

Autoinmunidad Inducida por Drogas: A Propósito de un Caso

Rosa María Valenzuela G.,¹ Pilar García C.,¹ Pilar León. M.,² Paola Hernández G.,³ Cecilia Pereira R.³

¹ Becadas de Reumatología, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios

² Becada de Medicina Interna, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios

³ Becadas de Endocrinología, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 35 años con antecedentes de enfermedad de Basedow-Graves, en tratamiento con propiltiouracilo (PTU), consumidora de pasta base y cocaína, que ingresa por fenómenos trombóticos en extremidades. Presenta en forma brusca falla respiratoria severa, que requiere manejo en UCI. Al laboratorio inmunológico destacan: ANA (+), Anti-DNA (+), Anti-Ro (+), Anti-cardiolipinas IgG (+).

Se realiza una revisión de las entidades autoinmunes más frecuentes asociadas al uso de drogas.

Palabras clave: Autoinmunidad, drogas.

Drug-induced Auto-immunity: On account of a case Summary

It presents the case of a 35-year old patient with a history of Basedow Graves disease, under treatment with Propiltiouracile (PTU), crack and cocaine user, who was admitted on thrombotic phenomena in her limbs. She presents sudden severe respiratory failure that requires handling at ICU. Under immunologic lab tests, the following stand out: ANA (+), Anti-DNA (+), Anti-Ro (+), Anti-cardiolipines IgG (+). A checkup is made of the most frequent auto-immune entities associated to drug abuse.

Key words: Auto-immunity, drug.

INTRODUCCIÓN

Existen diversos síndromes reumáticos que han sido asociados a drogas específicas.

La causalidad entre droga y enfermedad es difícil de probar.

Se han descrito casos de Vasculitis, LES, Esclerodermia, Síndrome de Sjögren, Dermato y Polimiositis y Artritis Reactivas asociados a drogas.

El Lupus Eritematoso asociado a drogas (DILE) es un síndrome tipo lupus like, relacionado temporalmente

con la exposición continua a la droga y que se resuelve una vez que ésta es suspendida. El DILE es una reacción idiosincrática, sin tener aún criterios diagnósticos establecidos. Dentro de las drogas, el propiltiouracilo (PTU) puede causar reacciones adversas, como fiebre, rash, leucopenia, artritis, vasculitis y síndrome lupus like. El lupus inducido por PTU es una entidad bien establecida.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 35 años, con antecedentes de enfermedad de Basedow-Graves hace cinco años, en tratamiento con propiltiouracilo, tomado en forma irregular, sin controles médicos. Además, con antecedentes de consumo de sustancias recreacionales (pasta base, cocaína).

Ingresa al Hospital San Juan de Dios por cuadro agudo de cianosis y dolor en dedos de la mano izquierda y ortijos del pie derecho (Figuras 1 y 2).



Al examen físico destacan lesiones tipo isquémico en mano izquierda y pie derecho, oftalmopatía de Graves y marcada acropaquia. Por sospecha de isquemia aguda se inicia anticoagulación con heparina no fraccionada.

Considerando factores de riesgo se realiza ecocardiograma transtorácico, donde no se evidencian vegetaciones, destacando aurícula izquierda dilatada en grado severo, ventrículo izquierdo con hipokinesia difusa, con fracción de eyección de 40% e insuficiencia mitral moderada, con PAPS de 45 mmHg, VIH (-), VHB (-), VHC (-).

Se suspende propiltiouracilo por posible vasculitis secundaria. Perfil tiroideo: TSH: 0.01; T3: 1.37, T4 libre: 1.43. Se inicia hidrocortisona en dosis de estrés.

Evoluciona con deterioro respiratorio progresivo, secundario a edema pulmonar agudo. Es trasladada a Unidad de Cuidado Intensivo, requiriendo ventilación mecánica invasiva.

TAC Tórax: muestra engrosamiento de tabiques interlobulillares en forma bilateral, con focos de relleno alveolar que tienden a confluir, con predominio del lóbulo superior, derrame pleural moderado bilateral y derrame pericárdico leve.

Se inicia tratamiento depletivo con escasa respuesta clínica inicial.

Exámenes: ANA (por Elisa) > 60 Ud, AntiDNA (Elisa 400 Ud OMS/ml, Anti-Ro 56 unid, C4: 9 mg/dl, C3 77 mg/dl (N), ANCA (-), Anticardiolipinas IgG 40 (+), IgM 5 (-). ANA(Hep-2), IFI (+), patrón homogéneo moteado leve. AntiDNA (*C. luciliae*) IFI (+), título > 1/10. EFP Hipoproteinemia, hipoalbuminemia.

