

Las infecciones virales como simuladoras de un lupus eritematoso sistémico

M. Ramos-Casals, M.P. Brito Zerón, V. Gil, G. Claver y A. Bové

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona. España.



Lectura rápida

Concepto

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune que puede afectar a cualquier órgano y presenta una gran variedad de manifestaciones. En la etiopatogenia del LES se ha postulado el posible papel etiológico o desencadenante de diversas infecciones virales, ya que se han descrito manifestaciones clínicas e inmunológicas similares a las que se presentan en el LES en personas con infección por virus de la hepatitis, virus herpes, retrovirus o parvovirus B19.

Virus de la hepatitis C y LES

De todos los virus conocidos, el de la hepatitis C (VHC), es sin duda el que más se ha relacionado con fenómenos autoinmunes.

Prevalencia Se acerca al 10%, porcentaje muy superior al observado en la población general (1-2%).

Manifestaciones clínicas extrahepáticas

Las manifestaciones clínicas extrahepáticas asociadas a la infección crónica por el VHC y superpuestas con la afección lúpica son:

– La afección articular: poliartritis no erosiva y no deformante de pequeñas y grandes articulaciones, similar a la observada en el paciente con LES.

– La afección renal, principalmente la glomerulonefritis.

– La afección hematológica en forma de plaquetopenia o leucopenia, siendo la primera uno de los hallazgos hematológicos más frecuentemente descritos en el paciente portador de VHC.

– En casos aislados se han descrito otras manifestaciones clínicas en la piel, las serosas y el SNC.

Autoanticuerpos en la infección por el VHC

La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) a títulos bajos es uno de los datos más frecuentes en el paciente portador de VHC, aunque también se ha descrito con menor frecuencia la presencia de anticuerpos antifosfolípido y anti-ADN nativo. De forma excepcional, se detectan anticuerpos anti-Sm y anti-Ro/SS-A.

¿Coexistencia o simulación?

Pueden encontrarse tres situaciones: – Pacientes VHC con manifestaciones específicas de LES, como afección cutánea lúpica, neurológica, títulos elevados de ANA y anticuerpos específicos de LES, como los anti-ADN nativo y anti-Sm. El diagnóstico más probable en este caso es el de coexistencia entre LES y VHC.

– Pacientes con afección articular, hemocitopenias, títulos bajos de ANA y anti-ADN y presencia de crioglobulinas. En estos pacientes, el diagnóstico más probable es el de infección por el VHC (asociada a crioglobulinemia) que simula un LES.

– Un tercer grupo de pacientes con manifestaciones específicas de LES, sin evidencia de afección hepática, serología positiva para el VHC pero detección negativa del ARN-VHC. El diagnóstico más probable sería el de un LES con una serología falsamente positiva para el VHC.

Parvovirus B19 y LES

El P-B19 se ha asociado con manifestaciones clínicas e inmunológicas del LES, ya que, al igual que el VHC, es capaz de desencadenar fenómenos autoinmunes tanto clínicos como serológicos. Hasta la fecha, se han descrito 39 casos de infección aguda por el B19 y LES o síndrome lupus-*like*.

Prevalencia Los estudios de seroprevalencia en pacientes con LES no demuestran una prevalencia mayor respecto a la población control.

Aspectos clínicos La infección aguda por el B19 puede simular un LES, ya que presenta manifestaciones similares, como afección articular, eritema malar, úlceras orales, serositis, fotosensibilidad y alopecia, además de síntomas constitucionales.

Alteraciones hematológicas Incluyen anemia, leucopenia, plaquetopenia y linfopenia.

Aspectos inmunológicos Se encuentran alteraciones inmunológicas en el 79% de los pacientes con infección asociada por el B19, principalmente los ANA.

¿Inducción o simulación? Para distinguir una inducción de una simulación de LES por infección aguda por el B19 se pueden definir dos situaciones clínicas diferentes:

– Inducción de LES por el B19, en pacientes con alteraciones clínicas e inmunológicas lúpicas que persisten tras la infección aguda.

– Simulación de LES por el B19, en aquellos pacientes con desaparición después de pocos meses de las alteraciones clínicas e inmunológicas tras la infección aguda.

De igual manera, se han descrito pacientes en el que el B19 fue el desencadenante de brotes lúpicos en pacientes con un LES preexistente.

Otros virus y LES

Además del VHC y el B19, se han descrito el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV) como posibles inductores o simuladores de LES, aunque los datos actuales, no son suficientes para poder establecer dicha asociación.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune que presenta la mayor diversidad clínica e inmunológica, ya que puede afectar a cualquier órgano y presenta una gran variedad de manifestaciones, tanto clínicas como inmunológicas. La afección sistémica incluye artritis, nefropatía, alteraciones hematológicas y enfermedad neurológica. Desde un punto de vista epidemiológico, se han descrito diferencias en su expresión clínica, según la edad o el sexo de los pacientes. En la etiopatogenia del LES, se ha postulado el posible papel etiológico o desencadenante de diversas infecciones virales, ya que se han descrito manifestaciones clínicas e inmunológicas similares a las que se presentan en el LES en personas con infección por virus de la hepatitis, virus herpes, retrovirus o parvovirus B19.

