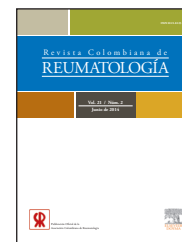


Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

Artritis reumatoide en paciente con infección por VIH

Nubia Carrero^a, Leonidas Vásquez^a, Daniel G. Fernández-Ávila^{b,*},
Juan M. Gutiérrez^b y María Díaz^b

^aDepartamento de Medicina Interna, Hospital San José – Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^bUnidad de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio – Pontificia Universidad Javeriana, Grupo Javeriano de Investigación en Enfermedades Reumáticas, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de noviembre de 2013

Aceptado el 14 de mayo de 2014

Palabras clave:

VIH

Artritis reumatoide

Síndrome de restauración inmune

Poliartralgia

Keywords:

HIV

Rheumatoid arthritis

Immune reconstitution

inflammatory syndrome

Arthralgia

R E S U M E N

Se presenta el caso clínico de una mujer de 35 años con infección por VIH, desde hace 6 años, en manejo antirretroviral, sin antecedentes de enfermedad reumática previa, quien presenta cuadro de poliartralgias de predominio en manos, asociado a sinovitis, con elevación de reactantes de fase aguda, factor reumatoide y anti CCP positivos, configurándose diagnóstico de artritis reumatoide. Esta enfermedad tiene una baja incidencia en el contexto de infección por retrovirus y se considera asociada al síndrome de reconstitución inmune posterior a terapia antirretroviral. Se inicia manejo con fármacos modificadores con lo cual se obtiene control de la enfermedad autoinmune.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Rheumatoid arthritis in an HIV infected patient

A B S T R A C T

The case is presented of a 35 year-old woman with an HIV infection for 6 years and on antiretroviral treatment, She had no previous history of rheumatic disease. She presented with polyarthralgias, predominantly in hands associated with synovitis, elevated acute phase reactants, with both rheumatoid factor and anti-CCP positive. Thus she was diagnosed with rheumatoid arthritis. This disease has a low incidence in the context of retrovirus infection and is considered secondary to Immune Reconstitution Syndrome after antiretroviral therapy. Management starts with modifying drugs, thereby gaining control of the autoimmune disease.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.

All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielfernandezmd@gmail.com (D.G. Fernández-Ávila).

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad relativamente común y ampliamente estudiada en la actualidad. Por varios años se consideró mutuamente excluyente con el VIH dada la inmunosupresión generada por esta infección retroviral; sin embargo, se han reportado casos de aparición *de novo* de AR posterior al inicio de terapia antirretroviral, fenómeno que se considera secundario al proceso de reconstitución del sistema inmune y aumento de la hipersensibilidad retardada hacia patógenos específicos que pueden desencadenar el componente autoinmune¹⁻³.

Presentación del caso

Mujer de 35 años de edad, previamente asintomática, quien en marzo del 2006 se sometió a exámenes de rutina por embarazo, encontrando test de VIH positivo, con carga viral inicial de 39.100 copias/ml y recuento de linfocitos CD4 de 150 cel/mm³. Inicialmente, recibió manejo extrainstitucional antirretroviral con zidovudina-lamivudina y nelfinavir, desde mayo del 2006 hasta enero del 2007. Posteriormente, continuó manejo con zidovudina-lamivudina, atazanavir-ritonavir, desde enero hasta mayo del 2007, cuando se informó falla virológica por lo que se le rotó esquema antirretroviral a zidovudina-lamivudina, abacavir, atazanavir, ritonavir.

