

# Lupus eritematoso sistémico asociado a una infección por citomegalovirus en una adolescente

Mario Luis Cousseau<sup>1</sup>, José Ramírez<sup>2</sup>, Jorge Omar Calabrese<sup>3</sup>, Carmen Laura De Cunto<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Reumatología y <sup>3</sup>Especialista en Medicina Interna, Clínica Privada Hispano-Argentina, Tres Arroyos

<sup>2</sup>Especialista en Nefrología Pediátrica y <sup>4</sup>Especialista en Reumatología Pediátrica, Hospital Italiano, Buenos Aires

## RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 16 años de edad sin enfermedades previas, a quien se le diagnosticó lupus eritematoso sistémico (LES) con daño renal al mes de detectarse una infección por citomegalovirus (CMV). Tanto la nefritis como la enfermedad sistémica evolucionaron favorablemente con tratamiento combinado de metilprednisona y mofetil micofenolato. No se administraron fármacos antivirales y no hubo reactivación de la virosis durante el tratamiento. El objetivo de esta comunicación es describir a una adolescente, quien desarrolló LES inmediatamente después de una infección por CMV.

## SUMMARY

We present a previously healthy 16 year-old girl who developed systemic lupus erythematosus (SLE) with renal involvement, shortly after a cytomegalovirus infection. Her nephritis, as well as the systemic manifestations of the disease responded well to combined treatment with methylprednisone and mofetil mycophenolate. No antiviral drugs were indicated, and there was no reactivation of the infection during the treatment. The aim of this case report is to describe an adolescent who developed SLE right after a CMV infection.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) sigue siendo una enfermedad de origen desconocido, que afecta a individuos genéticamente predispuestos y presuntamente desencadenada por una serie de factores, tales como la luz ultravioleta B y el tenor hormonal estrogénico. También se han implicado otra serie de factores ambientales, entre los cuales se encuentran los agentes infecciosos, principalmente virales<sup>1</sup>.

La búsqueda de agentes infecciosos como causa de lupus ha arrojado resultados sin fuerte evidencia<sup>1</sup>. Se ha propuesto un rol etiológico de varios virus en el inicio del LES,

tales como retrovirus humanos endógenos, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr y parvovirus B19<sup>2,3,4,5</sup>. Por otro lado, los pacientes con lupus presentan un riesgo aumentado de infección viral, con el aumento concomitante de morbilidad y mortalidad<sup>3</sup>.

Nuestro objetivo es presentar el caso de una paciente de 16 años de edad, a quien se le hizo el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con daño renal al poco tiempo que se le detectara evidencia de infección por CMV.

## Caso clínico

La joven de 16 años de edad se presentó a la consulta reumatológica derivada por el infectólogo, debido a un síndrome mononucleótico no clásico de más de un mes de evolución. La paciente presentaba un síndrome febril

### Correspondencia

Mario Luis Cousseau  
9 de Julio 357, Tres Arroyos (7000)  
E-mail: micousseau@yahoo.com.ar

prolongado, conjuntivitis bilateral no exudativa, sin signos inflamatorios intraoculares, edema labial y facial, marcada astenia, adenomegalias blandas axilares y cervicales, alopecia difusa, que comprometía cuero cabelludo, cejas y pestañas, rash urticariano gigante no pruriginoso fugaz. Cabe destacar que tenía antecedente de alergia (angioedema) al igual que otros miembros de la familia. Los estudios complementarios iniciales mostraron: anemia normoregenerativa, eritrosedimentación acelerada (100 mm/h), elevación de transaminasas 3 a 4 veces los valores normales, hipergammaglobulinemia policlonal (3,22 g/dl), títulos positivos para CMV en rango significativo: ELISA IgM Reactivo, ELISA IgG 100 UI/ml (mayor a 10), función tiroidea normal, reacción de Huddleson, Paul-Bunnell, hemoaglutinación para Toxoplasmosis, VDRL, anticuerpos anti Leptospira, ELISA para Hepatitis B, HAV IgM, Epstein-Barr IgG e IgM, todos negativos, franca elevación de IgE: 1019 UI/ml (VN hasta 120). Rx de tórax, ecografía abdominal y pelviana normales. Fue evaluada por Hematología para descartar la posibilidad de una neoplasia hematológica, pero no se realizó estudio de médula ósea.

