

# Concurrencia de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. A propósito de un caso con glomerulonefritis proliferativa difusa

M. Pons, J. M. Nolla, J. Bover\*, L. Mateo, A. Rozadilla y E. Martí Climent\*\*

Servicios de Reumatología, Nefrología\* y Anatomía Patológica\*\*. Hospital de Bellvitge Princesps d'Espanya. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

## RESUMEN

*Una paciente de sesenta y tres años de edad, afecta de artritis reumatoide erosiva, seropositiva y deformante, de más de dieciocho años de evolución, que presentó posteriormente criterios de lupus eritematoso sistémico, con compromiso renal franco. Se practicó biopsia renal, objetivándose glomerulonefritis proliferativa difusa, hallazgo infrecuente en estos enfermos con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.*

Palabras clave: **Artritis reumatoide. Lupus eritematoso sistémico. Glomerulonefritis.**

## CONCURRENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. A CASE REPORT WITH DIFFUSE PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

## SUMMARY

*A 63-year-old female with longstanding classical, erosive and seropositive rheumatoid arthritis developed clinical and serological manifestations of systemic lupus erythematosus with serious renal abnormalities. Renal biopsy showed a diffuse proliferative glomerulonephritis. This lupus nephritis has been reported infrequently in patients with both rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.*

Key words: **Rheumatoid arthritis. Systemic lupus erythematosus. Glomerulonephritis.**

## Introducción

La concurrencia en un mismo enfermo de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES) es muy infrecuente<sup>1</sup>. Algunos autores<sup>2</sup>, dado el escaso número de casos publicados, han considerado que la asociación de ambas entidades se debe al azar; no obstante, la di-

ficultad que plantea el diagnóstico diferencial y la reticencia del clínico a aceptar la existencia de dos enfermedades similares en un mismo paciente son factores decisivos que probablemente contribuyen más al escaso número de comunicaciones previas que la verdadera excepcionalidad de la asociación.

Cohen y cols.<sup>3</sup> han publicado una serie de once enfermos que, estando diagnosticados de AR, presentaron criterios diagnósticos de LES en un intervalo que osciló entre uno y treinta y ocho años. Los pacientes con manifestaciones renales fueron biopsiados, mostrando características histopatológicas de nefropatía lúpica, si bien éstas eran de menor severidad que en los enfermos afectados únicamente de LES.

Describimos a continuación el caso de una paciente

Recibido: 5-II-90.

En versión definitiva: 30-V-90.

Aceptado: 4-VI-90.

Correspondencia: M. Pons Serra.

Servicio de Reumatología.

Hospital de Bellvitge Princesps d'Espanya.

C/ Feixa Llarga, s/n.

08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

con AR que, tras dieciocho años de evolución, presentó criterios de LES con posterior afectación renal severa. Se practicó biopsia renal, en la que se objetivó glomerulonefritis (GMN) proliferativa difusa, requiriendo tratamiento con dosis altas de corticoides e inmunosupresores.

### Caso clínico

Mujer de sesenta y tres años de edad afecta desde 1969 de AR seropositiva, erosiva y deformante. Controlada periódicamente de forma ambulatoria en nuestro servicio desde noviembre de 1982, en tratamiento con 10 mg/día de piroxicam y con 4 mg/día de 6-metilprednisolona. Con anterioridad había recibido tratamiento de fondo con D-penicilamina y cloroquina, que se suspendieron por ineficacia, y con sales de oro, que se retiraron por intolerancia (proteinuria de 0,6 g/día, que desapareció al suspender el fármaco).

La paciente se mantuvo estable hasta mayo de 1987, en que acudió a urgencias de nuestro hospital por presentar importante aumento de su cuadro algíco de quince días de evolución, acompañado de odinofagia, disfonía, astenia y sensación distérmica no termometrada. Asimismo refería episodios recurrentes de úlceras orales levemente dolorosas en los últimos cuatro meses. La paciente fue ingresada para estudio.

La exploración física puso de manifiesto una enferma con afectación del estado general, normotensa, apirética, que presentaba dolor a la presión y a la movilización de columna cervical, hombros, codos, muñecas y rodillas, junto con tumefacción en codo derecho y en la rodilla del mismo lado. La exploración de la cavidad oral evidenció la existencia de tres úlceras en mucosa bucal.

