

TUBERCULOSIS MULTISISTÉMICA EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDÍO.

Kely Guevara Araujo*, Katuska Zúñiga Corrales.**

***Residente de cuarto año Inmuno-reumatología, Servicio de Inmuno-reumatología del Hospital Cayetano Heredia; Universidad Peruana Cayetano Heredia.**

**** Médico asistente del Servicio de Inmuno-reumatología del Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.**

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. Se caracteriza por un compromiso multisistémico y gran heterogeneidad en la presentación clínica.

Su desarrollo está favorecido por una serie de alteraciones inmunológicas entre ellas la producción de autoanticuerpos patógenos e inmunocomplejos.

El LES de inicio tardío se define como aquella entidad que aparece después de los 50 años de edad, con predominancia en raza caucásica y manteniendo su preferencia por el sexo femenino. Tiene un curso clínico con menor grado de severidad y características distintas respecto al LES en pacientes más jóvenes. Debido a su presentación insidiosa y manifestaciones poco específicas al inicio de la enfermedad, hay un retraso en el diagnóstico.

A continuación se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de LES de inicio tardío, que cursa con una infección sistémica.

REPORTE DE CASO

Mujer de 72 años con diagnóstico de LES de inicio tardío. Debutó a los 70 años de edad, presentando como síntomas iniciales hiporexia, cansancio y alopecia, serología positiva para ANA, anti-dsDNA e hipocomplementemia. Compromiso hematológico caracterizado por anemia hemolítica autoinmune. Recibió tratamiento inicial con prednisona a dosis altas y azatioprina. En el último año mantiene tratamiento con prednisona 10 mg/d, azatioprina 75 mg/día e hidroxiclороquina 400 mg/día.

Acudió a la consulta por lumbalgia inflamatoria de 4 meses de evolución, disminución de fuerza muscular en miembros inferiores desde hace 1 mes, fiebre persistente y fatiga en las últimas 3 semanas. Los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina 12 mg/dL, leucocitos 9700, VSG: 67 mm/h, urocultivo y hemocultivos negativos. Radiografía de columna lumbar sin alteración.

Se realizó una RMN de columna lumbar la cual mostró signos de espondilodiscitis en L1-L2 con marcados cambios inflamatorios perivertebrales y absceso en psoas bilateral (Figura 1). En la tomografía pulmonar se evidenció cambios sugerentes de proceso específico. (Figura 2).

Al cabo de 3 semanas de haber iniciado el tratamiento antituberculoso esquema I, la paciente cursó con trastorno del sensorio y caída del Glasgow, requiriendo colocación de tubo endotraqueal para protección de vía aérea y manejo en unidad de cuidados intensivos.

En el estudio de líquido cefalorraquídeo se evidenció pleocitosis e hiperproteinorraquia. En la RMN cerebral se encontró lesiones hiperintensas en cerebelo, tronco cerebral y ambos hemisferios cerebrales compatibles con granulomas tuberculosos (Figura 3). El cultivo de esputo resultó positivo para mycobacterium tuberculosis cuya prueba de sensibilidad resultó resistente para Isoniacida y rifampicina (TB MDR).

La paciente recibe como tratamiento un esquema individualizado, con el cual presentó mejoría progresiva.



Figura 1. RMN de columna lumbar muestra signos de espondilodiscitis en L1-L2 (flecha amarilla) y absceso de psoas bilateral (flecha roja)

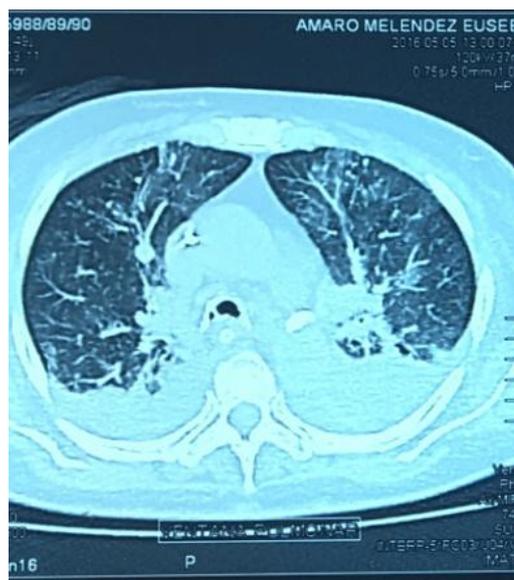


Figura 2. TAC de tórax ventana parenquimal con signos sugerentes de proceso específico.