Se solicitaron otros estudios complementarios, cuyos resultados fueron: FAN por IFI sustrato hígado de rata 1/160, anti-DNA por método ELISA 40 UI/ml, C3 53 mg/dl (80 a 190): C4 7 mg/dl (20 a 40), anti Ro, La, RNP y Sm por ELISA negativos.

La paciente fue medicada con metilprednisona 16 mg diarios con mejoría progresiva de la astenia, la alopecia y la infección conjuntival y desaparición de las adenopatías axilares. Además, se solicitó apoyo psicoterapéutico.

Con diagnóstico presuntivo de LES se solicitó su derivación a un centro de referencia universitario (Hospital Italiano de Buenos Aires) para interconsulta con un reumatólogo pediátra. A los 2 meses del inicio de cuadro se revaloró en Buenos Aires y se solicitaron los siguientes estudios: hemograma: Hto. 36,7%, Hb 12,4 g/dl, 10.960 GB/mm<sup>3</sup>, 285.800 plaquetas/mm<sup>3</sup>, VSG 23 mm/h, urea, creatinina y transaminasas normales, IgG sérica 2.541 mg/dl (hasta 1.700), IgA sérica 315 mg/dl (hasta 350), IgM sérica 103 mg/dl (hasta 300), C3 37 mg/dl (83 a 177), C4 7 mg/dl (10 a 40), CH50%, FAN (Hep2) 1:320 patrón homogéneo, anti-DNA (IFI *Chritidia luciliae*) 11.160, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP (ELISA) y factor reumatoideo IgM negativos, anticoagulante lúpico negativo, anticardiolipinas IgG 12 GPL (hasta 15), IgM 4,5 MPL (hasta 15), orina completa: densidad 1.030, proteínas ++, hemoglobina escasa, cél. 5-10, leucocitos 20-30, hematíes 2-4 por campo, 20-30 leucocitos/campo, cilindros hialinos.

En función del sedimento urinario patológico se realizó interconsulta con nefrología pediátrica y se indicó la realización de una biopsia renal, cuyo resultado fue: glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I. Se indicó plan de metilprednisona 0,2 mg/kg/día, mofetil micofenolato, inicialmente a 500 mg 2 veces por día y luego a 750 mg 2 veces por día, enalapril 10 mg diarios e hidroxycloloquina 200 mg diarios.

A las 2 semanas de iniciado el tratamiento se realizaron nuevos estudios de laboratorio, hemograma: Hto. 35%, Hb 12,3 g/dl, 7.730 GB/mm<sup>3</sup>, neutrofilia 72,9%, plaquetas 283.100/mm<sup>3</sup>, VSG 38 mm/h, glucemia, urea y creatinina normales, C3 60 mg/dl (83 a 177), C4 7 mg/dl (10 a 40), orina completa: vestigios de proteínas, resto normal, FAN (Hep 2) 1:320 patrón homogéneo/moteado, ANCA C y P negativos, anti-ADN negativo, HBcAc IgG e IgM, HAV IgG e IgM, HCV IgG negativos, EBV IgG 11-640 (reactivo), IgM no reactivo, CMV IgM no reactivo, CMV anticuerpos totales 1: 64 (reactivo), proteinuria 650 mg/24 hs.

La evolución posterior fue favorable, con descenso progresivo de la metilprednisona y disminución franca de la proteinuria a 170 mg/24 hs, preservación de la función renal, mejoría de los reactantes de fase aguda, tendencia a la normalización de los niveles de complemento, disminución franca de los títulos de FAN y negativización del anti-DNA (Tabla 1). No hubo recaída de infección viral a pesar del tratamiento inmunosupresor. Un año después, la paciente realiza vida normal y continúa bajo supervisión por nefrología, reumatología e infectología. Recibe diariamente 8 mg de metilprednisona, 10 mg de enalapril, 1.500 mg de mofetil micofenolato, 200 mg de hidroxycloloquina, 500 mg de calcio y 800 UI de vitamina D, ha comenzado a practicar gimnasia acuática en forma progresiva y caminatas regulares.