En el estudio analítico se evidenció: VSG de 125 mm a la primera hora; Hb., 8,6 g/dl; Hto., 27,1 %; linfocitos, 670 por mm<sup>3</sup>; urea, 11,5 mmol/l; creatinina, 140 micromoles/litro; proteinuria, 0,09 g/24 h., y sedimento urinario estrictamente normal. El estudio inmunológico objetivo: látex, positivo, 240 UI/ml; Waaler-Rose, positivo, 32 UI/ml; ANA, positivo, 1/320 con patrón homogéneo; anti-DNA (Crithidia), positivo, 1/80; anti-Sm, negativo, y anti-RNP, negativo. La dosificación de las fracciones del complemento mostró: C3, 21 mg/100 ml (N: 112 ± 15); C4, inferior a 1 mg/100 ml (N: 24,5 ± 5,5), y C3PA (FB), 18 mg/100 ml (N: 30,8 ± 6,5). La prueba de Coombs directa fue negativa. La artrocentesis practicada en rodilla derecha dio salida a un líquido sinovial de características inflamatorias (tipo II). Se realizó una biopsia rectal que no evidenció la existencia de vasculitis. La laringoscopia mostró una mucosa faríngea e hipofaríngea normales, apreciándose una anomalía en la movilidad de las cuerdas vocales a expensas de una parálisis paramedia de la cuerda vocal izquierda. Las tomografías de la laringe pusieron de manifiesto la existencia de un proceso infiltrativo en hemilaringe izquierda, considerándose compatible con la existencia de una artritis cricoaritenoides. Se

suspendió la administración de piroxicam, iniciando tratamiento con 150 mg/día de indometacina y beclometasona por vía inhalatoria, consiguiéndose una aceptable respuesta clínica.

En julio de 1989 reingresa en nuestro servicio para estudio de disnea progresiva de un mes de evolución, que llega a ser de pequeños esfuerzos, acompañada de astenia importante, sin empeoramiento de las manifestaciones articulares.

A la exploración, la enferma mostraba un regular estado general, con cifras tensionales normales, febrícula (37,5° C) y palidez cutáneo-mucosa. A la auscultación pulmonar destacaba un soplo espiratorio en la base izquierda y roncus diseminados en ambos campos pulmonares. La exploración del aparato locomotor objetivó limitación parcial a la movilización de ambos hombros, derrame articular en la rodilla derecha y tumefacción en la rodilla izquierda. Las analíticas practicadas evidenciaron las siguientes alteraciones: Hb., 6,87 g/dl; Hto., 25 %; urea, 24,3 mmol/l; creatinina, 222 micromol/l, y proteinuria, 1,38 g/24 h. El sedimento urinario mostró repetidamente dos leucocitos por campo y ausencia de hematuria. Urocultivo negativo. Gasometría: pH, 7,30; pCO<sub>2</sub>, 41,2; pO<sub>2</sub>, 85; HCO<sub>3</sub>, 20,8. Las determinaciones inmunológicas fueron: factor reumatoide, negativo; ANA, positivo, 1/320 con patrón homogéneo; anti-DNA, positivo, 1/320; complemento, CH100, 130; C<sub>3</sub>PA, 13,9; C<sub>3</sub>c, 67,0; C<sub>4</sub>, 15,7. Prueba de Coombs directa negativa.

En la radiología de tórax se detectaron atelectasias laminares en la base izquierda. La escopia pulmonar evidenció disminución de la movilidad en hemidiafragma izquierdo. La gammagrafía pulmonar no fue concluyente para descartar tromboembolismo pulmonar (TEP), apreciándose defectos de perfusión en la base izquierda. Se realizó un DIVAS pulmonar que mostró disminución del calibre de la arteria lobar inferior izquierda, con discreta hipovascularización, sin observarse signos directos de TEP. En la ecografía abdominal se apreciaron riñones de 10 y 10,4 cm de diámetro con disminución uniforme del grosor del parénquima y ligero aumento de su ecogenidad, compatible con enfermedad renal parenquimatosa, sin detectarse otras alteraciones valorables. Se practicó biopsia renal, que demostró una GMN proliferativa difusa. La biopsia comprendía ocho glomérulos. Ninguno conservaba la arquitectura normal. Tres glomérulos se observaron totalmente esclerosados y uno presentaba aspecto isquémico. En el resto se apreciaba hiper celularidad mesangial con desestructuración segmentaria del flóculo, siendo éste sustituido por áreas fibrosas en dos glomérulos y reacción epitelial en los otros dos. En dos de los glomérulos de arquitectura mejor conservada se apreciaban en el flóculo fenómenos de cariorrexis y abundantes polimorfonucleares (fig. 1). Llamaba también la atención la presencia de un material hematoxínófilo, sin estructura, con las características de los «cuerpos hematoxínicos». La inmunofluorescencia demostró la presencia de depósitos parietales y mesangiales difusos de IgG,

