



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

“INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO. REVISIÓN DE UNA SERIE DE CASOS”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. MARISOL MANRÍQUEZ REYES

TUTOR PRINCIPAL:
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

México D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatorias

A mis padres y mis hermanos con eterno amor y agradecimiento.

2. ÍNDICE

| | <i>página</i> |
|-----------------------------------|---------------|
| <i>INTRODUCCIÓN</i> | 5 |
| <i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> | 12 |
| <i>JUSTIFICACIÓN</i> | 13 |
| <i>OBJETIVOS</i> | 14 |
| <i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i> | 14 |
| <i>Material y métodos</i> | 15 |
| <i>Criterios de inclusión</i> | 16 |
| <i>Criterios de exclusión</i> | 16 |
| <i>Variables</i> | 17 |
| <i>Análisis estadístico</i> | 18 |
| <i>RESULTADOS</i> | 23 |
| <i>DISCUSIÓN</i> | 26 |
| <i>CONCLUSIONES</i> | 29 |
| <i>ANEXOS</i> | 30 |
| <i>BIBLIOGRAFÍA</i> | 32 |

2. INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es aún considerado como un paradigma de las enfermedades autoinmunes. Durante décadas ha permanecido vigente el interés en buscar causas virales del lupus; esta posibilidad ha sido fundamentada principalmente, por el descubrimiento de muchos mecanismos por los cuales, persistentemente, los virus infectantes, son capaces de evadir su eliminación por las defensas del huésped y estimular los fenómenos de autoinmunidad o enfermedad.

Son de particular relevancia, en el estudio de la inmunopatogénesis del lupus eritematoso generalizado, aquellas infecciones virales en las cuales, se induce un espectro de características anti-nucleares y anticuerpos relacionados, así como lesiones relacionadas con el depósito de complejos inmunes y la inflamación inducida por citocinas. Todos estos fenómenos son similares a los observados en el lupus eritematoso generalizado.ⁱ

Un candidato viral, que podría estar implicado en el comienzo de los procesos fisiopatológicos en esta enfermedad, es el Citomegalovirus humano (CMV). El CMV pertenece a la familia *Herpesviridae*. Es un betaherpesvirus no transformante y dentro de los virus herpes humanos es el número 5 de los 8 actualmente conocidos. Como todos los virus de esta familia, tienen ADN de doble cadena con envoltura y tiene la capacidad de latencia, la cual hasta ahora se considera que existe en células mononucleares de sangre periférica y en células del endotelio vascular. Uno de los mecanismos que explican la

evasión inmune en infecciones por CMV es la regulación negativa de las moléculas del MHC I (complejo mayor de histocompatibilidad) en la superficie celular que impide el reconocimiento por células citotóxicas T CD8+.ⁱⁱ Este virus causa infección asintomática y latente en la población, en aproximadamente 60% de los adultos. Después de la infección primaria, el virus permanece latente en diferentes células, incluyendo el endotelio vascular, monocitos, macrófagos, neutrófilos, y células epiteliales renales y pulmonares.ⁱⁱⁱ La enfermedad por CMV es conocida como oportunista en pacientes con LEG, principalmente aquellos que reciben terapia con ciclofosfamida, dosis altas de corticoesteroides o alguna otra terapia inmunosupresora.^{3,iv}

El uso del laboratorio es crucial para confirmar el diagnóstico de infección por CMV. El síndrome ocasionado por la infección aguda es asociado con linfocitosis, frecuentemente dos semanas después de la fiebre, pero puede encontrarse, en algunas ocasiones, linfopenia absoluta. Los estudios de detección de anticuerpos son útiles para establecer el estatus serológico del individuo, pero pierden utilidad para evaluar la presencia de infección activa o enfermedad. Los cultivos rápidos en shell-vial, para la detección temprana de los antígenos de CMV con anticuerpos fluorescentes, han reemplazado al cultivo convencional (para la detección de cambios citopáticos), debido a que el tiempo para positivizarse es menor. Los cultivos virales en orina, sangre, lavado bronquioalveolar son útiles para detectar el virus activo en dichos tejidos, pero aún así no establecen el diagnóstico de enfermedad necesariamente y deben correlacionarse con la clínica; ya que puede ser aislado en varios tejidos, bajo condiciones no patogénicas. Una variedad de

ensayos inmunológicos resultan falsos positivos en el contexto de infección aguda por CMV, incluyendo factor reumatoide, test de Coombs, crioglobulinas y anticuerpos antinucleares. En el caso del análisis histopatológico, los hallazgos patológicos característicos son los cuerpos de inclusión por CMV. La confirmación histopatológica es especialmente útil en el diagnóstico de neumonitis por CMV y enfermedad gastrointestinal por CMV.^{4, 8, v}