## Discusión

La relación entre enfermedades autoinmunes y agentes infecciosos es un problema fascinante e interminable. A pesar de un gran número de estudios sobre este tópico, la relación causal entre los virus y la presentación o exacerbación de enfermedades autoinmunes es aún un problema no resuelto en función de varios factores de confusión<sup>6</sup>.

Las búsquedas tradicionales de una etiología viral para el LES se han basado en el intento de aislamiento viral directo o bien en la búsqueda de anticuerpos virales en pacientes lúpicos. El aislamiento no ha producido hallazgos consistentes, y podría reflejar sólo infección oportunista

	03/2005	04/2005	05/2005	06/2005	04/2006
Proteinuria 24 horas		6.000 mg	650 mg	170 mg	
FAN			Hep2 320 dils	Hep2 320	IFI 20 dils
Anti-DNA			160 UI/ml	Negativo	Negativo
C3 mg%			53 (80-190)	71(87-136)	81 (85 a 195)
C4 mg%			7 (20-40)	11 (10-40)	22 (20 a 50)
IgM anti-CMV	Reactivo			No reactivo	
IgG anti-CMV	100 UI/ml (hasta 10)	45 UI/ml (hasta 10)	40 UI/ml (hasta 10)		
Ac totales anti-CMV				64 dils	
IgM anti-EBV	Negativo				
IgG anti-EBV	Negativo			640 dils	

**Tabla 1.** Evolución de parámetros de laboratorio.

en pacientes inmunocomprometidos. Además los títulos de anticuerpos son difíciles de interpretar en el contexto de la activación policlonal B de estos pacientes. Entre otras, se plantea la hipótesis que el *insulto* primario sea el aumento de la apoptosis secundaria a una variedad de infecciones virales y que el LES resulte de los autoanticuerpos inducidos por la excesiva carga de nucleosomas liberados en estos pacientes con deficiencias de complemento y otros defectos en el manejo de los complejos inmunes<sup>4</sup>.

Existen métodos aceptados para diagnosticar infección viral por citomegalovirus, tales como la detección de IgM anti-CMV reactiva por método ELISA, la conversión serológica de la IgG anti-CMV de no reactiva a reactiva, o bien el incremento de cuatro veces el título por método ELISA, la reacción de polimerasa en cadena para detección del antígeno viral (pp65) y la exclusión de otras infecciones con cuadro clínico similar (Mononucleosis infecciosa, primoinfección HIV, hepatitis A y B, y Toxoplasmosis)<sup>7-13</sup>. En algunos pacientes se encuentran hallazgos histopatológicos típicos en las biopsias de piel, pulmón y riñón, como son los cuerpos de inclusión. El antígeno de CMV se negativiza en suero luego de la etapa temprana de infección, mientras que la IgM anti-CMV se mantiene positivo por tiempo prolongado, así como la IgG<sup>3,14</sup>.

El diagnóstico de infección viral puede ser difícil en los pacientes con enfermedades autoinmunes. Es bien conoci-

do que el LES se asocia a menudo con resultados serológicos falsos positivos para sífilis, HIV, enfermedad de Lyme, toxoplasmosis y otras infecciones como citomegalovirus. Se han descrito pacientes con resultados falsos positivos de IgM anti-CMV, aunque la positividad de IgM anti-CMV en nefritis lúpica es de sólo el 5%<sup>6</sup>. Existe reactividad cruzada entre anticuerpos anti-CMV y anti-Sm o anti-RNP en pacientes lúpicos<sup>3,5</sup>. Algunas investigaciones han sugerido la posibilidad que se produzcan anticuerpos antivirales como consecuencia de la activación policlonal del lupus<sup>3</sup>. Los epitopes de antígenos La (SS-B) en humanos con enfermedad autoinmune muestran secuencias similares a las proteínas de los herpesvirus, incluido CMV<sup>3</sup>.

