

Características clínicas y hallazgos histopatológicos de glomerulonefritis lúpica en pacientes con Rhupus en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en los años 2003 al 2009

Clinical Features and Histopathological Findings in Rhupus Patients Developing Glomerulonephritis in Arzobispo Loayza Nacional Hospital Between 2003 and 2009

Gissela Suárez Pichilingue¹, Jorge Gutierrez Campos², Javier Cieza Zevallos³

RESUMEN

Hasta el 10% de pacientes con Lupus Eritematoso sistémico tienen la artropatía similar a Artritis Reumatoide, denominado "Ruphus". En estos pacientes prevalecen los signos y síntomas de Artritis reumatoide y el compromiso renal está asociado con Lupus.

Objetivo: Describir las características clínicas y hallazgos histopatológicos renales en pacientes con Ruphus.

Materiales y métodos: Reporte de Casos detectados en forma retrospectiva en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre los años 2003 al 2009 y sus biopsias renales.

Resultados: Hubo 7 pacientes con ruphus, la mediana de edad fue 40 años, una mediana de tiempo de evolución de 2 años. Los hallazgos histopatológicos renales relevantes fueron Glomerulonefritis lúpica tipo IV en 5 pacientes; proteinuria entre 288 a 2560 mg/24 horas y títulos de Factor Reumatoide entre 14 a 34,6 UI/L.

Conclusiones: Los pacientes reportados a diferencia de la literatura fueron de mayor edad, con compromiso renal moderado a severo relacionado a Lupus.

Palabras clave: Glomerulonefritis, artritis reumatoide.

ABSTRACT

Up to 10% of patients with Systemic Lupus Erythematosus have a joint condition similar to that of rheumatoid arthritis, which is called "Rhupus". These patients predominantly have signs and symptoms of rheumatoid arthritis and kidney damage associated with Lupus.

Objectives: *To describe the clinical characteristics and the renal histopathological findings in patients with rhupus.*

Materials and methods: *Retrospective review of case reports and kidney biopsies from patients seen from 2003 to 2009 in Arzobispo Loayza National Hospital.*

Results: *There were 7 patients with rhupus; their median age was 40 years, the median time of disease progression was 2 years. Most relevant renal histopathological findings were type IV glomerulonephritis in 5 patients; proteinuria between 288 to 2560 mg/24 hours and rheumatoid factor titers between 14 to 34.6 UI/L were also found.*

Conclusions: *Patients were older compared to others previously reported previously in the literature. Lupus-related renal damage was moderate to severe.*

Key words: *Glomerulonephritis, Arthritis, rheumatoid .*

INTRODUCCIÓN

El Ruphus es una entidad clínica rara, en la que los pacientes muestran signos y síntomas característicos de Artritis Reumatoide (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en esta última el compromiso óseo radiológicamente pueden diferenciarse por la ausencia de erosiones típicas¹, pero según Alarcón estas características son indistinguibles, por lo tanto el diagnóstico de Ruphus es clínico².

Los pacientes con Rhupus tienen una presentación clínica, en la que prevalecen los signos y síntomas de AR y el daño renal es por lo general leve y es asociado a LES.^{6,8}; en estos últimos hay una mayor frecuencia de factor reumatoide bajo que en aquellos con artritis deformante^{3,4}.

Pipili y colaboradores lo definen además por la presencia de anticuerpos de alta especificidad como el anti DNA nativo para LES^{5,6,7}.

Basado en el diferente trasfondo genético y mecanismo patogénico se argumenta que ambas enfermedades

son entidades complejas que se excluyen; sin embargo observaciones recientes han cambiando esta noción, sugiriendo que pueden sobreponerse^{8,9}.

El objetivo del presente estudio es la descripción de serie de casos de pacientes con Ruphus, pues en la actualidad no se cuenta con estudios locales que nos proporcionen mayor información.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Es un reporte de casos de pacientes con Ruphus, en un Hospital Nacional de referencia, donde históricamente se atienden principalmente pacientes mujeres y adultas; utilizándose como criterio de inclusión a los que se les realizó una biopsia renal en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), entre enero del 2003 y diciembre del 2009. Se tomaron informes de biopsias renales de pacientes con diagnóstico inicial de AR tipificados según los criterios diagnósticos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (CAR) que durante su evolución completaron criterios para LES; obteniéndose ocho pacientes, uno de los cuales tuvo que ser excluido porque no se encontró la historia clínica en el archivo del Hospital, los datos se recolectaron en una ficha. También se tomó en cuenta los datos consignados en el informe histopatológico de sus biopsias renales.

1 Médica Internista. Departamento de Medicina del Hospital Gustavo Lanatta Luján, Red Asistencial Sabogal, EsSalud Huacho, Lima Perú.

2 Médico Internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

3 Médico Nefrólogo. Profesor Asociado, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

RESULTADOS

Se encontraron siete pacientes con características clínicas, radiológicas y serológicas de Rhupeus que se resumen en la Tabla 1. Seis pacientes fueron mujeres, la mediana de la edad fue 40 años (mínimo de 20 y máximo de 41 años), la mediana de la edad de inicio de la AR fue de 34 años y del LES de 34 años. La mediana del tiempo de enfermedad en ambas enfermedades fue de dos años.