La presencia de marcadores virales que indican replicación de CMV acelerada, como son pruebas de antigenemia de CMV en sangre o bien pruebas de detección cualitativa o cuantitativa de ácidos nucleicos virales en plasma por medio de reacción de polimerasa en cadena (PCR), son los métodos de elección para el diagnóstico de enfermedad por CMV. La reactivación de CMV medida por antigenemia pp65 en sangre se asocia a mayor mortalidad y mayor tiempo de estancia intrahospitalaria. Los métodos rápidos como la detección del antígeno pp65, permiten determinar la presencia de virus en corto tiempo. Se han incrementado el uso de la detección del antígeno pp65 en la sangre y la determinación de la carga viral de CMV por PCR, en pacientes post transplantados para guía tanto del tratamiento y la prevención de infección por el virus y desarrollo de rechazo. Estos estudios deben ser interpretados en el contexto de los hallazgos clínicos y patológicos.

Existe una discrepancia entre el periodo de positividad para los anticuerpos IgM para CMV y la presencia de los antígenos para CMV. De hecho la antigenemia generalmente se vuelve negativa después del estado temprano de la infección, mientras que los anticuerpos IgM-CMV muestran positividad

prolongada. El CMV puede facilitar también, la activación policlonal de las células B, dando por resultado la aparición de varios anticuerpos, entre estos, algunos virales, sin la presencia de una infección activa.^{2, 4,vi,vii}

Se han descrito tres patrones de asociación entre infección por CMV y pacientes portadores de lupus eritematoso generalizado:

1. La infección por CMV exacerba el lupus eritematoso generalizado preexistente, es decir, produce una activación de la enfermedad.
2. Los síntomas presentes surgen debido a una infección por CMV, más que una exacerbación de lupus preexistente.
3. La infección por CMV, por sí misma, provoca el inicio de lupus eritematoso generalizado.^{viii,ix}

La actividad de la enfermedad (cuantificada por escalas de actividad validadas)⁵ se ha encontrado como un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de infecciones. Las anormalidades autoinmunes, tal como niveles bajos de complemento, y disfunción de polimorfonucleares, macrófagos, monocitos, y células T, se han observado en forma más pronunciada durante los periodos de actividad del lupus. Otro factor que incrementa la predisposición a adquirir infecciones, es el uso, en dosis elevadas, de corticoesteroides e inmunosupresores.^{3,4,x} Existen algunos reportes de infecciones concomitantes por CMV en pacientes con lupus eritematoso generalizado, causando condiciones, tales como: retinitis, encefalitis, colitis, enfermedad gastrointestinal y hepatobiliar, neumonía intersticial y vasculitis. Es difícil diferenciar la enfermedad por CMV, de la actividad de la enfermedad en

si, debido a que ambas entidades cursan con manifestaciones similares: trombocitopenia, hepatomegalía, esplenomegalia, hepatitis, vasculitis, neumonitis y encefalitis, entre otras.^{xi,xii, 16}

El mecanismo por el que CMV media fenómenos autoinmunes es aún incierto. Probablemente la epidemiología, de la ocurrencia esporádica de esta enfermedad (LEG), coincide con el concepto de que la autoinmunidad es disparada en huéspedes genéticamente susceptibles, por factores ambientales, y que posiblemente estos varían de un paciente a otro.^{xiii,17}

Un mecanismo asociado con autoinmunidad inducida por virus, es la reacción cruzada de anticuerpos antivirales con células o tejidos humanos, induciendo mimetismo molecular.^{7,xiv,xv} Algunos reportes indican que la infección por CMV puede promover la producción de IgG PA (plaquetarios) en algunos pacientes con trombocitopenia. Los anticuerpos anti-plaquetarios reconocen complejos de glicoproteínas en las plaquetas, y la envoltura viral consiste en algunas clases de glicoproteínas. Esto sugiere que la reacción cruzada, de anticuerpos contra CMV, con las plaquetas, puede jugar un rol importante en la trombocitopenia relacionada con CMV.^{8, 18}

Un ejemplo de autoinmunidad inducida por CMV, es el papel ampliamente reconocido y determinante de la infección por CMV en el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped, en receptores de trasplantes de médula ósea. Esta enfermedad tiene muchas características en común con lupus eritematoso generalizado y los desórdenes autoinmunes relacionados.