Por otro lado, el CMV es un virus ubicuo que afecta al 50 a 90% de la población mundial y con mayor frecuencia en países en desarrollo; se asocia frecuentemente con la inducción de varios autoanticuerpos (incluido anticardiolipinas), se replica en el endotelio de la pared vascular y ha sido implicado en la progresión de enfermedades vasculares no autoinmunes, en la exacerbación cutánea del LES o vinculado a progresión de enfermedad vascular periférica, microangiopatía renal, osteonecrosis y al fenómeno de Raynaud en pacientes lúpicos, o causando entidades comórbidas como neumonía intersticial, trombocitopenia, hepatitis, enteritis y vasculitis<sup>2,3,5,6</sup>. En un estudio realizado en niños con LES se encontró que el 28,6% presentaba infección activa con

CMV, mientras que ninguno de los niños en el grupo control la presentó<sup>15</sup>. El CMV puede provocar fenómenos de injerto vs. huésped en pacientes con trasplante de médula, que comparte algunos fenómenos inmunológicos con el LES<sup>3,4</sup>. Se presume que los anticuerpos anti-CMV reaccionan de modo cruzado con las plaquetas y de ese modo producen trombocitopenia<sup>14</sup>. En su conjunto, pareciera que la autoinmunidad inducida por el CMV pudiera tener origen en un fenómeno de reactividad cruzada compleja entre el virus y las células autorreactivas, también a partir de una vinculación entre el EBV y autoantígenos y por activación B policlonal<sup>3</sup>.

La infección por CMV puede ser facilitada por el uso de esteroides o inmunosupresores, a través de la alteración del funcionamiento de las células T. A la inversa, la normalización de la inmunidad en pacientes lúpicos, cuya enfermedad está inactiva y que reciben dosis bajas de inmunosupresores puede contribuir a la aparición de infección oportunista, pues el sistema inmunológico de estos pacientes puede originalmente mostrar hiperrespuesta tanto a antígenos propios como no propios<sup>3</sup>.

En la interacción entre el LES y CMV se plantean tres escenarios posibles, si bien pueden darse combinaciones entre ellos<sup>3</sup>:

1. la infección viral ocurre durante el tratamiento y exacerba el LES preexistente (tipo I),
2. los síntomas son debidos a la infección viral en sí antes que a la exacerbación del LES subyacente (tipo II),
3. la infección viral directamente provoca el comienzo del LES (tipo III). Este tipo podría ser más frecuente que lo esperado, especialmente en pacientes jóvenes<sup>3,14</sup>. Tales los pacientes referidos por Akagi y col.<sup>5</sup>, Nawata y col.<sup>14</sup> y Stratta y col.<sup>6</sup>.

Con referencia al tratamiento, los agentes antivirales como el ganciclovir se usan generalmente para tratar las manifestaciones mayores de daño orgánico, como neumonía o meningitis. En caso de pancitopenia o trombocitopenia, es viable el uso de gammaglobulina endovenosa junto con corticosteroides, aunque debe tenerse presente que las inmunoglobulinas pueden tener actividad antiplaquetaria debido a antigenicidad cruzada entre la cubierta del CMV y la glucoproteína de superficie plaquetaria, y exacerbar aún más la trombocitopenia inducida por el CMV. En los casos de LES exacerbado por CMV, el tratamiento es principalmente el de la enfermedad de base, y en los casos tipo III el uso de terapia antiviral es controvertido. Si se tiene en cuenta la fuerte tendencia de la

infección por CMV a presentar latencia crónica, el uso de antivirales de modo generalizado pudiera tener justificativo<sup>3</sup>.

