

Caso Clínico

Lupus eritematoso sistémico e inmunodeficiencia común variable: dos caras de una misma moneda

Astrid Paats¹, Marcos Vázquez¹, Isabel Acosta Colmán¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología, San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

04/01/20

Fecha de aprobación

10/2/2020

Palabras claves

Lupus Eritematoso Sistémico, Inmunodeficiencia Común Variable.

Autor para

correspondencia:

Correo electrónico:
dr.acostacolman@gmail.com
(I. Acosta Colmán)

La coexistencia de inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunes, aunque parezca contradictoria, puede darse en la práctica clínica. Estos casos plantean un desafío terapéutico importante debido al riesgo de infección con el uso de terapia inmunosupresora. Reportamos el primer caso de LES, nefritis lúpica e inmunodeficiencia común variable tratado en forma exitosa con ciclofosfamida e inmunoglobulina endovenosa, sin complicaciones infecciosas graves.

Systemic lupus erythematosus and variable common immunodeficiency: two sides of the same coin

ABSTRACT

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Common Variable Immunodeficiency.

Corresponding author

Email:
dr.acostacolman@gmail.com
(I. Acosta Colmán)

The coexistence of primary immunodeficiencies and autoimmune diseases, although contradictory, may occur in clinical practice. These cases pose an important therapeutic challenge due to the risk of infection after immunosuppressive therapy. We report the first case of SLE, lupus nephritis and common variable immunodeficiency successfully treated with cyclophosphamide and intravenous immunoglobulin, without any severe infections.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes se diagnostican en casi un cuarto de los pacientes con inmunodeficiencia común variable y pueden ser la forma de presentación. La autoinmunidad es una manifestación de disregulación inmune, aunque los mecanismos específicos para esta susceptibilidad aumentada en la inmunodeficiencia común variable no se conocen.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 36 años, con antecedentes personales de 3 gestas sin compli-

caciones y de término, que fue diagnosticada de lupus eritematoso sistémico en el año 2009 por un cuadro de púrpura trombocitopénica autoinmune con ANA positivo, anti-DNA positivo y complementos consumidos. Inició tratamiento con corticosteroides y posteriormente azatioprina, que tuvo que retirarse por intolerancia gastrointestinal. Recibió rituximab en el 2010 con buena respuesta clínica que permitió la retirada completa de corticosteroides 4 meses después, quedando solo con hidroxicloroquina.

En noviembre de 2016, 6 años después de su diagnóstico, presenta brote articular durante su cuarto em-

Tabla 1 Valores de laboratorio al momento del diagnóstico y a los 4 meses de iniciado el tratamiento para nefritis lúpica e inmunodeficiencia común variable.

Laboratorio	Abril 2018	Agosto 2018	Normal
Hemoglobina	12,3		
Hematocrito	36%		
Recuento de glóbulos blancos	6100		
Fórmula	N67%		
Plaquetas	L32%		
Creatinina	180000		
antiDNA	0,7	(-)	
C3	(+) 1:20	99	88-165
C4	60	29	14-44
Orina simple, sedimento	13		
Proteinuria de 24hs	2562mg/24hs	99mg/24hs	30-300mg/24hs
IgG total	624	588	700-1600mg/dl
IgM total	25	16	40-230mg/dl
IgA total	40	13	70-400mg/dl
Leucocitos	6200		
Linfocitos	1240 (20%)		1600-2400 (28-39%)
CD4	273 (22%)		540-1660 (32-60%)
CD8	707 (57%)		270-930 (13-40%)
Relación CD4/CD8	0,39		0,9-4,5
NK	99 (8%)		60-590 (4-26%)

barazo, por lo cual fue tratada con prednisona 30mg/d. Durante el embarazo presentó además sinusitis a repetición y un episodio de neumonía adquirida en la comunidad que requirió internación. La gestación culminó con éxito y el cuadro mejoró en el postparto, con disminución gradual de corticosteroides hasta suspender.

En noviembre de 2017, reapareció la artritis, desarrolló alopecia y fotosensibilidad y se agregó dolor de tipo pleurítico. Se reinició prednisona 20mg/d. En diciembre de 2017, acude a control con mejoría clínica y se indica descenso gradual de corticosteroides. Debido a los datos clínicos de actividad del LES y a los antecedentes de múltiples infecciones de vías aéreas superiores e inferiores, se solicita dosaje de inmunoglobulinas en sangre y subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo (tabla 1).

En abril del 2018, la paciente retornó con sus resultados y se realizó el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable y nefritis lúpica probable. No fue posible realizar una biopsia renal por motivos económicos. Se inició tratamiento para ambas patologías en forma concomitante. La paciente recibió 3 bolos de 500mg de metilprednisolona y quedó luego con prednisona 60mg/día con descenso gradual. Como fármaco de inducción, recibió 1g de ciclofosfamida en forma mensual durante 6 meses. Al mismo tiempo, recibió 2g/kp de inmunoglobulina humana endovenosa que fue pautaada cada mes y profilaxis contra *P. jirovecii*. Durante el tratamiento de inducción, presentó una infección de vías aéreas superiores y una infección urinaria, que no revistieron gravedad.