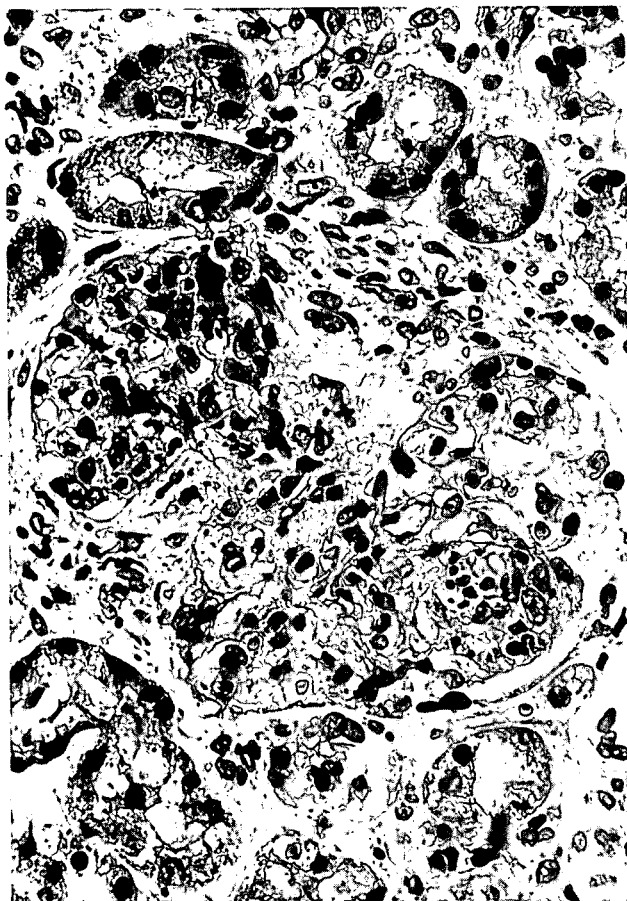


Fig. 1.—Glomerulonefritis proliferativa difusa con afectación glomerular irregular y signos de actividad. (Hematoxilina-eosina  $\times$  500.)

C<sub>3</sub> y C<sub>1q</sub>. Asimismo se apreció moderada fibrosis e infiltrado intersticial rodeando túbulos atróficos, sin observarse alteraciones valorables en las arterias de pequeño y mediano tamaño.

Iniciamos tratamiento con 60 mg diarios de prednisona durante dos meses, con posterior reducción paulatina de las dosis, y 50 mg/día de azatioprina. Bajo esta pauta terapéutica se evidenció mejoría progresiva de la función renal y disminución de la proteinuria. Así, a los siete meses de seguimiento (en tratamiento con prednisona 30 mg/día y azatioprina 50 mg/día), la creatinina sérica era de 145 micromoles/l, la proteinuria era de 1,15 g/24 h y el sedimento urinario persistía normal.

### Discusión

En muchas ocasiones, diferenciar AR y LES resulta dificultoso, a pesar de estar bien definidos los criterios diagnósticos específicos de ambas enfermedades<sup>4,5</sup>. Esto se debe a que presentan múltiples manifestaciones clínico-biológicas comunes<sup>6,7</sup>. No obstante, existe un grupo de

enfermos que cumplen de manera estricta los criterios diagnósticos de AR y LES. Este es el caso de nuestra enferma, que inicialmente fue diagnosticada de AR al presentar poliartritis simétrica, seropositiva, erosiva y deformante, sin objetivarse ningún dato clínico ni analítico sugestivo de LES durante su seguimiento inicial, incluyendo repetidas determinaciones de ANA y anti-DNA. En cambio, a raíz de las pruebas realizadas durante su ingreso en mayo de 1987, se constató que cumplía cuatro de los criterios de la American Rheumatism Association (ARA) para el diagnóstico de LES<sup>5</sup> (positividad de ANA y de anti-DNA, linfopenia y evidencia de úlceras orales), además de una marcada hipocomplementemia, por lo que se aceptó la coexistencia de las dos enfermedades.