Los pacientes con enfermedad injerto contra huésped, especialmente en su forma severa, desarrollan anticuerpos contra las moléculas CD13, que son expresadas en la superficie de muchas poblaciones de células mononucleares en sangre periférica. Esta molécula es incorporada en la superficie que envuelve a los viriones de CMV recién sintetizados, y puede formar por lo tanto, un blanco autoantigénico.^{1, 4}

En algunos pacientes con lupus eritematoso generalizado e infección concomitante por CMV, se administran esteroides, sin ganciclovir o inmunoglobulina anti-CMV. En estos pacientes se observa, en etapas tempranas de la enfermedad, la desaparición de antígenos de CMV, probablemente debido a la actividad de las defensas del huésped contra la infección. Por otra parte el anticuerpo contra CMV decrece gradualmente sobre el transcurso del tiempo.^{xvi} Debido a esto, la terapia anti-CMV puede no ser requerida en pacientes con actividad de lupus eritematoso generalizado, la cual se cree es disparada por infección por CMV, y en quienes no hay datos de afectación seria de algún órgano, tal como neumonitis o meningitis. Sin embargo no se puede descartar la posibilidad de que una terapia más agresiva (que incluya ganciclovir) deba ser usada para estos pacientes, debido a una fuerte tendencia de la infección por CMV a mostrar latencia crónica.^{4, 7, 16}

En el ámbito clínico se debe ser cuidadoso con la evolución clínica de la infección aguda por CMV; ya que la actividad e inicio de lupus eritematoso generalizado debido a la infección, puede ser probablemente más frecuente que lo que generalmente es apreciado. La acumulación de los casos que

presenten esta coexistencia de enfermedades, puede ser útil en clarificar el mecanismo por el que el CMV induce la respuesta autoinmune, y establecer tratamientos apropiados.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas, se ha propuesto como etiología del lupus eritematoso generalizado (LEG) a distintos tipos de virus. Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con LEG muestran un riesgo incrementado de infecciones virales, siendo éstas una causa importante de morbi-mortalidad. Debido a esta correspondencia de causa o efecto de la inmunosupresión, se establece la interrogante, *¿cuál es la relación que existe entre el desarrollo y actividad de lupus eritematoso generalizado y la infección por citomegalovirus?*

4. JUSTIFICACIÓN

Se han descrito casos aislados de pacientes con LEG e infección por citomegalovirus (CMV) manifestada por condiciones clínicas heterogéneas; en estos pacientes es en algunas veces difícil decidir si las manifestaciones clínicas son debidas a una infección por CMV o una exacerbación de LEG. Además, se ha asociado a la infección por CMV con un disparador del desarrollo y actividad de LEG. En los casos que el CMV induce inicio de LEG, se desconoce con claridad cual son los mecanismos disparadores de autoinmunidad y cual es el tratamiento apropiado para este tipo de pacientes; es decir, si el tratamiento anti-CMV tendría algún efecto en la evolución de la actividad de LEG. El estudiar el curso clínico que siguen los pacientes que coexisten con infección aguda por CMV y actividad de LEG, contribuye a esclarecer si la terapia anti-viral influye en el curso de la actividad de LEG, y por lo tanto, el CMV se encuentra involucrado en la génesis de la autoinmunidad, que caracteriza el inicio o picos de actividad de esta enfermedad.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Revisar la evolución clínica y de laboratorio que existe en pacientes que cursan con infección aguda por Citomegalovirus y con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado. Así como describir el curso clínico y desenlace en los pacientes con coexistencia de dichos diagnósticos, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio descriptivo. Se realizó un análisis retrospectivo de una serie de casos con coexistencia de lupus eritematoso generalizado e infección por CMV.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvieron los expedientes de pacientes con diagnóstico de *infección aguda por CMV*, entre el 1° de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2005. La selección de expedientes se llevó a cabo en base a los diagnósticos de egreso de hospitalización de los pacientes internados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición. Así también, se obtuvo del departamento de infectología, la relación de pacientes con resultados positivos de antigenemias (pp65) de CMV, en el periodo mencionado.

Para el diagnóstico de infección aguda por CMV, se consideró para fines de este estudio, los resultados positivos por determinación de antígeno pp65, o por análisis histopatológico de alguna muestra obtenida, según cada caso clínico.

Se obtuvo una base de 75 pacientes, con diagnóstico de infección aguda por CMV, con enfermedades de base diversas, entre las cuales destacan: Síndrome Antifosfolípidos primario, Lupus Eritematoso Generalizado, pacientes

con trasplante renal o con trasplante de médula ósea, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Leucemias agudas, Síndrome Mielodisplásico, y Enfermedad Inflamatoria Intestinal, principalmente. Algunos pacientes se encontraron sin enfermedad previa.