En el caso de nuestra paciente, es altamente sugestivo que el inicio de su enfermedad (LES) haya sido inducido por la infección por CMV, en particular por la correlación temporánea entre infección viral y autoinmunidad, con un cuadro que recuerda al tipo III planteado por Sekigawa y col.<sup>3</sup> y similar al descrito por Stratta y col.<sup>6</sup> La infección viral quedó debidamente certificada por la significativa elevación de los títulos de anticuerpos IgG anti-CMV por método ELISA e IgG M reactivo inicial. Debido a la ausencia de daño de órganos vitales y a una relativa benignidad inicial del cuadro no se realizó terapia antiviral, pero sí se efectuó terapia inmunosupresora de la nefritis lúpica, con excelente evolución general y sin la aparición de una recaída de la infección viral. Los títulos inicialmente positivos de IgM anti-CMV se negativizaron, pero persistieron reactivos los anticuerpos totales para el virus. Más difícil es explicar el porqué de los títulos (IgG) reactivos para Epstein-Barr, inicialmente negativos, aunque una co-infección pudiera haber coadyuvado en el desencadenamiento del LES.

Este caso es particular, no sólo por tratarse de la relación menos frecuente entre lupus y citomegalovirus, como es la vinculación etiológica entre ambos, sino que también presenta la rara coexistencia de anticuerpos anti-CMV y nefritis lúpica, descrita sólo en el 5% de los pacientes<sup>6</sup>.

## Bibliografía

1. Hannahs Hahn B.: Systemic lupus Erythematosus and Related Syndromes. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Kelley's Textbook of Rheumatology, Sixth Ed., 2001, 73: 1089-1103.
2. Hrycek A., Kusmierz D., Mazurek U., Wilczok T.: Human Cytomegalovirus in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Autoimmunity, November 2005; 38 (7): 487-491.
3. Sekigawa I, Nawata M., Seta N., Yamada M., Iida N., Hashimoto H.: Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol., 2002; 20:1559-564.
4. Denman A. M.: Systemic lupus Erythematosus - is a viral aetiology a credible hypothesis? Journal of Infection, 2000; 40: 229-233.
5. Akagi S., Ichikawa H., Suzuki J., Makino H.: Systemic lupus erythematosus associated with cytomegalovirus infection. Scand. J. Rheumatol., 2004; 33: 53-62.
6. Stratta P., Colla L., Santi S., Grill A., Besso L., Godio L., Davico-Bonino L., Mazzucco G., Ghisetti V., Barbui A., Canavese

- C.: IgM antibodies against cytomegalovirus in SLE nephritis: viral infections or a specific autoantibody? *J. Nephrol.*, 2002; 15: 88-92.
7. Vujacich C.: Infección por citomegalovirus en el adulto previamente sano. *Stamboulián D. Temas de Infectología Clínica.* Mc Graw-Hill, Ed. 2002; 12: 217-230.
  8. Gorbach S., Bartlett J., Blacklow N.: *Infectious Diseases*, 3<sup>rd</sup> Ed., 2004; 235: 1950-55 y 1356-57.
  9. Reese and Betts: *A Practical Approach to Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> Ed., 2003; 9:269-277.
  10. Britt W. J.: Infections Associated with Human Cytomegalovirus. *Cecil, Goldman and Bennet. Textbook of Medicine.* 21<sup>th</sup> Ed., 2000; 386-1814-1816.
  11. Crumpacker C. S.: Cytomegalovirus. *Mandell, Bennett and Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5<sup>th</sup> Ed., 2000; 127: 1586-1599.
  12. Wreghitt T. G., Teare E. L., Sute O., Devi R. and Rice P.: Cytomegalovirus infection in immunocompetent Patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2004; 37: 1603-1606.
  13. Arend S. M., Kroes A. C. M.: Look and Ye Shall Find... Cytomegalovirus infection in immunocompetent Patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2003; 37: 1607-1608.
  14. Nawata N., Seta N., Yamada M., Sekigawa I., Iida N., Hashimoto H.: Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.*, 2001; 30: 360-2.
  15. Zhang C., Shen K., Jiang Z., He X.: Early diagnosis and monitoring of active HCMV infection in children with systemic lupus erythematosus. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2001; 114 (12): 1309-12.

*Agradecimientos*

Dr. Luis Catoggio por su desinteresada revisión del manuscrito y sugerencias.