VHC y lupus

De todos los virus conocidos, el virus de la hepatitis C (VHC), aislado de un chimpancé infectado en 1988 es, sin duda, el que más se ha relacionado con fenómenos autoinmunes. El primer estudio sobre la existencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC lo realizaron Pascual et al, en 1990, al describir a dos pacientes con infección por el VHC y crioglobulinemia. Desde entonces, son numerosos los estudios que han relacionado la infección por el VHC con un gran número de manifestaciones autoinmunes, tanto clínicas como inmunológicas.

Casos publicados

Se han publicado de forma aislada los casos de pacientes con infección crónica por el VHC, en los que se ha realizado un diagnóstico de LES. Históricamente, Perek et al describieron en 1984 un paciente con LES, hepatomegalia y crioglobulinemia, que podría ser el primer caso descrito de infección por el VHC en un paciente con LES. Después del aislamiento del VHC, en 1989, se han descrito algunos casos de asociación entre el LES y el VHC. Borisova et al describen a una paciente con LES y coinfección por VHC y VHB, McMurray describe el inicio coincidente de infección por el VHC y LES en otro paciente, y Albero et al presentan un caso similar. Recientemente, se han descrito dos nuevos casos de pacientes con LES e infección por el VHC. Por otra parte, algunos autores han descrito los casos de individuos con LES dentro de sus series de pacientes con infección crónica por el VHC. Cacoub et al identificaron en su cohorte de 321 pacientes infectados por el VHC a un total de 6 (2%) con LES, mientras que Rivera et al, en un estudio realizado sobre 28 pa-

cientes con VHC con afección musculoesquelética, encontraron como diagnóstico final LES en un paciente (4%).

Estudios de prevalencia

Se han realizado diversos estudios que han analizado la prevalencia de infección por el VHC en series de pacientes con LES. El primer estudio fue realizado en 1995 por Marchesoni et al, que detectaron anticuerpos anti-VHC en 4 (6%) de 71 pacientes con LES. Tres de los 4 pacientes presentaban una historia previa de hepatitis, aunque sólo en uno se detectó una elevación de las enzimas hepáticas. De los 4 pacientes LES-VHC, uno fue considerado como falso positivo, por el resultado negativo del RIBA y la PCR. En otro estudio, Kowdley et al encuentran anticuerpos anti-VHC (ELISA-2) en 5 (12%) de 42 pacientes con LES, aunque sólo 3 (7%) fueron positivos en el RIBA y 2 (5%) fueron PCR positivos. En uno de los pacientes, el resultado positivo del ELISA-1 no se confirmó en el ELISA-2, el RIBA y la PCR, por lo que se consideró que era un falso positivo. Ninguno de los pacientes con VHC presentaba signos de enfermedad crónica hepática, y en sólo uno se detectaron cifras elevadas de enzimas. En cambio, dos estudios realizados en Israel y Turquía han detectado un porcentaje muy bajo (1-3%) de infección por el VHC, un hecho posiblemente relacionado con el ámbito geográfico en el que se han realizado dichos estudios. En series más cortas de pacientes con LES no suele detectarse infección por el VHC. Yamabe et al no detectan infección por el VHC en 14 pacientes con nefropatía lúpica, y Dalekos et al no detectan infección en 12 pacientes con LES. Finalmente, Cacoub et al encuentran anticuerpos anti-VHC (ELISA-2) en 7 (11%) de 62 pacientes, aunque el RIBA-2 fue positivo sólo en un caso (2%).

Recientemente, hemos descrito la presencia de anticuerpos anti-VHC (ELISA-3) en 18 (13%) de 134 pacientes consecutivos diagnosticados de LES, respecto a 2 (1%) de 200 donantes sanos estudiados. La confirmación de la serología positiva se realizó mediante RIBA-3, que fue positivo en 15 de los pacientes con LES, indeterminado en uno y negativo en los dos restantes. Por otra parte, se realizó la determinación del ARN-VHC en suero de 13 de los pacientes con LES y anticuerpos anti-VHC positivos, detectándose el RNA-VHC en 10 (77%), mientras que no se detectó el ARN-VHC en los 3 pacientes con un resultado indeterminado o negativo en el RIBA-3. Por tanto, de los 442 pacientes con LES analizados en total (tabla 1), se han detectado anticuerpos anti-VHC por técnica de ELISA en un total de 36 casos (8%), observándose mayores prevalencias en los estudios realizados en la zona mediterránea occidental

TABLA 1
Prevalencia de infección por VHC en pacientes con LES

Autor (año)	País	N.º de pacientes con LES	VHC(+)*
Marchesoni et al (1995)	Italia	71	4 (6%)
Kowdley et al (1997)	EE.UU.	42	5 (12%)
Abu-Shakra et al (1997)	Israel	95	1 (1%)
Karakoç et al (1997)	Turquía	38	1 (3%)
Cacoub et al (2000)	Francia	62	7 (11%)
Ramos-Casals et al (2000)	España	134	18 (13%)
Total	-	442	36 (8%)

*Técnica de ELISA.

respecto a la oriental. Este porcentaje, cercano al 10%, es muy superior a la prevalencia que se observa en la población sana de nuestro entorno (1-2%), lo que sugiere la existencia de una relación entre el VHC y el LES.