Sólo una paciente tuvo compromiso de serosas (pleuritis y pericarditis) y otra tuvo diagnóstico de hepatitis autoinmune.

El título promedio de factor reumatoide fue de 18,3 UI/L (rango 4 a 34,6 UI/L), considerando ≥ 14 UI/L valor positivo; hubo 5/7 casos con hipocomplementemia (C3). Todos los pacientes tuvieron ANA positivo, de los cuales cuatro pacientes tuvieron patrón moteado, dos pacientes tuvieron patrón homogéneo y sólo un paciente patrón periférico. Los títulos de ANA fueron variados y altos, oscilando entre 1/160 a 1/6400, presentándose dos casos con títulos altos.

Hubo un paciente que tuvo anti-DNA positivo y 3 que fueron anti Smith negativo. En el resto de pacientes no se encontraron resultados equivalentes de exámenes auxiliares en la historia clínica.

Cinco pacientes tuvieron complementos bajos ($C3 \leq 90$ U/L) y los valores de creatinina oscilaron entre 0,39 a 1,54 mg/dl.

El compromiso renal fue caracterizado por un examen de orina patológico (hematuria microscópica y cilindros granulosos) y presentación clínica de edemas periféricos en todos los casos. La proteinuria estuvo en rango no nefrótico (promedio 1137 mg/24 horas, variando entre 288 y 2560 mg)

Los hallazgos de la biopsia renal se presentan en la Tabla 1. Hubo 4 casos de glomerulonefritis lúpica (GNL) tipo IVc (4/7 pacientes) y un caso de los tipos IVb, IIa y I, respectivamente; presentando un índice de actividad y de cronicidad variables.

DISCUSIÓN

En los siete años de estudio se reportan siete casos de Rhupeus. En este reporte de casos se puede destacar a diferencia de lo descrito en la literatura, que los pacientes tuvieron mayor edad (mediana de 40 años). Así mismo a diferencia de lo reportado por Panush y Cohen quienes describieron rhupeus en niños^{10,11}; la edad de inicio del cuadro de AR fue de 34 años de edad y del cuadro de LES de 29,4 años; solo se describe un caso con inicio de enfermedad en la niñez (a los siete años) quien desarrolló criterios para LES dos años después¹²⁻¹⁵. Así mismo el intervalo entre el inicio de ambas enfermedades (Rhupeus) fue de una mediana de 2 años, siendo éste más corto que lo reportado por Mu quien obtuvo un promedio de 7,7 años y Simón con un promedio de cuatro años^{6,9}; este último tal vez debido en parte a la diferencia de número de pacientes, cuya muestra fue de 22 pacientes.

Se encontraron títulos de factor reumatoide (mediana de 18,3 UI/L) y complemento bajos (C3), lo cual podría explicar en parte el compromiso renal severo en la mayoría de pacientes, ya que Fernández reportó que tres de sus seis pacientes tuvieron glomerulonefritis, y artritis erosiva con FR fuertemente positivo, hipocomplementemia y ANA positivo^{10,11}.

Actualmente, existen otros métodos serológicos más precisos para el diagnóstico tanto de AR como de LES, pero a la fecha no son considerados dentro de los criterios de la ACR (como por ejemplo anticuerpos anticitrulinados, antiSmith)^{4,11}.

Otra diferencia en el presente estudio son los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal, donde se encontró mayor severidad, ya que cinco de los siete pacientes tuvieron glomerulonefritis lúpica (GNL) tipo IV y todas fueron mujeres. Nuestros pacientes y lo reportados por los mexicanos difieren de los pacientes reportados por Cohen y Brand quienes demostraron baja prevalencia de daño renal, al igual que lo reportado por estudios norteamericanos^{12,16}. En el caso de la paciente de inicio en la niñez, ella

Tabla 1.
Características generales de los pacientes con Rhupeus

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Edad	40	21	40	37	21	20	41
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Edad inicio A.R (años)	35	17	34	34	7	20	40
Edad de inicio de L.E.S	40	21	34	37	9	20	41
Criterios de A.R.	4	4	5	5	5	4	4
Criterios de L.E.S	5	5	4	4	7	6	4
C3 (UI/L)	82	39	67	56	93	90	137
Creatinina (mg/dL)	0,39	0,3	1,54	0,77	0,72	1,2	0,47
Proteinuria	1122	2560	2196	330	602	864	288
Tipo de GNL	IVc	IVc	IVc	IIa	IVc	IVb	I
antiDNA	negativo	negativo	negativo	negativo	negativo	positivo	negativo
ANA (patrón)	1/160 Moteado	1/160 Periférico	1/320** Moteado	1/6 400 Moteado	1/1280 Homogéneo	1/160 Moteado	1/6 400 Homogéneo

presentó compromiso renal 12 años después, siendo éste de tipo severo (GNL tipo IVc). Esto último podría estar en relación al tiempo de enfermedad, pero no se ve lo mismo en los casos número tres y seis. Simón reportó 22 pacientes mexicanos, sólo cinco con confirmación de la biopsia renal; las biopsias demostraron daño mesangial en dos pacientes, GN proliferativa difusa en dos pacientes y dos pacientes con GN membranosa y concluye que en el Rhupus las manifestaciones predominantes son de AR y el daño orgánico se asocia a daño renal severo por lupus⁶.