Ingresó a nuestra institución en octubre del 2007. En esta consulta no contaba con control de carga viral con el último esquema de tratamiento instaurado; sin embargo, considerando la resistencia a zidovudina/lamivudina, se decidió reiniciar manejo con abacavir 600mg vo día, didanosina 400mg vo día, atazanavir 300mg y ritonavir 100mg. Continuó estable clínicamente hasta el 2009 y para el mes de marzo, de ese mismo año, la paciente suspendió manejo antirretroviral por problemas administrativos en su aseguradora y reinició tratamiento 3 meses después. Nuevamente suspendió manejo en diciembre de 2009 y lo reinició a mediados de 2010, con evo-

lución virológica anotada en la tabla 1. Hacia enero del 2012, la paciente refirió cuadro clínico de 3 meses de evolución de poliartralgias de predominio en manos, a nivel de articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y distales, muñecas, rodillas y metatarsos. El dolor mejoraba con la actividad física, empeoraba con el reposo y se asociaba a rigidez matutina de una hora de duración. Al examen físico, se evidenciaba sinovitis y dolor a nivel de interfalángicas proximales 2 a 4 bilateral, metacarpofalángicas 2 y 3 bilateral. Se realizaron laboratorios, encontrando factor reumatoide de 78.5 U/ml (0-14 U/ml), anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti CCP) 189 U/ml (0-20 U/ml), VSG 58mm. La radiografía de manos comparativas mostró un aumento de tejidos blandos y osteopenia yuxta-articular. El hemograma se encontraba dentro de límites normales. Se envió para toma de resonancia nuclear magnética (RNM) de manos; la mano derecha, mostró leve aumento del líquido articular radiocarpiano y leve intercarpiano, con discreta irregularidad palmar radiocubital por sinovitis. La mano izquierda mostró erosión y quistes subcondrales contiguos escafosemilunares y en la cabeza del primero, segundo y tercer metacarpiano, sinovitis del piramidal, pisciforme y lateral radiocarpiana (figs. 1 y 2).

Se consideró paciente con infección retroviral y artritis reumatoide, con factores de mal pronóstico dados por enfermedad erosiva, factor reumatoide y anti CCP positivos en títulos altos. Se inició metotrexate a 15 mg/semana, ácido fólico 1 mg/día, hidroxycloquinina 200 mg/día, con lo cual mejoró el dolor articular, la sinovitis y la rigidez matinal. En la actualidad está en seguimiento periódico de su enfermedad, la cual se encuentra en remisión clínica.

Discusión

La pandemia de VIH/SIDA que inicio en los años 80 ha dejado, a la fecha, alrededor de 34 millones de personas en el mundo afectadas, según datos de la ONU para el año 2010. Durante estas dos décadas se han descrito varias manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad, entre ellas las reumá-

Tabla 1 – Evolución virológica e inmunológica en el tiempo

	Mes/Año				
	10/2007	03/2008	11/2008	07/2009	10/2009
CV	< 50 copias/ml	< 50 copias/ml	259 copias/ml	96558 copias/ml	46 copias/ml
CD4	218 cel/mm ³	236 cel/mm ³	308 cel/mm ³		
	152 cel/mm ³	272 cel/mm ³	184 cel/mm ³	202 cel/mm ³	255 cel/mm ³
	Mes/Año				
	04/2010	11/2010	05/2011	10/2011	04/2012
CV	1825 copias/ml	< 40 copias/ml	< 40 copias/ml	< 40 copias/ml	< 40 copias/ml
CD4	255 cel/mm ³	221 cel/mm ³			
CV: Carga viral.					

ticas, de las cuales, las más frecuentes son las artralgias y la poliartritis que se presentan entre 25-70% en el curso de la primoinfección^{1,4}. Característicamente estas artralgias se presentan en etapas tempranas, de forma aguda, asimétricas, no deformantes, no erosivas, de curso corto no recurrentes y de etiología probablemente reactiva⁴.

Estas manifestaciones reumatológicas empezaron a formar parte de síndromes clínicos que se vienen estudiando posterior a un cambio dramático en la evolución de la enfermedad, que se llevó a cabo después de 1995 con la expansión de la terapia antirretroviral. Las complicaciones autoinmunes reportadas más frecuentemente son sarcoidosis (45%), seguida por enfermedad tiroidea autoinmune (22,5%), y luego artritis inflamatorias entre las cuales se encuentra la artritis reumatoide (AR) (6,5%) y las enfermedades del tejido conectivo¹.

