

Síndrome de Rhupus. Un síndrome de solapamiento poco frecuente

FERNÁNDEZ-BLEST M¹, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI², RUEDA CID A², CAMPOS FERNÁNDEZ C², PASTOR CUBILLO MD², CALVO CATALÁ J²
¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Correspondencia: Dr. Javier Calvo Catalá - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ calvo_jav@gva.es

RESUMEN

Se analizan las características clínicas, pruebas de laboratorio, radiología y tratamiento de una cohorte de pacientes diagnosticados de síndrome de RHUPUS (SRh) o solapamiento de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). Se incluyeron siete pacientes (varones 57.1%), con una edad media de 58.14 años. Seis pacientes (85,7%), debutaron como AR, cumpliendo criterios de LES a posteriori. El séptimo caso (14.3%), debutó con criterios de LES y posteriormente, tras aparición de nódulos reumatoideos, cumplió criterios de AR. El factor reumatoide fue positivo en 6 pacientes y los anticuerpos anti péptidos-citrulinados en 5 de ellos. Todos los pacientes presentaban ANA y antiDNA

positivos. En tres pacientes, fueron positivos antiRo y antiLa. Los nódulos reumatoideos descritos, fueron la única manifestación extraarticular de AR. Los tratamientos utilizados fueron: Hidroxicloroquina (4 pacientes), metotrexato (4 pacientes), leflunomida (2 pacientes), azatioprina (1 paciente) y adalimumab (1 paciente). Cinco pacientes llevaban asociada corticoterapia. En los pacientes diagnosticados de SRh en nuestro servicio de Reumatología, la clínica articular fue la más frecuente. Se describe poca afectación grave asociada a las patologías de base: solo un paciente tenía nódulos reumatoideos como manifestación extraarticular de AR y sin existir afectación renal ni neurológica del LES.

Palabras clave: Rhupus, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, solapamiento.

INTRODUCCIÓN

Hasta un 25% de pacientes con enfermedad reumática con síntomas sistémicos no pueden ser claramente diagnosticados^{1,2}. Son pacientes que comparten características clínicas y patológicas de inflamación sistémica sin poder cumplir los criterios de una enfermedad específica^{3,4}. A estas patologías se les considera enfermedad reumática indiferenciada y/o síndrome de solapamiento. En estudios previos y series de casos publicados, se ha descrito que estos pacientes desarrollarán manifestaciones de más de un solo síndrome reumático.

El síndrome de Rhupus (SRh) es un cuadro de solapamiento muy poco frecuente, que consiste en la asociación de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). Algunos autores opinan que se trata de una variedad de

LES en vez de un síndrome de solapamiento. Panush et al han reportado una incidencia de 0.09% entre 7000 nuevos pacientes evaluados en 1 año^{1,2}. Los pacientes usualmente desarrollan primero uno de ellos y en el transcurso de los años aparecen manifestaciones del otro. Menos de un 1% de los pacientes con LES desarrolla artropatía erosiva indistinguible de la AR. Si el SRh 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 SRh como un auténtico síndrome de superposición⁵. Toone et al, realizaron las primeras observaciones clínicas que ayudaron a identificar esta entidad⁵ y es Schur quien utiliza el término Rhupus en el año 1971. Un reciente estudio retrospectivo, analizó las mani-

festaciones de pacientes con síndromes de solapamiento, en el caso del SRh, estas manifestaciones se desarrollaban secuencialmente⁶. Pacientes con SRh, además de la clínica y los hallazgos serológicos de LES, pueden tener evidencia radiográfica de artropatía erosiva⁷. El hallazgo de niveles elevados de anti-péptidos citrulinados (anti-PCC) en algunos pacientes con SRh apoya el concepto que en algunos pacientes, este síndrome puede representar una verdadera concordancia de las dos enfermedades más que de una presentación atípica de la artropatía de LES⁸.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio incluye, de forma retrospectiva, a los pacientes diagnosticados de SRh, controlados en las consultas externas del Servicio de Reumatología de un

TABLA 1	
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (Nº = 7)	
	n (%)
Edad (años, rango)	58
Debut como AR	6 (85,7%)
Debut como LES	1 (14,3%)
Factor reumatoideo	6 (85,7%)
Ac anti-péptidos citrulinados	5 (71,4%)
ANA y anti-DNA	7 (100%)
Ant-Ro y anti-La	3 (42,8%)

Hospital Universitario. Se describen las características clínicas, analíticas y radiográficas de cada uno de ellos. El diagnóstico de AR y de LES, se estableció siguiendo los criterios del American College of Rheumatology (ACR). Los pacientes debían cumplir criterios de una de las dos enfermedades para posteriormente cumplir criterios de la otra enfermedad.

RESULTADOS

Se incluyeron siete pacientes, tres mujeres y cuatro varones, con una edad media de 58,14 años (29-82) en el momento de su diagnóstico. Seis pacientes (85,7%), debutaron como AR, cumpliendo criterios de LES a posteriori. El séptimo caso (14,3%), debutó con criterios de LES y posteriormente, tras aparición de nódulos reumatoideos, cumplió criterios de AR,

apareciendo lesiones características en radiografía de manos, aunque el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptidos-citrulinados (anti-PCC) fueron negativos (Tabla 1). El FR fue positivo en 6 pacientes (mediana 18,3 UI/L) y los anti-PCC en 5 de ellos. Todos los pacientes presentaban ANA y anti-DNA positivos. Tres pacientes dieron positivos los antiRo y antiLa, sin clínica de Síndrome de Sjögren (Tabla 2). En cuatro pacientes se evidenció leucopenia y en 3 trombocitopenia con títulos de complemento (C3) bajo. Todos los pacientes presentaban artralgias y/o artritis y los nódulos reumatoideos descritos, fue la única manifestación extraarticular de AR. Sin embargo, en 3 pacientes se halló signos de erosiones en las series óseas. Manifestaciones cutáneas compatibles con LES en dos pacientes. En ningún caso había afectación renal y/o neurológica. Los tratamientos utilizados fueron (Tabla 3): hidroxilcloroquina (4 pacientes), metotrexato (4 pacientes), leflunomida (2 pacientes), azatioprina (1 paciente) y adalimumab (1 paciente). Cinco de ellos, seguían tratamiento con corticoides.