Al año del inicio del tratamiento para la nefritis se encuentra con buena evolución, proteinuria menor a 300mg/24h, sedimento inactivo, DNA negativo y com-

plementos en rango. Actualmente se encuentra con micofenolato de mofetilo como mantenimiento de la nefritis y con su pauta habitual de inmunoglobulinas. Se constató una disminución en la frecuencia de infecciones intercurrentes de forma significativa.

DISCUSIÓN

La coexistencia de inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunes, aunque parezca contradictoria, puede darse en la práctica clínica. En un análisis retrospectivo de 870 pacientes con inmunodeficiencia común variable, se encontraron enfermedades autoinmunes reumatológicas en 5,9%. De estos, solo el 0,9% corresponde a LES¹.

Existen asociaciones genéticas y causas comunes entre ambos grupos de enfermedades². La inmunodeficiencia común variable parece resultar de una disregulación inmunológica no bien definida actualmente, que ocasiona una diferenciación defectuosa de las células B con disminución en la secreción de inmunoglobulinas³.

El rol de los inmunosupresores como posibles agentes etiológicos en la inmunodeficiencia común variable es controvertido. La mayoría de los pacientes reportados desarrolló hipogammaglobulinemia luego de recibir tratamiento inmunosupresores. En nuestro caso, la terapia con Rituximab concluyó 6 años antes del inicio de las manifestaciones clínicas y serológicas de la inmunodeficiencia, lo que descarta una posible asociación, dado que la hipogammaglobulinemia en pacientes con LES posterior a la administración de Rituximab se observa en menos del 10% a los 12 meses, y este porcentaje continúa en descenso en los meses siguientes.

tes⁴. Por otra parte, podría plantearse que la hipogammaglobulinemia haya sido secundaria a la proteinuria, como en el caso de Geneviève et al.⁵, sin embargo, nuestra paciente nunca alcanzó un rango nefrótico de proteinuria. Además, dosajes posteriores mostraron persistencia de la hipogammaglobulinemia a pesar de la resolución de la proteinuria.

Se han reportado 19 casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico e inmunodeficiencia común variable, de los cuales 18 corresponden a pacientes con LES que recibieron tratamiento con corticoides e inmunosupresores y desarrollaron hipogammaglobulinemia e infecciones a repetición luego de varios años de evolución del lupus^{5,6}. En todos estos casos, el LES se encontraba inactivo o fue mejorando luego del diagnóstico de inmunodeficiencia común variable (y en muchos casos, del inicio del tratamiento con inmunoglobulina endovenosa), por lo que no hubo requerimiento de inmunosupresores para controlar las manifestaciones de la enfermedad. Encontramos solamente un reporte de caso en el cual la nefritis se desarrolló en forma concomitante al diagnóstico de hipogammaglobulinemia⁵, lo cual plantea un desafío terapéutico importante. En este caso, la conducta adoptada fue la de tratar al paciente en forma exclusiva con corticosteroides a dosis habituales para nefritis lúpica e inmunoglobulinas, sin fármacos inmunosupresores para inducción, por considerarse demasiado riesgoso. En nuestro caso, planteamos un manejo más agresivo por considerar a la nefritis como una manifestación grave y marcadora de pronóstico en el LES, sin descuidar la posibilidad de cuadros infecciosos, acompañando cada infusión de ciclofosfamida de la dosis correspondiente de inmunoglobulinas.

Reportamos el primer caso de LES, nefritis lúpica e inmunodeficiencia común variable tratado en forma exitosa con ciclofosfamida e inmunoglobulina endovenosa, sin complicaciones infecciosas graves.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso por la asociación entre enfermedad autoinmune e inmunodeficiencia y la dificultad del manejo terapéutico cuando se requiere el uso de inmunosupresores en forma prolongada.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:318-26. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.013>
2. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin?. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:7-18. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.198>
3. Cunningham-Rundles C. Pathogenesis of common variable immunodeficiency. <http://www.uptodate.com>, accessed July 19, 2019.
4. Reddy V, Martínez L, Isenberg DA, Leandro MJ, Cambridge G. Pragmatic treatment of patients with Systemic Lupus Erythematosus with rituximab: long-term effects on serum immunoglobulins. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:857-66. DOI:10.1002/acr.22993.
5. Geneviève M, Bonnet F, Michaux C, Geffroy CE, Vandenhende MA, Combe C, et al. Néphropathie lupique liée à un déficit immunitaire commun variable d'évolution favorable sous immunoglobulines intraveineuses. *Rev Med Interne* 2012; 33:31-3. DOI: 10.1016/j.revmed.2011.05.002
6. Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Muñoz P, Tutor-Ureta P, Silva L, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:238-45. DOI:10.1016/j.semarthrit.2006.09.005.