Desde el punto de vista fisiopatológico el VIH y la AR se han considerado mutuamente excluyentes y se ha observado remisión de la AR a medida que la infección por VIH progresa, lo cual se considera secundario a que las células T reguladoras, que tienen como principal función la de mantener la auto-tolerancia periférica y evitar el desarrollo de autoinmunidad, son especialmente depletadas en la infección activa por VIH². Por otro lado, se ha visto una reagudización o aparición de novo de la AR al reconstituir el sistema inmune con la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART)^{2,5}. Aunque la introducción de la terapia antirretroviral en los pacientes VIH(+) ha producido una considerable disminución en la incidencia de las enfermedades oportunistas^{6,7}; se ha reportado que, al cabo de un tiempo de iniciada la terapia antirretroviral, algunos pacientes pueden debutar con reacciones inflamatorias de etiología no infecciosa y que se presentan secundarias a síndrome de reconstitución inmune (SRI). Este síndrome se define como el deterioro paroxístico del estado clínico, atribuible a la recuperación del sistema inmune durante el tratamiento antirretroviral^{3,8}.

Las patologías autoinmunes que se presentan dentro de un SRI en 80% son *de novo*, es decir, el paciente hace por primera vez un episodio autoinmune sin haber tenido el antecedente en la etapa pre-VIH y solamente el 20% equivale a reactivaciones de patologías preexistentes⁵.

Aunque el SRI se entiende mejor cuando se produce en respuesta a un patógeno microbiano, no debería sorprender que un síndrome similar se manifieste *de novo* o como una exacerbación de un síndrome autoinmune latente u oculto anteriormente. Según varios reportes estas enfermedades suelen manifestarse entre los 3 y 27 meses de iniciada la terapia antirretroviral⁶. La probabilidad de ocurrir y la severidad del SRI se correlacionan con dos factores a su vez interrelacionados: 1) la severidad de la disminución del nivel de CD4 antes de la iniciación de la terapia HAART, y 2) el grado de supresión viral y la recuperación inmune que sigue a la iniciación de la terapia HAART.

La terapia HAART puede producir una reducción del 90% en la carga viral en el término de 2 a 3 semanas desde el comienzo del tratamiento. Esta declinación en la carga viral persiste usualmente en su curva descendente durante las siguientes 8 a 12 semanas y posteriormente se estabiliza. Un aumento en las células efectoras inmunes ocurre en propor-

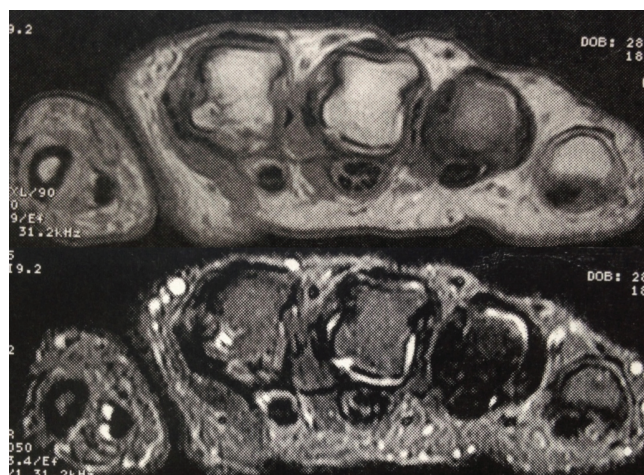


Figura 1 – Imágenes axiales de RM ponderadas en T1 y en supresión de grasa en la que se visualiza líquido intraarticular de las metacarpofalángicas del segundo y tercer dedos. Hay edema óseo y erosión en aspecto radial de la cabeza del segundo metacarpiano.