Superposición en las manifestaciones clínicas (tabla 2)

Afección articular

Las características de la artritis asociada a la infección por el VHC (poliartritis no erosiva y no deformante, de pequeñas y grandes articulaciones) son similares a la artritis que puede observarse en los pacientes con LES. La afección articular se ha descrito clásicamente en pacientes con enfermedades hepáticas. Ya en 1967 se describieron 13 casos de pacientes con «cirrosis de Laennec» y una poliartritis inflamatoria no erosiva, en lo que quizá sea la primera manifestación «extrahepática» descrita en un paciente con hepatopatía crónica. Pocos años después se describió la presencia de artritis o artralgiyas transitorias en una hepatitis aguda, que se autolimitaban al iniciarse la fase de ictericia. Desde el descubrimiento del VHC, se han descrito numerosos casos de poliartritis en pacientes con infección crónica por el VHC. Actualmente, se considera que la afección articular es una de las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes, e incluso se ha descrito el aislamiento del ARN del VHC en el líquido sinovial. La afección articular puede aparecer en un paciente con infección por el VHC ya conocida o puede ser la manifestación clínica inicial de dicha infección. Aunque se han descrito de forma aislada numerosos casos de artritis en pacientes infectados por el VHC, la evaluación en grandes series presenta unos porcentajes diversos. Excepto en el trabajo de Rivera et al, en que se describe un 20% de pacientes con artritis, el resto de los autores indica unos porcentajes cercanos al 5%. Por ejemplo, Cacoub et al

TABLA 2
Manifestaciones clínicas e inmunológicas comunes entre la infección crónica por el VHC y el LES

Criterios diagnósticos de LES (ACR, 2000)	Prevalencia en pacientes VHC+
Clínicos	
Afección renal	10%
Artritis no erosiva	7%
Eritema malar	No descrito
Lupus discoide	No descrito
Fotosensibilidad	No descrito
Aftas orales	Casos aislados
Convulsiones/psicosis	Casos aislados
Afección serosa	Casos aislados
Hematológicos	
Plaquetopenia	29-41%
Leucopenia	17%
Anemia hemolítica	Casos aislados
Linfopenia	No descrito
Inmunológicos	
Anticuerpos antinucleares	19%
Anticuerpos antifosfolípidicos	17%
Anti-ADN	3-4%
Anti-Sm	No descrito

detectan artralgiyas en 60 (19%) y artritis en 6 (2%) de los 321 pacientes estudiados. Por tanto, aunque la existencia de poliartalgias es un hecho frecuente en los pacientes infectados por el VHC (cerca del 20% de pacientes), la artritis se describe con menos frecuencia.

Afección renal

La afección renal más frecuente es la glomerulonefritis (GN), asociada en muchas ocasiones a la existencia de un síndrome crioglobulinémico, aunque existen casos no asociados a crioglobulinemia. Los tipos de nefropatía relacionados con más frecuencia con la infección por el VHC son la GN proliferativa membranosa (con características similares a los tipos III-IV de nefropatía lúpica) y la GN membranosa (equivalente a la nefropatía lúpica tipo V). Los pacientes VHC con GN proliferativa membranosa suelen presentar en un 50% de casos alteración del sedimento urinario y/o insuficiencia renal, un 25% un síndrome nefrótico y el restante 25% un síndrome nefrítico. En cambio, la mayoría de pacientes con GN membranosa (> 80%) presenta un síndrome nefrótico, mientras que el resto presenta proteinurias inferiores al rango nefrótico. Aunque sin especificar el tipo de lesión, algunos estudios analizan la afección renal en series de pacientes con VHC. Rivera et al describen la presencia de nefropatía en 20 (11%) de 189 pacientes analizados infectados por el VHC,

mientras que Romero et al encuentran un porcentaje del 5%. Ya que el paciente con VHC puede presentar en ocasiones un perfil hepático normal, la afección renal en uno de estos pacientes, junto a otros datos clínicos e inmunológicos, puede hacernos pensar erróneamente en una nefropatía lúpica, y es muy importante determinar en estos casos la posible existencia de crioglobulinas. De todas formas, debemos tener en cuenta que en algunos de los pacientes con VHC y nefropatía, ésta podría reflejar el deterioro renal que se suele observar en algunos casos de afección hepática grave (síndrome hepatorenal), por lo que su nefropatía no estaría relacionada con fenómenos inmunológicos.

Afección hematológica

El paciente con VHC puede presentar de forma frecuente plaquetopenia o leucopenia, al igual que los pacientes con LES. La plaquetopenia es uno de los hallazgos hematológicos más frecuentemente descritos en el paciente infectado por el VHC, e incluso suele ser uno de los motivos de sospecha diagnóstica de dicha infección. Nagamine et al describen la presencia de plaquetopenia ($< 150.000/\mu\text{l}$) en 151 (41%) de 368 pacientes con VHC, y Rivera et al ($< 100000/\mu\text{l}$) en 55 (29%) de 189 pacientes. La leucopenia es otro de los hallazgos hematológicos frecuentes en la infección crónica por el VHC. Sólo Rivera et al la estudian en su serie de pacientes, encontrando un porcentaje del 17% ($< 4.000/\mu\text{l}$). La existencia de hemocitopenias en el paciente con VHC está en relación directa con el hiperesplenismo que presentan muchos de los pacientes.