A pesar de no contar con elementos clínicos sugerentes de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en contexto de falla respiratoria severa y marcadores inmunológicos sugerentes, se decide iniciar tratamiento con metilprednisolona 500 mg por tres veces. Evoluciona favorablemente, con mejoría de parámetros ventilatorios. Se mantiene con hidrocortisona en dosis altas y luego con prednisona 30 mg al día.

Evoluciona con aumento de parámetros inflamatorios, se reinician antibióticos de segunda línea por sospecha de cuadro infeccioso respiratorio nosocomial.

Control de función tiroidea: T4 libre 1,31.

Paciente evoluciona tórpidamente a causa de varios cuadros infecciosos nosocomiales, permaneciendo hasta la fecha hospitalizada en la Unidad de Paciente Crítico, con pronóstico reservado. No ha vuelto a presentar fenómenos trombóticos ni falla ventilatoria significativa.

DISCUSIÓN

Se describirán a continuación las características clínicas de las principales entidades inmunológicas asociadas a drogas, incluyendo el compromiso por propiltiouracilo.

Lupus Inducido por Drogas (DIL)

Se ha asociado a más de 80 fármacos (Tabla 1). Se describió por primera vez en 1945 en relación al uso de sulfadiazina.

Posteriormente, en 1952, se reportaron casos secundarios a hidralazina.

Su incidencia es variable, dependiendo de la droga relacionada, describiéndose una mayor frecuencia en relación a procainamida (20%), seguida de hidralazina (5%-8%), quinidina (<1%) y mucho menor incidencia para el resto de las drogas⁽¹⁾

Si bien disponemos de elementos clínicos e inmunológicos que permiten sospechar DIL, continúa siendo un desafío diagnóstico.

En general se describe que el DIL se presenta con más frecuencia en adultos mayores que habitualmente se encuentran expuestos a polifarmacia. Por otra parte, no se describen divergencias de género, a diferencia del LES, donde la relación mujer: hombre alcanza a 9:1.

Se describen tres formas de presentación.⁽¹⁾

- DIL Sistémico: 90% artralgias, 50% mialgias.
- DIL Cutáneo subagudo: más frecuente en mujeres, habitualmente ANA (+), Acs anti histonas, Ro y La.
- DIL cutáneo crónico: raro, asociado a fluorouracilo.

La forma de presentación sistémica del lupus inducido por drogas se caracteriza principalmente por fiebre, artralgias, mialgias y serositis. Las formas de compromiso cutáneo más frecuentes son eritema nodoso, púrpura, urticaria, vasculitis necrotizante (esta última asociada a inhibidores de enzima convertidora, bloqueadores de canales de calcio y anti TNF) y lupus discoide (asociado a fluorouracilo y anti TNF), siendo poco frecuentes rash malar, fotosensibilidad, úlceras orales y alopecia.⁽³⁾ Cabe señalar que rara vez se describe compromiso renal y del sistema nervioso central (SNC).⁽²⁾

En relación a las características inmunológicas, se ha observado que los pacientes con DIL rara vez presentan anticuerpos antiDNA de doble hebra (dsDNA),

alcanzando menos de un 5%, a diferencia de los pacientes con LES, en los que podemos encontrar positividad entre un 50%-70%. Otro elemento útil en el diagnóstico de DIL es la ausencia de anticuerpos anti Sm, a diferencia de los pacientes LES, en los cuales la presencia de anti-Sm alcanza una especificidad de hasta un 95%. Niveles séricos de complemento C3 y C4 habitualmente son normales en pacientes con DIL, no así en los pacientes con LES, en los cuales la disminución de complemento constituye un importante elemento indicador de actividad de la enfermedad. Cabe señalar que la presencia de anticuerpos anti histonas, señalados como un importante elemento en el diagnóstico diferencial de DIL vs LES, tiene una importancia menos relevante, pues existen series donde se ha observado una positividad de hasta un 75% tanto en pacientes con DIL como en LES.⁽¹⁾ Elementos como ANA y Acs anti fosfolípidos son comunes tanto en LES como en DIL.