La obtención de datos se llevó a cabo por la revisión de los datos clínicos y laboratoriales, así como evolución clínica y conclusión diagnóstica, expuestos en los expedientes clínicos seleccionados.

Criterios de inclusión:

De esta base, se incluyeron solo a los pacientes con el diagnóstico de egreso, concomitante, de *lupus eritematoso generalizado*; de cualquier sexo y edad, y con expediente clínico evaluable. El diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, de acuerdo al expediente, fue establecido en el *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”* en base a los criterios de la *American Rheumatism Association (ARA)*.

Criterios de exclusión:

Pacientes con expediente no evaluable, y pacientes con una enfermedad de base, al egreso, distinta al lupus eritematoso generalizado.

Variables a medir:

Datos demográficos:

- Edad
- Género

Datos clínicos:

- Fecha de diagnóstico de lupus eritematoso generalizado.
- Síntomas iniciales.
- Cuadro clínico desarrollado.
- Terapia inmunosupresora recibida previa a su ingreso.
- Terapia inmunosupresora recibida durante su estancia intrahospitalaria.
- Tratamiento con ganciclovir recibido durante su estancia hospitalaria.
- Días de estancia intrahospitalaria.
- Desenlace: Egreso o defunción.
- Método diagnóstico de infección por CMV.
- Momento del diagnóstico de infección por CMV.
- Evaluación de la actividad de Lupus Eritematoso Generalizado.

Se midió el índice de actividad de la enfermedad, de acuerdo a los parámetros medidos por *SLEDAI* (Sistemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), un índice de actividad previamente validado y publicado. Este fue determinado en base a las variables obtenidas de los expedientes clínicos, al momento de su ingreso a hospitalización, por el cuadro agudo, que posteriormente se relacionó con infección aguda por CMV.

Análisis estadístico

La información de cada paciente se recolectó en una tabla especial diseñada para este estudio (tabla 1). La estimación de frecuencias de la población estadística fue realizada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows 15.

Tabla 1. Recolección de datos demográficos y clínicos de pacientes evaluados con LEG y CMV.

| Sexo y edad | | Enfermedad de base o previa y años de inicio | Síntomas principales | Terapias previas | | Tx CMV | Dx CMV | | | LEG | | Resultado |
|-------------|--------|--|--|------------------|-----|--------|------------|----------------|-----|-----|--------|--|
| | | | | E | I | | antic | antig /150,000 | pat | Ex | Inicio | |
| 1 | M (21) | - | <ul style="list-style-type: none"> • Debilidad M'sP's y artritis gral. • Disfonía • Disfagia • Fiebre • Neutropenia grave • Ictericia • Neumonía focos múltiples | - | - | - | - | 6 | - | - | + | Muerte día 30 Falla respiratoria Tx: MTX AZA CLQ |
| 2 | M (32) | LEG (10) | <ul style="list-style-type: none"> • Odinofagia • Fiebre • Proteinuria • Neutropenia grave • Faringoamigdalitis • Adenomegalias submandibulares, cervicales y axilares | + | AZA | - | IgM | 20 | - | + | - | Mejoría 7 días Tx: PRED CLQ |
| 3 | H (34) | - | <ul style="list-style-type: none"> • Poliartralgias • Ulceras orales • Pérdida de peso • Fiebre • Anemia y leucopenia + linfopenia • Adenomegalias cervicales, mediastinales y retroperitoneales • Hepatoesplenomegalia con transaminasemia | - | - | - | IgM IgG | 26 | - | - | + | Mejoría 30 días Tx: PRED AZA |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|------------------------|--|---|------------|------|------------|----|---|---|---|---|
| 4 | M (18) | LEG (8 meses) | <ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Fiebre • Hematoquezia • Poliartalgias • Hepatoesplenomegalia • Colestasis + Esteatosis hepática | + | CLQ | - | IgM IgG | 10 | - | + | - | Mejoría Tx: PRED AZA |
| 5 | M (27) | LEG + SAF (2) | <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica • Vasculitis • Serositis • Disfagia • Múltiples úlceras esofágicas | + | AZA | GANC | - | + | - | + | - | Mejoría Tx: PRED AZA CLQ CICLOF |
| 6 | M (21) | LEG (2) | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Adenomegalias cervicales • Hepatoesplenomegalia | + | CLQ MTX | - | IgM IgG | - | - | - | - | Mejoría 5 días Espontánea |
| 7 | M (68) | HAS (20) LEG (1mes) | <ul style="list-style-type: none"> • Tos, hemoptisis y disnea • Fiebre • Proteinuria • Hemorragia alveolar • Neumonía focos múltiples • Gingivorragia, sangrado vaginal y rectal • Proctitis • Vasculitis en sigmoides | + | AZA CLQ | GANC | - | - | + | + | - | Muerte día 41 Falla respiratoria Sepsis |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------|------------------|---|----------------|------------|------|-----|-----|---|---|---|---|
| 8 | M (33) | LEG (5 meses) | <ul style="list-style-type: none"> • Actividad SNC por LEG • Mononeuritis múltiple • Fiebre • Tos + hemoptisis • Disnea • Neumonía de focos múltiples | + ME TIL | CICL OF | GANC | - | 170 | - | + | - | Muerte Falla respiratoria |
| 9 | M (22) | - | <ul style="list-style-type: none"> • Tos, disnea • Convulsiones TCG • Fiebre • Proteinuria • Sepsis abdominal • Trombocitopenia • Gingivorragia, sangrado vaginal • Neumonía focos múltiples • Hepatomegalia | - | - | - | - | 15 | - | - | + | Mejoría 73 días Tx: PRED CLOQ |
| 10 | M (32) | LEG (1 año) | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre diaria • Tos con esputo purulento • Neuropatía motora 3er par • Artritis • Vasculitis • Hemorragia alveolar | - | - | GANC | IgG | 24 | + | + | - | Mejoría 109 días Tx: PRED |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------|-----------------|--|---|---|------|---|-----|---|---|---|------------------------------------|
| 11 | M (33) | LEG (4 años) | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Disnea • EVC • Leucopenia • Trombocitopenia • Derrame pericárdico • Hemorragia pulmonar | - | - | - | - | + | - | + | - | Mejoría 96 días |
| 12 | M (38) | LEG (6 años) | <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Síndrome extrapiramidal • Tos, disnea • Vasculitis • Hemorragia pulmonar | + | + | GANC | - | 3-4 | - | + | - | Mejoría 90 días Tx: PRED AZT |