Además cabe mencionar que el compromiso renal asociado a artritis reumatoide se manifiesta frecuentemente como un síndrome nefrótico de presentación tardía asociado a amiloidosis secundaria o amiloidosis reactiva; en el estudio de Hussein y colaboradores 60% de los casos positivos para amiloide se presentaron con proteinuria clínica¹⁴⁻¹⁶.

Es importante aclarar, que siendo este trabajo una serie de casos longitudinal y de carácter retrospectivo, y los datos han sido registrados en un punto determinado de la enfermedad y en la evolución estas características clínicas pueden variar, ya que tanto la AR como el LES son enfermedades que evolucionan en el tiempo y esto a su vez conllevar a cambios significativos del cuadro clínico¹⁷.

Como los intervalos del tiempo de enfermedad en la evolución de AR y LES fueron muy cortos no se apreciaron mayores cambios óseos en la radiografía de manos, ya que según Bywaters se toma como punto de corte dos años para ver erosiones en radiografías, no siendo el caso en la resonancia magnética¹.

Existieron sesgos y limitaciones en el presente trabajo, por ejemplo los datos se han obtenido de la historia clínica cuya validez y confiabilidad pueden estar afectadas y en muchos casos no hay datos de variables importantes disponibles, como por ejemplo datos de las radiografías de manos, por lo que los datos se han tomado de los informes radiológicos. Otras limitaciones son la validez y confiabilidad de los datos serológicos y algunos hallazgos clínicos registrados en las historias clínicas. Pero la importancia del reporte yace en que siendo una patología extremadamente infrecuente, con muy pocos casos reportados en la literatura, esta información es relevante para nuestro medio donde no hay reportes de la frecuencia de esta rara enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostendorf B., Scherer A., Specker C., et al. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus. Differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism*, 2003; 48 (1):157-165.
2. Alarcón G. Síndromes indiferenciados y de sobreposición del tejido conectivo. *Revista Mexicana de Reumatología*, 2002; 17(3): 199-205
3. Brand CA., Rowley M J. B D Tait, K D Muirden an S F Whittingham. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus

erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Annals Rheumatology Disease* 1992; 51: 173- 176

4. Hitomi K., Yamasaki O., Asagoe K., Iwatsuki K. A mutilating arthropathy, "rhumus hands" associated with multiple synovial cysts in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Dermatology* 2006; 33:415-418.
5. Pipili C, Sfritzer A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in SLE: review in the literature apropos of one case. *Rheumatology international*, 2009; 29(10):1219
6. Simon JA, Granados J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'rhumus'. *Lupus*. 2002; 11(5):287-92.
7. Unsal E., Ozgun Arh, A. and Akman H., Rhupus arthropathy as the presenting manifestation in juvenile SLE: case report. *Pediatric Rheumatology*, 2007; 5:7.
8. Panush RS, Edwards NL. 'Rhumus' syndrome. *Archives of Internal Medicine* 1988; 148(7):1633-6.
9. Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Annals Rheumatology Disease*. 1987; 46:853-8.
10. Fernández A., Quintana G., Rondón F., Restrepo J., Sánchez A., Matteson Eric e Iglesias A. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhupus. *Clinical Rheumatology*. 2006; 25: 164 – 167.
11. Icen M., Nicola P., Maradit H., et al. Systemic Lupus Erythematosus features in Rheumatoid Arthritis and their impact on overall mortality. *Journal of Rheumatology*, 2009 January, 36(1):50-57.
12. Amescua – Guerra, Overlap Between Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Is It Real or Just an Illusion? *The Journal of Rheumatology* . 2009; 36:1.
13. Fauci A, Braunwald E, Kasper D and coll. En *Internal Medicine of Harrison*. 17th edition. Cap 313, pag 2339. 2009.
14. Hussein Alishiri, Ahmad Salimzadeh, Mohammad Bagher Owlia, et al. Prevalence of amyloid deposition in long standing rheumatoid arthritis in Iranian patients by abdominal subcutaneous fat biopsy and assessment of clinical and laboratory characteristics *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006, 7:43.
15. Jan J. Weening, Vivete D. D'Agati, Melvin M. Schwartz, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* .2004;15: 241–250.
16. Josef S Smolen and Daniel Aletaha, Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:204
17. Carmona L, González-Álvaro I, Balsa A, et al. EMECAR Study Group Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity, *Ann Rheum Dis* 2003; 62:897–900.

CORRESPONDENCIA

Gissela Suárez Pichilingue
gissemedic@gmail.com

Recibido: 05/12/10

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/01/11