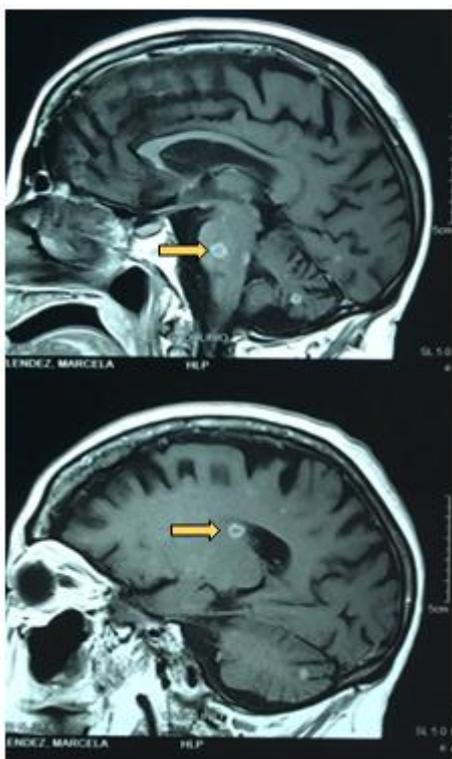


Figura 3. RMN cerebral muestra lesiones hiperintensas múltiples (flechas amarillas).

DISCUSION

El LES de inicio tardío es poco frecuente; sin embargo, con las pruebas diagnósticas avanzadas y un mayor conocimiento de la enfermedad, se han notificado que afecta del 12 al 18% del total de pacientes que padecen de LES. Se define por su inicio más allá de los 50 años, manteniendo su predominancia por el sexo femenino. Siendo más frecuente en poblaciones caucásicas¹.

Es su génesis participan diferentes mecanismos patogénicos. Dentro de ellos se ha mencionado el rol de los estrógenos los mismos que intervienen en el desarrollo y exacerbaciones de la enfermedad. Por lo que se ha informado que las mujeres que desarrollan LES en la postmenopausia tienen un inicio insidioso de la enfermedad².

Varios estudios han enfatizado que la edad de inicio influye en la expresión y el curso de la enfermedad. Es así que el LES de inicio tardío muestra un curso clínico benigno, tasas más bajas de actividad de la enfermedad, así como menor deterioro de órganos y sistemas³.

En su evolución clínica predomina el compromiso de serosas, enfermedad pulmonar intersticial y el síndrome de Sjogren⁴. Asimismo, las manifestaciones cutáneas, la fotosensibilidad y la nefritis son menos frecuentes⁵. Las manifestaciones clínicas iniciales son muy inespecíficas e incluyen artralgias, debilidad, fatiga, mialgias, pérdida de peso, pirexia o pérdida de la función cognitiva^{3,6}.

También se han encontrado diferencias en la frecuencia y el tipo de autoanticuerpos presentes. En pacientes con LES de aparición tardía, se observó una mayor prevalencia de factor reumatoide, así como de anticuerpos anti-Ro y anti-La, y menor aparición de anticuerpos anti-RNP e hipocomplementemia. Así como menor frecuencia de aparición de anticuerpos anti-DNA⁷.