Afección dermatológica

Respecto a las manifestaciones cutáneas, no hemos encontrado en ningún trabajo realizado en pacientes con VHC la descripción de exantema malar, lupus discoide ni fotosensibilidad. En nuestro estudio, al comparar con los pacientes con LES sin infección por el VHC, aquellos con LES y VHC presentaron una menor frecuencia de afección cutánea específica de LES (40 frente al 76%). Por otra parte, tan sólo se ha publicado el caso de un paciente con VHC, descrito por Münke et al, que desarrolló aftas orales y genitales, aunque no se ha descrito la presencia de aftas orales en ningún otro trabajo realizado en pacientes con VHC.

Afección del sistema nervioso central

La afección del sistema nervioso central (SNC) no es una de las manifestaciones extrahepáticas descritas habitualmente en el paciente infectado por el VHC. Cacoub et al no describen ningún caso en sus 321 pacientes con VHC, aunque sí se ha descrito algún caso aislado. Petty et al describen dos pacientes con VHC con crioglobulinemia que presentaron isquemia cerebral y convulsiones, y Shingal et al describen, a su vez, el

caso de un paciente con VHC con trombosis del seno venoso cerebral que se inició con una crisis comicial. La afección del SNC en el paciente con crioglobulinemia es un hecho relativamente frecuente, por lo que la existencia de afección del SNC en un paciente VHC(+) debería estar asociada a la presencia de crioglobulinas.

Otras

No se ha descrito la existencia de serositis (pleuritis y/o pericarditis) en las grandes series de pacientes con VHC, pero sí que existen casos aislados. Safadi et al describen el caso de un paciente cirrótico infectado por el VHC que presentó ascitis y derrames pleural y pericárdico, con crioglobulinemia asociada y resolución de la serositis tras iniciar tratamiento con ribavirina. Existe algún otro caso aislado de derrame pleural o pericárdico. Por otra parte, en algún caso se ha demostrado la existencia de una comunicación peritoneopleural como responsable de la serositis. Por tanto, debemos valorar siempre en el paciente infectado por el VHC con serositis, en primer lugar, la existencia de crioglobulinemia y, en segundo lugar, la de ascitis. Finalmente, y dentro de las manifestaciones hematológicas, la descripción de anemia hemolítica en el paciente con VHC es un hecho excepcional, relacionado casi siempre con la administración de interferón o con procesos neoplásicos asociados.

Superposición con las alteraciones inmunológicas

La presencia de ANA positivos en los pacientes infectados por el VHC debe considerarse como un dato frecuente. Aunque el porcentaje de ANA en estos pacientes varía mucho según los diversos estudios, debido a las distintas técnicas y al título considerado como positivo, el análisis de los principales trabajos revela que sobre un total de 2.367 pacientes con VHC analizados, 450 (19%) presentaban títulos de ANA iguales o superiores a 1/40. En 4 estudios se detallan estos valores. Se describen títulos superiores o iguales a 1/160 en 29 (36%) de los 80 pacientes VHC-ANA+, mientras que los 51 restantes (64%) presentaban títulos de 1/40-1/80. Títulos superiores o iguales a 1/320 se describen en 14 pacientes, y superiores o iguales a 1/640 en 4, aunque en estos pacientes con títulos tan elevados de ANA no se describen las posibles especificidades asociadas. Por otra parte, la prevalencia de AAF en pacientes con VHC es también significativamente elevada (17%), tal como analizaremos más adelante.

En cambio, la presencia de otros autoanticuerpos característicos de LES en la infección por el VHC es rara. Por ejemplo, los porcentajes de positividad de anticuerpos anti-ADN en pacientes con VHC son muy bajos (4% en la serie de Buskila et al [33], y 3% en la de Cacoub et al). El estudio de anticuerpos anti-ADN se ha

realizado en un total de 464 pacientes con VHC, con positividad en 12 (3%), aunque no se describen los títulos. En nuestro estudio, al comparar con los pacientes con LES sin infección por el VHC, aquellos con LES y VHC presentaron significativamente una menor frecuencia de anticuerpos anti-ADN nativo (33 frente al 81%), además de presentar una mayor frecuencia de valores bajos de complemento y crioglobulinemia (60 frente al 22%). Además, los mayores valores de anticuerpos anti-ADN se observaron en los pacientes con LES sin infección por el VHC. Finalmente, no hemos encontrado en ningún estudio la positividad de anticuerpos anti-Sm en pacientes con VHC.