Abreviaturas utilizadas:

M: Mujer, **H:** Hombre, **LEG:** Lupus Eritematoso Generalizado, **CMV:** Citomegalovirus, **SAF:** Síndrome antifosfolípidos, **E:** esteroides, **I:** inmunosupresores, **Tx:** tratamiento, **Dx:** diagnóstico, **Antic:** Anticuerpos, **Antig:** antigenemia, **Pat:** histopatología.

MTX: Metotrexate, **AZA:** Azatioprina, **CLQ:** Cloroquina, **PRED:** Prednisona, **CICLOF:** Ciclofosfamida, **GANC:** Ganciclovir,

METIL: Metilprednisolona.

8. RESULTADOS

Setenta y cinco pacientes fueron identificados con el diagnóstico de CMV, (46 mujeres y 19 hombres). De estos, sólo doce contaban con el diagnóstico de LEG, establecido en el instituto y de acuerdo a los criterios diagnósticos revisados de la ARA. Es decir, se identificaron doce casos de Lupus Eritematoso Generalizado e infección concomitante por Citomegalovirus, entre los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”, en un periodo del 01 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2005.

Se encontraron once pacientes del sexo femenino (91.7%) y solo un masculino (8.3 %). La mediana de edades fue de 32 años, con una edad mínima de 18 y una máxima de 68 años de edad.

En cuanto al tiempo de evolución con diagnóstico establecido de LEG, de los casos reportados, tres no se conocían con diagnóstico previo de LEG (25%), eran previamente sanos. El tiempo máximo de evolución con la enfermedad fue de 10 años en un caso, con una mediana de 12 meses de evolución entre el resto de los pacientes. De los pacientes que se conocían previamente sanos (25%), debutaron, con este cuadro, con LEG e infección aguda concomitante por CMV. El resto de los pacientes, nueve en total, contaban con diagnóstico de LEG y presentaron actividad de la enfermedad (evaluada con parámetros SLEDAI) e infección aguda por CMV.

Todos los pacientes presentaron cuadros agudos, febriles, con variedad en la sintomatología acompañante. En cuatro casos (33.3%) la presentación clínica principal fue neumonía de focos múltiples; cuatro casos más (33.3%) con síndrome semejante a mononucleosis; en tres casos (25%), la presentación clínica correspondió a una neumonía con hemorragia alveolar, y un caso (8%) manifestó esofagitis ulcerativa (figura 1).