Cohen y cols.<sup>3</sup> han publicado recientemente una serie de 11 enfermos afectados de AR que posteriormente desarrollaron LES. De estos pacientes, ocho presentaban nefropatía. Practicaron biopsia renal a siete de los ocho enfermos con alteraciones renales, comunicando los siguientes hallazgos anatomopatológicos (según la clasificación de la nefritis lúpica aconsejada por la Organización Mundial de la Salud<sup>8</sup>): dos enfermos presentaban GMN mesangial de cambios mínimos (grupo IIa), otros dos enfermos presentaban GMN mesangial (grupo IIb), en uno se halló GMN proliferativa focal y segmentaria (grupo III) y en otros dos GMN membranosa (grupo V).

A la vista de estos resultados se desprende que la afectación renal en estos enfermos con AR y LES tendería a ser leve<sup>3</sup>. Esta observación ya había sido apuntada por Fischman y cols.<sup>1</sup> en una revisión anterior. Por el contrario, en nuestro caso sorprende el hallazgo de una GMN proliferativa difusa (grupo IV).

Revisamos la literatura, recopilando otras dos comunicaciones de GMN proliferativa difusa (grupo IV) en pacientes afectados de AR y LES. Venegoni y cols.<sup>9</sup> publicaron el hallazgo de GMN proliferativa difusa en la biopsia renal de una mujer de veintinueve años con AR que posteriormente desarrolló manifestaciones clínicas y serológicas de LES junto a la nefropatía. Por otro lado, Jordá Heras y cols.<sup>10</sup> comunicaron el caso de una enferma con AR en tratamiento con D-penicilamina que, tras más de veinte años de evolución, presentó criterios de LES, con GMN proliferativa difusa y cuerpos hematxilínicos en la biopsia renal. El tratamiento con D-penicilamina puede desarrollar por sí mismo hallazgos sugestivos de LES (GMN, serositis, rash, citopenias y determinaciones de ANA positivos), si bien lo más frecuente es que estas manifestaciones aparezcan durante el tratamiento o excepcionalmente pocas semanas después de la supresión del mismo<sup>11</sup>. Creemos que la D-penicilamina no tuvo valor patogénico en nuestro caso, ya que transcurrieron más de cinco años entre la supresión de este fármaco y la aparición del LES.

En nuestra opinión es conveniente buscar intencionalmente los criterios de LES en enfermos que, estando diagnosticados de AR, presentan cambios en sus manifestaciones clínicas o analíticas, máxime cuando aparece

compromiso renal franco, como en nuestra enferma, circunstancia excepcional en los pacientes afectos de enfermedad reumatoidea no tratada con D-penicilamina ni sales de oro<sup>6, 12</sup>.

### Bibliografía

1. Fischman AS, Abeles M, Zanetti M, Weinstein A y Rothfield NF: The coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *J Rheumatol*, 8:405-415, 1981.
2. Bennet RM: Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 1147-1165, 1989.
3. Cohen MG y Webb J: Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: report of 11 cases. *Ann Rheum Dis*, 46:853-858, 1987.
4. Ropes NW, Bennet EA, Cobs S, Jacox R y Jessar R: 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*, 9:175-176, 1958.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF y cols.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25:1271-1277, 1982.
6. Harris ED: The clinical features of rheumatoid arthritis. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 943-992, 1989.
7. Schur PH: Clinical features of systemic lupus erythematosus. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders, Philadelphia, pp. 1101-1129, 1989.
8. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JI y Estes D: Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)*, 57:371-410, 1978.
9. Venegoni C, Chevillard M, Mele G, Banfi G y Carrabba M: The coexistence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 6:439-445, 1987.
10. Jordá MM, Andrada E, Villar JL y Fernández J: Artritis reumatoidea asociada a nefritis lúpica de probable origen yatrogénico. *Med Clin (Barc)*, 88:433-434, 1987.
11. Chalmers A, Thompson D, Stein HD, Reid G y Patterson C: Systemic lupus erythematosus during penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 97:659-663, 1982.
12. Herrero-Beaumont G, Castañeda S, Vidal J, Quirós J, Fernández del Vallado P y Barat A: La artritis reumatoidea: causa directa de glomerulonefritis membranosa. *Rev Esp Reumatol*, 15:169-172, 1988.