Figura 2 – Imagen coronal ponderada en T1 en la que se evidencia erosión en la cabeza del segundo metacarpiano.

ción inversa a la caída de la carga viral del VIH en la mayoría de los pacientes tratados. La típica recuperación del nivel de linfocitos T CD4+ siguiendo a la terapia HAART es bifásica. En la primera fase se observa un rápido aumento en las células CD4 de memoria, la cual ocurre durante los primeros 3 a 6 meses de la terapia. La segunda fase, constituye la principal fase de producción de células T CD4 vírgenes y se acompaña de cambios en la producción de citoquinas.

En este orden de ideas, el SRI ha sido ligado a un incremento en los linfocitos T CD4, CD8 y a los niveles de citoquinas (IL6, INF), así como al imbalance en TH1 y TH2 con respuestas linfocitarias proliferativas in vitro, aumento de marcadores de activación inmune y aumento de la hipersen-

sibilidad retardada hacia patógenos específicos que pueden desencadenar el componente autoinmune⁹. No existen suficientes casos publicados como para poder concluir cuál es el comportamiento de la AR en los pacientes que están manifestando esta patología dentro de un SRI.

Así mismo, los datos sobre los métodos diagnósticos de la enfermedad en pacientes afectados por VIH son controversiales. Hasta el momento los anti CCP se consideran un test altamente específico y sensible, es usado no solo para diagnóstico sino como predictor de enfermedad erosiva y es considerado más específico que el factor reumatoide, el cual puede presentar títulos positivos hasta en 1-5% de la población general, aumentando esta cifra en pacientes con VIH¹⁰. Sin embargo, los anticuerpos anticitrulínicos han sido descritos además en enfermedades infecciosas tales como tuberculosis, leishmaniasis, enfermedad de Hansen, hepatitis B y C, enfermedad de Chagas, mononucleosis infecciosa, entre otras, por lo cual Lima et al., realizan una revisión sistemática en la cual sugieren interpretar con cautela el resultado de los anti CCP, dado que se han encontrado presentes en pacientes con enfermedades infecciosas concomitantes, como es el caso de los pacientes con VIH¹¹.

Con respecto al tratamiento de las enfermedades reumáticas, es similar en pacientes VIH positivos y en pacientes negativos para la infección antirretroviral, empleándose antirreumáticos como metotrexate, sulfasalazina, leflunomida y antimaláricos. La experiencia con agentes biológicos, especialmente anti TNF, es muy reducida dada la baja incidencia de AR en VIH¹². El presente caso nos recuerda la importancia de estar alertas a los síntomas osteoarticulares en el contexto de pacientes infectados con el VIH, pues el espectro clínico es amplio y se ve influenciado por el SRI.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F Í A

1. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:952-9.
2. Reveille JD, Williams FM. Infection and musculoskeletal conditions: Rheumatologic complications of HIV infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:1159-79.
3. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2000;133:447-54.
4. Reino A, Vásquez G. Manifestaciones reumáticas de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Iatreia*. 2005;18:185-98.
5. Węgrzyn J, Livrozet JM, Touraine JL, Miossec P. Rheumatoid arthritis after 9 years of human immunodeficiency virus infection: possible contribution of tritherapy. *J Rheumatol*. 2002;29:2232-4.
6. Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:92-9.
7. Trejo R, Grau M. Efecto del SIDA en la evolución de la artritis reumatoide. El síndrome de reconstitución inmune. *Revista Chilena de Reumatología*. 2008;24:93-9.
8. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2000;1:107-15.
9. Maganti RM, Reveille JD, Williams FM. Therapy insight: the changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:428-38.
10. Romić Z, Derek L, Burek V, Unic A, Serdar T, Marijancevic D, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in HIV positive patients. *Rheumatol Int*. 2011;31:1607-10.
11. Lima I, Santiago M. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in infectious diseases-a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1345-51.
12. Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S, Benucci M, Scarpato S, Bazzani C, et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev*. 2008;8:100-3.