El 41.7% (cinco casos) de la serie no contaban con tratamiento inmunosupresor, dos casos se encontraban tratados con esteroides más cloroquina, dos casos más recibían terapia con esteroides más azatioprina, un paciente contaba con tratamiento combinado de esteroides, azatioprina más cloroquina, otro más se encontraba bajo terapia con bolos de ciclofosfamida y un último, recibía monoterapia con metotrexate (figura 2).

El 41.7% recibió terapia con ganciclovir durante la evolución del cuadro agudo. En diez de estos casos se diagnosticó CMV mediante antigenemia positiva, un caso fue diagnosticado, además, por cultivo en Shell vial y el restante fue por medio de diagnóstico histopatológico.

La mortalidad general fue del 25%, el resto evolucionó hacia la mejoría, con estancias intrahospitalarias variables (figura 1).

9. DISCUSION

Actualmente hay mucha evidencia circunstancial implicando a cierto número de infecciones virales en la etiología del LEG, en individuos genéticamente susceptibles. Es posible que el primer desencadenante para el desarrollo de la enfermedad sea un incremento de la apoptosis celular, secundario a una variedad de infecciones virales, y, que el lupus resulte, de autoanticuerpos

inducidos por un número excesivo de nucleosomas liberados por células destruidas en individuos susceptibles.

Es difícil diferenciar la infección por CMV, de la actividad de LEG, debido a que ambas entidades cursan con una variedad de manifestaciones similares: fiebre, artralgias y artritis, fiebre, trombocitopenia, neumonitis y hepatitis. En la asociación entre ambas entidades, se destaca la presencia de *actividad o inicio de LEG*, en pacientes sin terapia inmunosupresora previa a la presentación del evento agudo.

En nuestro reporte encontramos tres pacientes, que no contaban con diagnóstico previo de LEG, y que por lo tanto no se encontraban bajo ninguna terapia inmunosupresora. Lo anterior es destacable, ya que de acuerdo a lo descrito con la literatura, en el adulto inmunocompetente, el CMV, causa síndrome de mononucleosis o cursa con una infección asintomática. De estos tres pacientes, uno curso con un cuadro de mononucleosis y se le diagnosticó LEG en el momento del cuadro agudo; sin embargo los otros dos cursaron con manifestaciones graves de la enfermedad por CMV, descritas como complicaciones en huéspedes inmunodeficientes: neumonía de focos múltiples, presentando, ambos, una evolución tórpida, estancias intrahospitalarias prolongadas, y como desenlace, uno de ellos falleció. Ninguno de estos pacientes recibió terapia antiviral, y presentaron cursos y evoluciones distintas.

En cuanto a los 9 pacientes que contaban ya con el diagnóstico de LEG, seis de ellos recibían tratamiento inmunosupresor, previo a su ingreso por el

cuadro agudo. El resto se encontraban sin datos de actividad de la enfermedad, de acuerdo a lo revisado en sus consultas previas, y sin tratamiento inmunosupresor. Los tres pacientes presentaron cuadros graves, con neumonía de focos múltiples y hemorragia alveolar, falleciendo uno de ellos, el cual previamente había recibido previamente tratamiento con ganciclovir, en el día 32 de 60 días de estancia intrahospitalaria. Se observa también que de cinco pacientes que recibieron ganciclovir, dos fallecieron, y del resto, dos fueron egresados sin tratamiento inmunosupresor. Estos datos nos permiten reflexionar, si el instituir terapia antiviral, impacta en el pronóstico o curso clínico de los pacientes, sin embargo no son suficientes y no se puede normar una conducta terapéutica a partir de los estos. Puede ser que la terapia antiviral no sea requerida en pacientes con LEG, disparado por infección con CMV, los cuales no tengan afección orgánica severa, tal como neumonitis o meningitis. Sin embargo, no podemos descartar la posibilidad que un tratamiento más agresivo (incluyendo ganciclovir) deba ser usado para estos pacientes, debido a la fuerte tendencia de la infección por CMV a mostrar latencia crónica.

Es necesario establecer si existe un papel etiológico más específico de uno o más virus. Para establecer dicha relación se requiere hacer un estudio meticuloso de los pacientes que presenten coexistencia de ambas enfermedades. El análisis debe realizarse hacia, primero, la detección de secuencias virales en el genoma del huésped normal, con el potencial de influenciar a los genes normales para codificar respuestas inmunes y reacciones inflamatorias, segundo: un análisis de las proteínas sintetizadas por

las células afectadas, y finalmente un análisis detallado de la respuesta inmune.