El interés del análisis de las crioglobulinas en el LES y su posible relación con el VHC empieza por una cuestión histórica, ya que desde 1989 no se habían realizado estudios sobre este tema. Precisamente, es en el año 1989 cuando se aísla el VHC, por lo que hasta la fecha se desconocía el papel de la crioglobulinemia en el LES en la «era VHC». Es bien conocido que el síndrome crioglobulinémico puede originar un cuadro multisistémico caracterizado por afección articular, nefropatía e hipocomplementemia. Previamente, existían pocos estudios acerca del significado clínico de la crioglobulinemia en el LES, con una prevalencia observada del 16-83% en series pequeñas de pacientes. Recientemente, hemos analizado el papel del VHC en la crioglobulinemia asociada al LES. En nuestro estudio hemos detectado crioglobulinas en el 25% de nuestros pacientes con LES, en la mayoría de los casos con cantidades muy pequeñas de crioglobulinas circulantes (criocrito < 1%). El dato principal de nuestro estudio fue la detección de infección por el VHC en el 21% de los pacientes con LES y crioglobulinas, frente a sólo el 4% de los pacientes con LES sin crioglobulinas. Tal como hemos comentado anteriormente, en los pacientes con crioglobulinemia asociada al VHC pueden observarse numerosas manifestaciones clínicas e inmunológicas similares al LES. Por tanto, nuestro estudio ha puesto de manifiesto la importancia de evaluar la infección por el VHC en los pacientes con LES y crioglobulinemia, ya que podríamos estar frente a un paciente con crioglobulinemia asociada al VHC que esté simulando un LES, con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que ello puede representar.

LES y VHC: ¿coexistencia o simulación?

Por otra parte, hemos analizado la existencia de manifestaciones clínicas e inmunológicas típicas del LES que no se han descrito o que suelen ser extraordinariamente raras en pacientes con VHC, y que hemos considerado como «específicas» de LES: son especialmente las manifestaciones cutáneas lúpicas, las manifestacio-

nes neurológicas, valores elevados de ANA y anticuerpos específicos del LES, como los anti-ADN nativo y los anti-Sm. El segundo grupo de pacientes LES-VHC que hemos descrito presenta, al menos, dos de estas manifestaciones específicas. Creemos que estos pacientes deben considerarse como un LES «verdadero», coexistente con una infección por el VHC asociada. Respecto al papel etiopatogénico del VHC en estos pacientes, caben dos posibilidades: la asociación puramente casual o la etiopatogénica. En un país con una moderada frecuencia de infección por el VHC, cabe la posibilidad en algún paciente de la asociación por azar de LES y VHC. De todas formas, la hipótesis de que el VHC pueda estar relacionado etiopatogénicamente con el LES es muy atractiva, y podríamos postular la existencia en nuestra área geográfica de algunos pacientes con una determinada base genética, en los que el VHC podría haber sido el agente viral desencadenante de la enfermedad autoinmune. Las implicaciones terapéuticas se centran en definir si el paciente tiene dos enfermedades distintas, con una etiopatogenia y un enfoque terapéutico independientes (LES «verdadero» más infección por el VHC) o, por el contrario, se trata de una única enfermedad (infección por el VHC que produce un síndrome *lupus-like* y simula un LES).

Finalmente, en el tercer grupo incluimos los restantes pacientes, que presentaban un cuadro clínico muy similar caracterizado, principalmente, por afección articular, criterios hematológicos, títulos bajos de ANA (1/40 o 1/80) y anti-ADN nativo, y presencia de crioglobulinas. La infección crónica por el VHC es capaz de producir diversas manifestaciones autoinmunes clínicas y serológicas (artritis, nefropatía, hemocitopenias y bajos títulos de ANA o anti-ADN nativo), las cuales en combinación pueden ocasionar que un paciente infectado por el VHC cumpla criterios suficientes para poder ser diagnosticado de LES. Es lo que, sin duda, ocurre con el tercero de los subgrupos de pacientes con LES-VHC que describimos. Todos ellos presentaban un LES de «bajo voltaje», caracterizado principalmente por afección articular, criterios hematológicos, títulos bajos de ANA (1/40 o 1/80) y anti-ADN nativo, y presencia de crioglobulinas en 4 de 5 pacientes estudiados. Creemos que en este subgrupo de pacientes la infección crónica por el VHC (asociado en muchos casos a crioglobulinemia) es capaz de inducir un síndrome clínico superponible al de un lupus leve, un síndrome *lupus-like*, que es capaz de simular un LES de acuerdo con los criterios revisados del ARA de 1982.

Parvovirus humano B19 y lupus

El parvovirus humano B19 (PV-B19), descubierto en 1975, pertenece a la familia Parvoviridae; es un virus

de tamaño pequeño, de una sola cadena de ADN, que requiere de un huésped para dividirse en la fase S de su ciclo celular. La infección por B19 es muy prevalente en la población general y se considera que más del 50% de los adultos presenta anticuerpos contra este virus. Es el agente etiológico del eritema infeccioso infantil y el causante de la anemia crónica y la trombocitopenia en pacientes inmunocomprometidos. Recientemente, se ha asociado con manifestaciones clínicas e inmunológicas del LES, ya que es un virus capaz de desencadenar fenómenos autoinmunes, tanto clínicos como serológicos. En la práctica clínica se suele observar una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas e inmunológicas inducidas por la infección aguda por B19. Se ha observado que ciertos individuos desarrollan una enfermedad autoinmune indistinguible del LES, mientras que otros presentan síntomas leves y una enfermedad autolimitada.

Aspectos epidemiológicos

Los estudios de seroprevalencia de la infección de B19 (positividad de anticuerpos IgG-B19) en pacientes con LES no demuestran unos porcentajes más elevados respecto a la población control. Bengtsson et al estudiaron la seroprevalencia en 99 pacientes con LES y 99 controles sanos similares en edad y sexo. No encontraron una prevalencia más elevada de infección por B19 en los pacientes con LES, e incluso los controles presentaban una seroprevalencia mayor. En otro estudio, Stratta et al encontraron el anti-PV-B19 en el 60% de pacientes con LES, prevalencia similar a la de la población adulta general.