Durante la última década, con el desarrollo de las terapias biológicas y pequeñas moléculas se han reportado casos de DIL, pero aún sin una clara relación causal, existiendo escasa evidencia y ausencia de estudios al respecto controlados y randomizados. Según reportes durante los últimos años, la incidencia de DIL secundario a anti TNF estaría estimada entre un 0,2%-0,4%. Uno de los seguimientos más importantes fue realizado por un grupo de la Clínica Mayo, notificando 14 casos en un periodo de ocho años.⁽⁴⁾ La principal serie es la de Ramos-Casals y colaboradores,⁽⁵⁾ en la que se reportan 92 casos de lupus-like después del inicio de anti TNF, de los cuales sólo se mantuvieron 25 casos después de descartar aquellos que cumplían criterios de LES previo al inicio de la terapia. De estos casos 50% fueron por Infliximab, caracterizándose por presentar más serositis, y 50% por Etanercept, los cuales presentaron más compromiso cutáneo subagudo. En esta serie el comportamiento inmunológico fue distinto a otros casos de DIL, dada la alta frecuencia de anticuerpos anti DNA de doble hebra. Respecto a Adalimumab no hubo manifestaciones clínicas, si bien se describe positividad de ANA (aumento de 3,4% a 44,8%) y de anti dsDNA (aumento de 0% a 3,5%).

Dada la complejidad para establecer el diagnóstico, se han propuesto los siguientes criterios:⁽²⁾

1. Tratamiento con droga sospechosa de al menos un mes de duración.
2. Síntomas: artralgia, mialgia, fiebre, serositis y rash.

3. ANA (+) y antihistonas (+) en ausencia de otros marcadores específicos: anti Sm, anti DNA ds, ENA.

4. Mejoría de síntomas dentro de días o semanas después de discontinuar la droga (serología puede persistir por mucho tiempo).

Respecto al tratamiento del lupus inducido por drogas, no existen trabajos randomizados, controlados, pero en general se describe buena respuesta al suspender la droga causante, recomendándose el uso de corticoides en dosis altas asociados a tratamiento inmunosupresor cuando existe compromiso severo que pone en riesgo la vida del paciente.⁽¹⁾

Vasculitis inducida por drogas:

Corresponde a la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos asociada al uso de drogas y constituye la forma más frecuente de vasculitis.

El diagnóstico diferencial con vasculitis primarias puede resultar complejo. Un elemento importante a considerar es la mejoría clínica e inmunológica una vez suspendida la droga sospechosa en un periodo que puede ir de una a cuatro semanas post suspensión del fármaco.⁽⁶⁾

La forma de presentación más frecuente corresponde a artralgias, mialgias y rash cutáneo. Con menor frecuencia puede haber compromiso de órganos como pulmón y riñón, siendo este último el órgano que más se afecta,⁽⁷⁾ siendo de curso más benigno y rara vez evoluciona con falla renal, a diferencia de las vasculitis primarias.⁽⁸⁾ Cuando existe compromiso pulmonar, la forma de presentación más común es la hemorragia alveolar, pudiendo existir sólo distress respiratorio sin falla renal.⁽⁹⁾ Manifestaciones más raras son hipoacusia sensorio neural, compromiso de sistema nervioso central como paquileptomeningitis y síntomas cognitivos, compromiso de serosas y pioderma gangrenoso.

Desde el punto de vista de laboratorio, se describe la presencia de ANCA contra distintos antígenos de citoplasma de neutrófilos: mieloperoxidasa, lactoferrina, catepsina G, HLE. En un estudio que incluyó a 30 pacientes con vasculitis inducida por drogas se encontraron títulos mucho mayores de pANCA respecto a pacientes con vasculitis primaria, observándose además una estrecha correlación entre HLE-ANCA y lactoferrina, ANCA y la exposición a la droga relacionada.

En cuanto al tratamiento no existen estudios randomizados y controlados que demuestren el beneficio de la terapia inmunosupresora. En casos leves basta-

Tabla 1.
Drogas de uso frecuente asociadas a DIL

Drogas definitivamente capaces de causar DIL	Hidralazina Procainamida Isoniazida Metildopa Clorpromazina Quinidina Minociclina-hidralazina
Drogas posiblemente causantes de DIL	Sulfasalazina Anticonvulsivantes: carbamazepina, Ácido valproico, etosuximida Pirimidina, Trimetadiona Drogas antitiroideas: Propiltiouracilo, metimazol Estatinas: sinvastatina, fluvastatina Lovastatina Penicilamina Terbinafina Beta bloqueadores: labetalol Propranolol, atenolol, metoprolol Acebutolol Hidroclorotiazida Interferón alfa Fluorouracilo
Drogas sugeridas como causantes de DIL	Antibióticos: penicilina, tetraciclinas Estreptomina, rifampicina, ciprofloxacino Estrógenos y anticonceptivos orales Bloqueadores canales calcio Captopril Litio Gemfibrozilo Griseofulvina Hidroxiurea
Drogas reportadas recientemente	Infliximab, etanercept Clozapina, clobazam Lisinopril