10. CONCLUSIONES

No es posible establecer un rol definitivo del CMV como desencadenante de LEG, pero, dada la presentación clínica de los pacientes con ambas entidades concomitantes, existe la probabilidad que participe provocando fenómenos de autoinmunidad, que jueguen un rol etiológico en el desarrollo o activación del lupus eritematoso generalizado.

Nuestros datos apoyan de manera indirecta la hipótesis de que la infección viral, en este caso CMV, puede ser una causa del desarrollo de fenómenos de autoinmunidad.

Este análisis de casos despierta la inquietud de investigar, la relación entre infección por CMV en sujetos previamente sanos, o bien con LEG aparentemente inactivo; y el desarrollo de LEG o actividad de la misma, *en un escenario de inmunocompetencia*. Para este propósito, se deben llevar a cabo estudios con mayor fortaleza metodológica, tal vez con un análisis prospectivo, con pacientes de nuestra población, inmunocompetentes y con inmunodeficiencia; ya sea por enfermedad reumatológica u otra; y determinar, si existe mayor prevalencia de infección activa por CMV en pacientes con LEG, determinar si la infección se asocia a actividad de la enfermedad, y si la asociación entre ambas entidades se debe sólo a predisposición por inmunodeficiencia o por autoinmunidad.

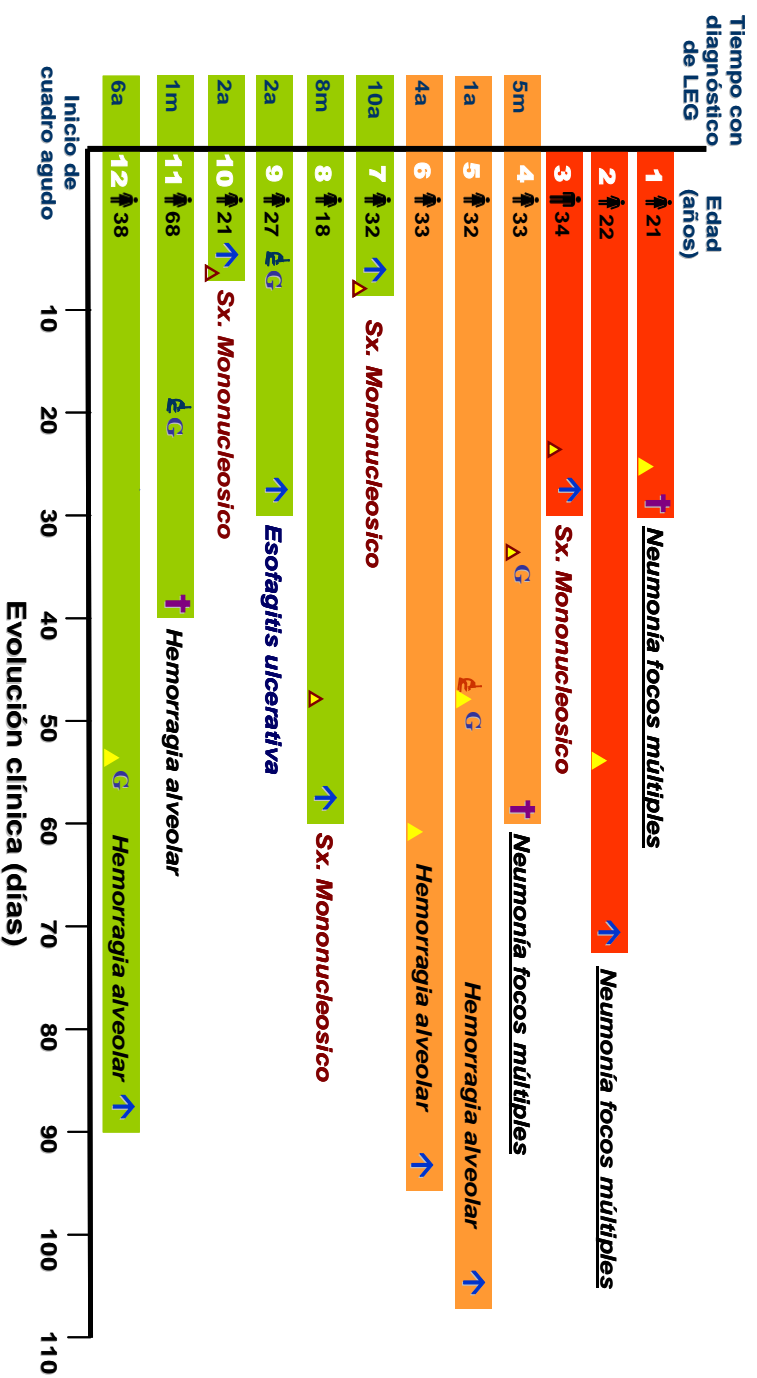


Figura 1. Resumen de la evolución clínica, manifestaciones, método diagnóstico y desenlace de los casos