Similar a lo que ocurre en otras poblaciones, se ha visto que pacientes latinoamericanos tiene un curso leve pero con alto riesgo de mortalidad, posiblemente debido a circunstancias relacionadas con la edad, como un mayor número de comorbilidades y una exposición más prolongada a factores de riesgo cardiovascular⁸. De la misma manera las infecciones relacionadas con la enfermedad o como efecto secundario del tratamiento siguen representado una causa importante de morbi-mortalidad⁹.

El tratamiento que recibirán estos pacientes está determinado por la gravedad de la enfermedad, sin embargo se debe tener en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia que se ven modificadas en este grupo poblacional, por lo tanto, deben ser considerados como un grupo de riesgo con mayores posibilidades de toxicidad farmacológica.

Las infecciones representan una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes con LES. Se ha visto que en estos pacientes existe una mayor incidencia de infecciones oportunistas. Esto como resultado de la interacción entre diversos factores, incluyendo la inmunidad celular deteriorada y función fagocítica defectuosa, así como por el efecto de diversos agentes inmunosupresores utilizados para tratar esta enfermedad¹⁰. Condicionando a un aumento en el riesgo para infecciones por patógenos intracelulares, entre los que se encuentra *Mycobacterium tuberculosis*.

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más frecuentes a nivel mundial. Se estimó que para el año 2014 alrededor de 9.6 millones de personas enfermaron de TB y 1,5 millones murieron a causa de esta enfermedad. Además, se estimó también que 480 mil personas desarrollaron tuberculosis multidrogorresistente

(TB-MDR) y 190 mil murieron a causa de esta¹¹. Estudios realizados en diversos países describen una mayor susceptibilidad a infección por TB entre los pacientes con LES, especialmente en zonas donde la enfermedad es endémica¹².

La prevalencia exacta de TB en pacientes con enfermedades reumáticas es desconocida pero puede oscilar entre 1% y 5%¹³. Estudios nacionales realizados por *Berrocal* y *Calvo* encontraron una prevalencia de 4,4% en el período 1985-1994¹⁴, posteriormente, *Amez* et al. Reportó una prevalencia de 7% entre los años 1995-2005¹⁵.

Se ha reportado una predilección por el compromiso extrapulmonar como forma de presentación, así lo demuestra *Lai-Sham* en su serie de pacientes de Hong Kong donde encontró un 67% con compromiso extrapulmonar¹⁶, mientras que *Yum* encontró 9 casos (60%) de TB extrapulmonar¹⁷.

En nuestro medio, *Berrocal* y *Calvo* encontraron 4 casos (50%) de TB extrapulmonar dos de los cuales tuvieron concomitantemente compromiso pulmonar¹⁴; mientras que en el reporte de *Valenzuela* se encontró 7 casos (50%) correspondientes a pacientes con TB extrapulmonar¹⁷. En nuestro caso, la paciente desarrolló compromiso pulmonar y extrapulmonar.

La mortalidad atribuida a TB en pacientes con enfermedades reumáticas es desconocida, sin embargo en pacientes con TB miliar y LES la mortalidad estimada se encuentra entre el 40% y 100% de los casos¹⁴.

Las edades promedio de los pacientes con LES y TB, oscilan entre 27 años (rango de 10-52) y 38 años (rango de 14-75) según lo reportaron *Amez*¹⁵ y *Valenzuela*¹⁸ en sus estudios respectivos. No considerándose la edad como factor de riesgo para el desarrollo de TB, pero si como posible factor para la severidad de la misma. Es probable que el desarrollo de TB MDR en nuestra paciente sea como resultado de una mayor exposición a los ambientes hospitalarios.

En su tesis *Ballón* y *Calderón* reportaron 10 casos de TB (10%) de 100 pacientes con LES, se informó además que el desarrollo de TB en este grupo de pacientes estuvo relacionado con el tratamiento inmunosupresor, siendo mayor el riesgo con el uso de ciclofosfamida y corticoides equivalente a dosis mayores de 10 mg/día de prednisona. Así mismo se relacionó con el antecedente de contacto TB e historia de TB previa¹⁹.