Superposición con las manifestaciones clínicas

La infección aguda por el B19 en el adulto suele inducir numerosas manifestaciones clínicas, hematológicas e inmunológicas que, en ciertas ocasiones, pueden constituir un cuadro clínico indistinguible de una enfermedad autoinmune sistémica (tabla 3). Respecto al LES, existe una notable similitud en numerosas manifestaciones clínicas, analíticas e inmunológicas. La infección por el PV-B19 puede remedar un cuadro clínico de LES, ya que ambos procesos se presentan con síntomas constitucionales como fiebre y fati-

ga, además de manifestaciones autoinmunes. Otras manifestaciones menos frecuentes del B19 que podrían confundirse con complicaciones de una enfermedad autoinmune corresponderían a ciertas manifestaciones cutáneas, neuropatía e insuficiencia hepática aguda. Se ha descrito un total de 39 pacientes con infección aguda por B19 que indujo manifestaciones clínicas sugestivas de LES, 34 mujeres y 5 varones, con una media de edad de 29 años (rango, 6-72). De los 39 casos reportados en la bibliografía de asociación entre LES e infección aguda por el B19, se describen algunas manifestaciones típicas de LES, como afección articular en 35 pacientes (90%), eritema malar en 19 (48%), úlceras orales en 6 (15%), serositis en 5 (13%), fotosensibilidad en 2 (5%) y alopecia en uno (3%). Se han descrito otros síntomas inespecíficos, como fatiga en 24 casos (62%), exantema en diversas partes del cuerpo en 21 (54%), fiebre en 17 (44%), mialgias en 13 (33%) y fenómeno de Raynaud en uno (3%). Respecto a las alteraciones hematológicas, se describieron citopenias en 16 pacientes, siendo más frecuente la anemia en 11 (39%) pacientes, seguida de leucopenia en 10 (26%), plaquetopenia en 9 (23%) y linfopenia en 3 (8%) (tabla 3). Colla et al estudiaron a 19 pacientes con B19 y encontraron que la seropositividad frente al mismo era un factor de riesgo elevado para desarrollar anemia. Por otra parte, se han descrito alteraciones hematológicas menos frecuentes. Vigeant et al describieron dos casos de anemia hemolítica durante la infección aguda por B19, y Mitsunaka et al publicaron el caso de una paciente de 68 años de edad diagnosticada de lupus eritematoso sistémico con 18 años de evolución, que desarrolló un síndrome antifosfolípido y una aplasia pura de células rojas.

TABLA 3

Manifestaciones clínicas descritas en 39 casos de LES e infección aguda por el B19: porcentaje de manifestaciones específicas de LES y no específicas

Manifestaciones clínicas	%
Artralgias	90
Fatiga	62
Exantema	54
Eritema malar	48
Fiebre	44
Anemia	39
Mialgias	33
Leucopenia	26
Plaquetopenia	23
Úlceras orales	15
Serositis	13
Linfopenia	8
Fotosensibilidad	5
Alopecia	3
Síndrome de Raynaud	3

Superposición con las alteraciones inmunológicas

La infección aguda por B19 se ha asociado al desarrollo de numerosos autoanticuerpos. De los 39 casos bien descritos en la bibliografía, se señalan alteraciones inmunológicas en el 79% de los pacientes, se detectan con más frecuencia los ANA (69%), hipocomplementemia (63%) y anti-ADN (35%) (tabla 4). De forma ocasional, se han detectado otros autoanticuerpos, como el factor reumatoide, anti-Ro/SSA, anti-Scl70, anti-La/SSB, anticuerpos anticardiolipina, anti-Sm, anti-

RNP, anticoagulante lúpico y anti- β_2 -glucoproteína (tabla 4). Durante el seguimiento, la mayoría de los anticuerpos se negativizó, aunque persistieron en algunos casos los ANA, ADN, Ro/La, hipocomplementemia y anticardiolipina.

Inducción y simulación de LES

Se han descrito en la bibliografía 5 posibles casos de inducción de LES por infección aguda por el B19, en los que las alteraciones clínicas e inmunológicas persistieron tras la infección aguda. El primero fue descrito en 1992, por Cope et al, en una mujer de 59 años de edad que presentó un cuadro gripal inicial junto con signos sugestivos de LES, además de detectarse anti-ADN nativo. Fawaz-Estrup et al describieron a una paciente con infección previa por el B19 que presentaba datos sugestivos de enfermedad autoinmune, anti-ADNss, anti-ADN nativo, anticardiolipina y que desarrolló LES. Roblot et al también describieron a una paciente que presentó una infección aguda caracterizada por eritema malar, artralgias, úlceras orales, citopenia, ADN y factor reumatoide. Nigro et al describieron a una paciente con un cuadro clínico de fiebre, poliartritis, eritema, afección multiorgánica, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anti-Ro/SSA e hipocomplementemia, que desarrolló LES de forma simultánea a una infección aguda por el B19 durante el posparto. Trapani et al describieron a una paciente inicialmente diagnosticada de LES cuando cursaba un cuadro agudo infeccioso por el B19, que casualmente fue el inductor de la enfermedad.