Simbología:

- ↑ Alta por mejoría
- ↓ Defunción
- ⬇ Tx Ganciclovir
- △ Dx. Serología IgM-IgG
- ▲ Dx. Antigenemia
- ⬇ Dx. Antigenemia e IgM-IgG
- ⬇ Dx. Histopatológico
- ⬇ Dx. Cultivo Shell vial

| Paciente | Inmunosupresores | | Esteroides | |
|-----------|---|--|------------|---------|
| | Antes | Después | Antes | Después |
| 1 | - | Metotrexate Cloroquina Azatioprina | - | + |
| 2 | - | Cloroquina | - | + |
| 3 | - | Azatioprina | - | + |
| 4 | - | Ciclofosfamida | - | + |
| 5 | - | - | - | + |
| 6 | - | Azatioprina | + | + |
| 7 | Azatioprina | Cloroquina | + | + |
| 8 | Cloroquina | Azatioprina | + | + |
| 9 | Azatioprina Cloroquina Talidomida Ciclofosfamida | Azatioprina | + | + |
| 10 | Cloroquina Metotrexate | Cloroquina Metotrexate | + | + |
| 11 | Azatioprina Cloroquina | - | + | - |
| 12 | Cloroquina | Azatioprina | - | + |

Figura 2. Terapia de inmunosupresores y esteroides utilizados antes y después del inicio del cuadro agudo.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Denman A.M., *Systemic Lupus Erythematosus-Is a viral etiology a credible hipótesis?* Journal of Infection 2000; 40:229-33.
2. Ortega-Larrocea G, Sierra Madero J. *Infecciones por citomegalovirus en el adulto.* Rev Invest Clin 2003; 55(4):458-64.
3. Bendiksen S, et. al. *A longitudinal study of human cytomegalovirus serology and viruria to detect active viral infection in 20 systemic lupus erythematosus patients.* Lupus 2000; 9: 120-6
4. Juárez M, Misischia R, Alarcón G, *Infection in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis.* Rheum Dis Clin N Am 2003; 29:163-84.
5. Gladman D, Ibañez D, Urowitz M. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.* J Rheumatol 2002;29:288-91.
6. Ter Borg E, Horst G, Hummel E, Limburg P, Kallenberg C. *Rises in Anti-double stranded DNA antibody levels prior to exacerbations of Systemic Lupus Erythematosus are not merely due to polyclonal B cell activation.* Clin Immunology and Immunopathology 1991;51:117-28.
7. Cannavan et. al. *False positive IgM antibody test for human cytomegalovirus (HCMV) in patients with SLE.* Lupus 1998;7:61-2.
8. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto. *Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus.* Clin Exp Rheumatol 2002; 20:559-64.
9. Akagi S, Ichikawa H, Suzuki J, Makino H. *Systemic lupus erythematosus associated with cytomegalovirus infection.* Scand J Rheumatol 2004;33:58-62.
10. Noël V, et al. *Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus.* Am Rheum Dis 2001; 60:1141-4.
11. Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H. *Possible triggerin effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus.* Scand J Rheumatol 2001;30:360-2.
12. Hayashi et. al. *Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection.* Lupus 1998; 7:561-4.

13. Perl A. *Mechanisms of viral patogénesis in rheumatic disease*. Ann Rheum Dis 1999; 58:454-61.
14. Fairweather D, et. al. *From Infection to Autoimmunity*. J Autoimmunity 2001; 16:175-86.
15. Von Herrat M, Oldstone M. *Virus-induced autoimmune disease*. Current Opinión in Immunology 1996;8:878-85.
16. Hrycek A, Kusmier D, Mazurek U, Wilezok T. *Human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus*. Autoimmunity 2005; 38: 487-91.
17. Gandhi M, Khanna R. *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infect Dis 2004; 4: 725–38.
18. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. *Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients*. Clinical Infectious Diseases 2002; 34:1094–7.
19. Sia I, Patel R. *New Strategies for Prevention and Therapy of Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid-Organ Transplant Recipients*. Clinical Microbiology Reviews 2000; 83–121.