TABLA 2							
CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS ESPECÍFICAS POR PACIENTE							
Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Varón	Mujer
1 ^{er} Diagnóstico (Dx)	A.R.	A.R.	A.R.	A.R.	A.R.	A.R.	L.E.S.
Años de evolución entre 1 ^{er} y 2 ^o Dx	5	3,6	4	2	1,5	2,5	3
Factor reumatoide	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
ANA (patrón)	Moteado	Homogéneo	Moteado	Homogéneo	Periférico	Moteado	Moteado
	1/160	1/1280	1/320	1/6400	1/160	1/320	1/160
Anti-DNA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Anti-PCC	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
Anti-Ro	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Anti-La	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
C3 (UI/L)	67	56	82	39	74	90	94

DISCUSIÓN

La concurrencia de LES y AR es rara pero ha sido documentada y definida como SRh. Los pacientes con SRh, además de la clínica y los hallazgos serológicos de LES, presentan radiográficamente signos de artropatía erosiva⁹. En los pacientes diagnosticados de SRh en nuestro servicio, la clínica articular es la más frecuente, coincidiendo con lo publicado en otras revisiones. Se describe poca afectación grave asociada a las patologías de base: solo un paciente tenía nódulos reumatoideos como manifestación extraarticular de AR y sin existir afectación renal ni neurológica asociada al LES. El hallazgo de niveles elevados de anti-PCC en algunos de los pacientes con SRh, apoya el concepto de que en algunos pacientes este síndrome de solapamiento representa una concordancia real de las dos enfermedades en vez de una presentación atípica de artropatía asociada al LES¹⁰. Casi sin excepción, el tratamiento está dirigido a la manifestación clínica específica y no está regido por el diagnóstico definitivo¹¹. Muchos de los pacientes con SRh, se presentan ya sea con AR o con LES y desarrollan la otra enfermedad en el transcurso de años de evolución¹²⁻¹⁷. Las opiniones son variadas acerca de si el SRh es una entidad que concurre coincidentemente o es un síndrome inmunológico separado. La presencia de anti-PCC ha sido utilizada para distinguir AR y SRh del LES por Amezcua-Guerra et al¹³. En nuestro caso, la positividad de los anticuerpos anti-DNA y anti-citrulinados, apoya que el SRh es un síndrome de solapamiento y no una “variable” del LES.

TABLA 3

TRATAMIENTOS UTILIZADOS	
Corticoides	5 (71,4%)
Hidroxicloroquina	4 (57,1%)
Metotrexato	4 (57,1%)
Leflunomida	2 (28,6%)
Azatioprina	1 (14,3%)
Adalimumab	1 (14,3%)

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Dubois EL, Wallace DJ. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Dubois EL, eds. *Lupus erythematosus 3rd ed.* Philadelphia: Lea & Febiger, Philadelphia, 1987:317.
- 2.-Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. 'Overlap' syndromes. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:947.
- 3.-Klemperer P. The concept of collagen diseases in medicine. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83:R331.
- 4.-Klemperer P. The concept of connective-tissue disease. *Circulation* 1962; 25:869.
- 5.-Benavente EPI, Paira SO. Rhupus, a report of 4 cases. *Reumatol Clin.* 2011; 07:333-5.
- 6.-Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity* 2005; 38:219.
- 7.-Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rhupus' syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148:1633.
- 8.-Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:144.
- 9.-Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rhupus' syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148:1633.
- 10.-Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R, et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R144.
- 11.-Wise CM, Vuyyuru S, Roberts WN. Methotrexate in nonrenal lupus and undifferentiated connective tissue disease--a review of 36 patients. *J Rheumatol* 1996; 23:1005.
- 12.-Cohen MG, Webb J. Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Report of 11 cases. *Ann Rheum Dis.* 1987; 46, 853-858.
- 13.-Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with "rhupus": A cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8:R144.
- 14.-Liu T, Li G, Mu R, Ye H, Li W, Li Z. Clinical and laboratory profiles of rhupus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Lupus.* 2014; Mar 7. PMID: 24608963.
- 15.-Ziaee V, Moradinejad MH, Bayat R. RHUPUS Syndrome in children: A case series and literature review. *Case rep Rheumatol*, 2013; 2013:819629.
- 16.-Tani C, D'Aniello D, Delle Sedie A, Carli L, Cagnonia M, Possemato N, et al. Rhupus syndrome: assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients. *Autoimmun Rev.* 2013 Feb 12 (4):537-41.
- 17.-Chogle AR, Shah CV, Murthy AK. Role of anti-tumor necrosis factor-alpha blockers in inducing lupus erythematosus tumidus in "rhupus syndrome". *J Rheumatol.* 2011 Jun; 38(6):1218-9.