En total, está bien documentado un total de 39 pacientes en los que la infección aguda por el B19 simuló inicialmente un LES, pero cuyas manifestaciones clínicas e inmunológicas desaparecieron durante el seguimiento, quedando el paciente asintomático. La revisión minuciosa de todos estos casos pone de manifiesto que sólo 17 cumplían cuatro o más criterios diagnósticos de LES, y otros 10 podían etiquetarse de *lupus-like* al cumplir tres criterios o menos. Sorprendentemente, los 12 pacientes restantes tan sólo cumplían uno o dos criterios. Kalish et al describieron a 2 pacientes que presentaban exantema, artritis e hipocomplementemia, además, uno de ellos cursó con leucopenia y trombocitopenia. En ambos casos se produjo una regresión espontánea de los signos clínicos e inmunológicos después de la infección aguda por el B19. Glickstein et al publicaron un caso de una mujer de 30 años de edad,

TABLA 4
Alteraciones inmunológicas descritas en 39 casos de infección aguda por el B19 y LES

Autoanticuerpos	%
ANA	69
Anticardiolipina	67
Hipocomplementemia	63
AL	50
Anti-Ro/SSA	42
Anti-Scl70	38
Anti-ADN	35
Anti-La/SSB	20
Factor reumatoide	18
Anti-RNP	8
Anti-Sm	7

que cumplía tres criterios de la American College of Rheumatology (ACR) durante la infección aguda por el B19. Vigeant et al también describieron el caso de 2 pacientes con manifestaciones clínicas y serológicas sugestivas de LES tras la infección aguda por el B19; ambos presentaban artralgias, citopenias, ANA, anti-Ro/SSA, hipocomplementemia, y uno de ellos desarrolló anti-RNP; la clínica y la serología persistieron en uno de ellos, lo que podría sugerir que la infección por el virus puede conducir a una modulación crónica de la respuesta inmunitaria en individuos predisuestos. Neshet et al encontraron eritema malar, artralgias y

ANA en 3 pacientes durante un cuadro agudo de infección por el B19, además de fotosensibilidad y úlceras orales en 2 pacientes, respectivamente. Fawaz-Estrup et al describieron el caso de 8 pacientes con infección previa por el B19 que presentaban artropatía crónica, fatiga, exantema, ANA, fiebre y otros datos compatibles con un cuadro de presentación de LES. Gran et al describieron el caso de una paciente que cumplía tres criterios de LES. Banno et al describieron el caso de una mujer de 34 años de edad con un cuadro clínico atípico muy sugestivo de LES, caracterizado por la presencia de fiebre, adenopatías cervicales, anemia, trombocitopenia, linfocitos atípicos, ANA, afección renal, ascitis y complejos inmunes circulantes. En el estudio de la médula ósea se encontró un síndrome de hemofagocitosis asociado al B19; finalmente, la paciente falleció a causa de una hemorragia cervical acompañada de una coagulación intravascular diseminada (CID). Tanaka et al describieron el caso de una paciente de 39 años de edad con clínica de rigidez matutina, artralgias, eritema malar, úlceras orales, exantema cutáneo en las extremidades, fatiga, ANA y complemento bajo, tras la infección aguda por el B19; gradualmente, los síntomas mejoraron y los datos de laboratorio se normalizaron sin tratamiento farmacológico. Moore et al estudiaron retrospectivamente a 7 pacientes entre 6 y 15 años de edad con infección por el B19 y encontraron que todos los pacientes presentaban artralgias y fatiga prolongada; 6 de ellos tenían antecedentes de eritema malar y ANA, 2 presentaban factor reumatoide, otros dos Scl-70, uno presentaba anti-Ro/SSA y otro anti-La/SSB; el cuadro remitió a los 3 meses en 3 pacientes, y en un plazo superior a los 12 meses en los otros 4. Igualmente, Trapani et al estudiaron las manifestaciones clínicas de 4 casos de infección por el B19, inicialmente diagnosticados como LES. Encontraron fiebre, exantema, artri-

tis, malestar general, leucopenia, trombocitopenia, anemia, ANA e hipocomplementemia en 2 pacientes, y AL y anti-Ro/SSA en otros 2, respectivamente. En 3 pacientes, la infección por el B19 simuló la presentación clínica de LES, y en otro la desencadenó. Kalt y Gertne describieron el caso de una paciente con un cuadro típico de LES, con anticuerpos antinucleares, anticardiolipina y anti- β -glucoproteína I; los síntomas y anticuerpos se resolvieron a los 9 meses de la infección. Recientemente, Narváez et al describieron el caso de 3 pacientes que cumplieron de tres a cinco criterios de la ACR durante la infección por el B19. Por último, Negro et al reportaron el caso de una paciente con citopenia moderada durante la infección aguda por el B19, que presentaba un exantema cutáneo que simulaba una vasculitis leucocitoclástica (fig. 1), una leucopenia moderada con trombocitopenia y un amplio espectro de autoanticuerpos; el cuadro clínico se resolvió a las 16 semanas.

