudon B. Lupus syndrome after parvovirus B19 infection. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64:849-51.
6. Nigro G, Piazzè J, Taliani G, Mazzocco M, Cassinotti P, Cosmi EV. Postpartum lupus erythematosus associated with parvovirus B19 infection. *J Rheumatol.* 1997;24:968-70.
7. Trapani S, Ermini M, Falcini F Human parvovirus B19 infection: its relationship with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;28:319-25.
8. Verdolini R, Bugatti L, Giangiacomi M, Nicolini M, Filosa G, Cerio R. Systemic lupus erythematosus induced by Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol.* 2002;146:877-81.
9. Dror Y, Blachar Y, Cohen P, Livini M, Rosenmann E, Ashkenazi A. Systemic lupus erythematosus associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:825-8.
10. Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Lida N, Hashimoto H. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:360-2.
11. Neshar G, Osborn TG, Moore TL. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:297-303.
12. Glickstein SL. Lupus-like presentation of human parvovirus B19 infection. *J Rheumatol.* 1993;20:1253.
13. Marchesano A, Battafarano N, Podico M, Tosi S. Hepatitis C virus antibodies and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:267.
14. Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, Moore B, Smith H. Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *L Clin Gastroenterol.* 1997;25:437-9.
15. Pincus T, Steinberg AD, Blacklow NR, Decker JL. Reactivities of systemic lupus erythematosus sera with cellular and virus antigen preparations. *Arthritis Rheum.* 1978;21:873-9.
16. Laitinen O, Vaheri A. Very high measles and rubella virus antibody titres associated with hepatitis, systemic lupus erythematosus, and infectious mononucleosis. *Lancet.* 1974 9;1(7850):194-7.