Tabla 2
Características inmunológicas de vasculitis asociada a drogas vs vasculitis primaria. ⁽⁶⁾

	Vasculitis por drogas	Vasculitis asociada a ANCA
Acs anti histonas	Puede estar presente	Ausente
Acs antiDNA	Ausentes	Ausentes
ANCA	Común	Común
Acs anti-fosfolípidos	Común	Raro
Inmunocomplejos	Raro	Ausentes

ría el retiro de la droga responsable y evitar el uso de drogas de la misma familia. Cuando existe compromiso sistémico se recomiendan corticoides en dosis equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona, que puede asociarse a terapia inmunosupresora. Si el compromiso es severo se sugiere usar metilprednisolona en bolos de un gramo por tres días asociado a terapia inmunosupresora como azatioprina, micofenolato o ciclofosfamida, no existiendo consenso respecto a la duración de la terapia inmunosupresora, aunque no sería necesaria terapia de mantención por periodos largos.⁽¹⁰⁾ También se recomienda el uso de plasmaféresis cuando existe hemorragia alveolar difusa con compromiso vital.⁽¹²⁾

Compromiso inmunológico inducido por propiltiouracilo

Se han reportado más de 100 casos en la literatura.

Habitualmente se produce a las pocas semanas después de iniciado el fármaco, pero también se describe después de meses e incluso años post inicio. El compromiso no es dosisdependiente.

Puede presentarse como lupus inducido por drogas y como vasculitis asociada a ANCA.⁽¹³⁾

En pacientes con DIL, el compromiso se caracteriza por mialgias, compromiso articular, serositis y compromiso gastrointestinal, cediendo el cuadro clínico en el 100% de los casos al suspender la droga. El compromiso inmunológico se caracteriza por la presencia de ANA, antiDNA y anticuerpos anti histonas.

En los casos de vasculitis asociada a ANCA se describe compromiso pulmonar y renal que puede ser severo, requiriendo terapia inmunosupresora hasta un 50% de los pacientes una vez suspendido el propiltiouracilo. La presencia de c ANCA es más característica en estos casos.

Algunos pacientes desarrollan un compromiso más severo caracterizado por la presencia de altos títulos de p ANCA asociado a glomerulonefritis paucimmune necrotizante, glomerulonefritis crescéntica y hemorragia alveolar.

El tratamiento es similar a otros compromisos inducidos por drogas.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de autoinmunidad inducida por drogas es de suma complejidad. En el caso presentado, apoya el diagnóstico el antecedente de uso de propil-

tiouracilo, la forma de presentación atípica y polimorfa caracterizada por fenómenos trombóticos distales, compromiso de serosas y miocardio y la alta prevalencia de ANA (+), Acs antifosfolípidos y la ausencia de anti-Sm descrita en la literatura en relación a DIL. Por otro lado, la historia tanto personal como familiar de autoinmunidad, asociada al compromiso inmunológico con antiDNA (+) y complemento bajo mantiene la duda diagnóstica respecto al LES. Desafortunadamente, no existen elementos de apoyo diagnóstico que nos permitan hacer el diagnóstico de manera más expedita. En este contexto será la evolución clínica e inmunológica la que nos orientará al diagnóstico definitivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: An update. *Autoimmun Rev* 2010; 10:46-50.
2. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 38:507-18.
3. Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Systemic Lupus Erythematosus*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. pp. 870-900.
4. Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:979-84.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:847-61.
6. M. Radi, D. Martinovi Kaliterna, J. Radi. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *The Journal of Medicine*. January 2012, vol. 70, Nº 1.
7. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol*. 2009; 62:505-15.
8. Dobre M, Wish J, Negrea L. Hydralazine-induced ANCA-positive paucimmune glomerulonephritis: a case report and literature review. *Ren Fail* 2009; 31:745-8.
9. Yamauchi K, Sata M, Machiya J, Osaka D, Wada T, Abe S, Otake K, Kubota I. Antineutrophil cytoplasmic antibody positive alveolar haemorrhage during propylthiouracil therapy for hyperthyroidism *Respirology* 2003; 8:532-5.
10. Choi HK, Slot MC, Pan G, Weissbach CA, Niles JL, Merkel PA. Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, sulfasalazine, or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2488-92.
11. Molloy ES, Langford CA. Advances in the treatment of small vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:157-72.
12. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1149-53.
13. M. Radi c1*, D. Martinovi c Kaliterna1, J. Radi c2 Radi M, Martinovi Kaliterna D, Radi J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 2012; 70(1):12-7.