Desencadenamiento de brote lúpico

Por último, el B19 se ha implicado como desencadenante de brotes lúpicos en pacientes con un LES preexistente. Meyer et al describieron el caso de 3 pacientes con LES en los que una infección aguda por el B19 desencadenó, por un lado, un brote de la enfermedad y, por otro, la aparición de la enfermedad de Kikuchi. Neshet et al describieron un caso en el que la infección por el B19 se caracterizó por la presencia de fatiga, fiebre, eritema malar, artralgias, mialgias, alteraciones hematológicas, positividad de los anticuerpos antifosfolípidos y ANA en una paciente con 3 años de evolución de LES. Hemauer et al describieron el caso de una paciente de 26 años de edad con LES y SAF, que sufrió un brote de la enfermedad después de la infección aguda por el B19. Finalmente, Langgartner et al describieron el caso de una mujer de 26 años de edad, con 3



Fig. 1. Vasculitis leucocitoclástica.

años de evolución de LES, que presentó una sintomatología de fiebre, dolores musculares y articulares, náuseas y vómitos; en la analítica resaltaba la presencia de una pancitopenia y una serología positiva para IgM-B19.

Virus de Epstein-Barr y lupus

Además del parvovirus B19, otros virus se han asociado en la etiopatogénesis del LES como el virus de Epstein-Barr (VEB). Aunque algunos casos reportados y estudios *in vitro* sugieren esa asociación, no existe evidencia directa de que el establecimiento o las exacerbaciones del LES se asocien a una infección aguda. Lau et al estudiaron a 34 pacientes –11 de ellos recientemente diagnosticados de LES y el resto presentaban una activación de LES– y los compararon con controles sanos. En ningún paciente se observó evidencia de replicación activa o reactivación del VEB durante la presentación o exacerbación de la enfermedad.

Sin embargo, se han descrito casos aislados de infección aguda del VEB coincidiendo con la aparición de LES. Verdolini et al describieron el caso de una mujer de 22 años de edad que desarrolló LES después de una mononucleosis infecciosa. Igualmente, Dror et al describen el caso de otra paciente de 14 años de edad que presentó un LES junto con signos consistentes de una mononucleosis infecciosa. Katz et al estudiaron a 13 adolescentes con LES con el objetivo de determinar si existía evidencia de una infección por el VEB activa en el LES y una presumible respuesta serológica del VEB primaria o secundaria. Del total de pacientes, 7 presentaban un patrón inmunológico indicativo de una infección primaria por el VEB, mientras que 6 presentaban una inmunología indicativa de infección secundaria. Finalmente, Incaprera et al sugieren la posibilidad de que el VEB pueda establecer una infección persistente en un cierto número de pacientes con LES.

Citomegalovirus y lupus

Existen pocas evidencias sobre la asociación de una infección aguda por citomegalovirus (CMV) con la presentación clínica de LES. Se ha descrito un caso en la bibliografía del posible efecto inductor del CMV en el LES, identificado por los títulos elevados de anticuerpo IgM-anti-CMV en el inicio de la enfermedad. Otros 3 casos reportados atribuyen al CMV el papel desencadenante o intensificador de las recaídas del LES. Vázquez et al describieron el caso de una mujer con LES de 20 años de evolución que presentó un cuadro mononucleósico por citomegalovirus y, simultáneamente, desencadenó una exacerbación del LES. Hayashi et al estudia-

ron a 2 pacientes en quienes la trombocitopenia y la proteinuria en cada uno, respectivamente, fueron los signos manifiestos durante la exacerbación del LES. Por último, se han implicado otros virus en la etiopatogenia del LES, como retrovirus y paramixovirus.

Bibliografía general

- Bengtsson A, Widell A, Elmstahl S, Sturfelt G. No serological indications that systemic lupus erythematosus is linked with exposure to human parvovirus B19. *Ann Rheum Dis* 2000;59:64-6.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-24.
- D'Amico G, Colosanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Kidney Int* 1989;35:1000-14.
- Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999;106:347-54.
- Font J, Jiménez S, Cervera R, De Lu Red G, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, et al. Manifestaciones clínicas y serológicas del lupus eritematoso sistémico: estudio en 565 pacientes. *Rev Esp Reumatol* 2000;27(Suppl):200.
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Trejo O, Yagüe J, Siso A, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:366-73.
- Hayashi T, Lee S, Ogasawara H, Sekigawa I, Iida N, Tomino Y, Hashimoto H, Hirose S. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus* 1998;7:561-4.
- McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:689-701.
- Moore TL, Bandlamudi R, Alam SM, Neshier G. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:314-8.
- Neshier G, Osborn TG, Moore TL. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:297-303.
- Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus. Study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:2801-6.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, De la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking Sjögren's syndrome. Clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:1-8.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Font J, Ingelmo M. Manifestaciones clínicas y autoinmunes de la infección por VHC. *Rev Clin Esp* 2002;202:224-32.
- Rivera J, García-Monforte A, Pineda A, Millán J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1999;26:420-4.
- Sawada T, Hirohata S, Inoue T, Iko K. Development of rheumatoid arthritis after hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1991;34:1620-1.
- Stratta P, Canavese C, Ciccone G, Santi S, Quaglia M, Ghisetti V, et al. Correlation between cytomegalovirus infection and Raynaud's phenomenon in lupus nephritis. *Nephron* 1999;82:145-54.