Las manifestaciones clínicas de la forma pulmonar y extrapulmonar pueden comprender síntomas inespecíficos como fiebre inexplicable, dolor articular, fatiga y serositis, los mismos que también se observan en pacientes con LES, esto dificulta y retrasa el diagnóstico. En el caso que reportamos las manifestaciones clínicas incluyen fiebre persistente y fatiga. Estudios previos han demostrado que el intervalo de tiempo entre el inicio de la TB y el diagnóstico puede variar de 1 mes a 1 año¹⁸.

En el caso presentado, la paciente no tenía antecedente epidemiológico como factor de riesgo para el desarrollo de TB. Sin embargo mantenía tratamiento con azatioprina más prednisona. Por lo que el tratamiento inmunosupresor y la edad de inicio de la enfermedad pueden justificar la severidad del cuadro infeccioso intercurrente.

A pesar de los avances terapéuticos en el manejo de los procesos infecciosos, estos siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES, por ello la importancia de mantener la sospecha clínica cuando nos encontramos ante un paciente con mayor predisposición a infecciones, ya sea por alteraciones en su

sistema de defensa debido a la enfermedad de fondo, al tratamiento inmunosupresor o a los cambios propios secundarios a la edad avanzada.

Bibliografía

1. Tsao B: An update on genetic studies of systemic lupus erythematosus. *Curr.Rheumatol Rep* 4(4):359-367, 2002.
2. Aljohani R, Gladman D, Su J, Urowitz M. Disease evolution in late-onset and early-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2017) 0, 1–7.
3. Ovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev.* 2008 Jan; 7(3):235-9.
4. Sohn I, Joo Y, Won S, Bae S. Late-onset systemic lupus erythematosus: Is it mild lupus? *Lupus* (2017) 0, 1–8.
5. Alonso M, Martínez F, Díaz de Terán T, et al. Lateonset systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literatura review. *Lupus* 2012; 21: 1135–1148.
6. Ramos M, García M, Brito M, López A, Font J. munity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus* 2003; 12(5):341–55.
7. Catoggio L, Skinner R, Smith G, Maddison P. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol* Apr 1984; 11(2):175–81.
8. Catoggio L, Soriano E, Imamura P, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus.* 2015 Jul; 24(8):788-95.
9. Lalani S, Pope J, et al. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol.* 2010 Jan; 37(1):38-44.
10. Arenas M. et al. *Reumatol Clin.* 2013; 9(6):369–372.
11. Organización Mundial de la Salud, Global tuberculosis report 2015.
12. Bhattacharya P, Jamil M, Roy A, Talukdar K. SLE and Tuberculosis: A Case Series and Review of Literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* 2017; 11(2):OR01-OR03.
13. Ribeiro F, Szyper M, Klumb E, Lannes G, Ribeiro F, Albuquerque E, et al. Can lupus flares be associated with tuberculosis infection? *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2010; 38(2-3):163-68.
14. Berrocal A, Calvo A, Cusi R, Vega E, Silicani A. Lupus eritematoso sistémico y tuberculosis. *Rev Peru Reumatol* 1996; 2 (3):103-106.
15. Amez J, Calvo A. Lupus eritematoso sistémico y tuberculosis en el hospital Cayetano Heredia. 1995-2005. [tesis] Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de medicina Alberto Hurtado. 2007.
16. Lai Sham T, K Li E, Wong S, Cheuk S. Tuberculosis in Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. Abstract 1154 from 2001 Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology.
17. Valenzuela G. Tuberculosis en pacientes peruanos con Lupus Eritematoso Sistémico. Estudio caso-control. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 18(1) 2004.
18. Erdozain J, Ruiz G, Egurbide M, Martínez A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2006; 15:232-35.
19. Ballón M. Calderón V. et al. Enfermedad Tuberculosa en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en un Hospital General de Lima, Perú en los años 2006 al 2015 [tesis]. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de medicina Alberto Hurtado. 2017.