

Síndrome de Rhupus: caso clínico y revisión de la literatura

Rhupus Syndrome: Clinical Case and Review of the Literature

Síndrome de Rhupus: relato de caso e revisão da literatura

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez, MD, epidemiólogo^{1*}

Julio César Velasco, MD¹

Paula Andrea Guerrero Peña, MD²

Mónica L. Holguín Barrera, MD, epidemióloga²

Edwar Jassir Rozo Ortiz, MD, especialista en Medicina Interna²

Recibido: 24 de mayo de 2022 • **Aprobado:** 5 de noviembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12035>

Para citar este artículo: Vargas Rodríguez LJ, Velasco JC, Guerrero Peña PA, Holguín Barrera ML, Rozo Ortiz EJ. Síndrome de Rhupus: caso clínico y revisión de la literatura. Rev Cienc Salud. 2024;22(3):1-9. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12035>

Resumen

Introducción: en 1971, Peter Schur acuñó por primera vez el término *Rhupus* para describir a los pacientes que cursaban simultáneamente con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoidea (AR). **Caso clínico:** mujer de 76 años quien ingresó por un cuadro de una semana de evolución de cefalea frontal de intensidad moderada asociada con epistaxis, hematemesis, astenia y adinamia. Tenía antecedentes de AR. En el examen físico estaba taquicárdica, con edema en las muñecas, nódulo reumatoide en el codo, desviación cubital en las falanges de ambas manos y deformidad en cuello cisne en las falanges de ambas manos. Los exámenes paraclínicos mostraron anemia macrocítica, trombocitopenia severa y daño renal agudo con hematuria microscópica. Ante estos hallazgos, se decidió transfundirle 6 unidades de plaquetas y hacerle estudios adicionales. Se encontraron los anticuerpos antinucleares (ANA) ligeramente positivos con anti-ADN positivo y complemento no consumido y anticuerpos antipeptido cíclico

1 Hospital Regional de la Orinoquía (Yopal, Colombia).

2 Hospital Universitario San Rafael (Tunja, Colombia).

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6001-5720>

Julio César Velasco, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3580-8221>

Paula Andrea Guerrero Peña, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-2910>

Mónica L. Holguín Barrera, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7925-3999>

Edwar Jassir Rozo Ortiz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3519-3645>

* Autor de correspondencia: lejovaro@gmail.com

citrulinados (anti-CCP) positivos, por lo que cumplía criterios para una LES junto a AR configurando un síndrome de Rhupus. **Conclusiones:** el síndrome de Rhupus es un síndrome de sobreposición raro, con una frecuencia estimada de entre el 0.01% y el 2% de los pacientes. Los paraclínicos reportan una alta sensibilidad y suelen caracterizarse presencia de anti-CCP, ANA, consumo de complemento, positividad del factor reumatoide, proteína C reactiva y anemia. El tratamiento se basa en la incorporación de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, suplementos de ácido fólico y el aumento de la dosis de corticoesteroides.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; artritis reumatoide; síndrome de rhupus; autoinmunidad; tejido conectivo.

Abstract

Introduction: In 1971 Peter Schur coined the term “Rhupus” for the first time to describe patients who simultaneously had Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Rheumatoid Arthritis (RA). **Clinical case:** A 76-year-old female patient who was admitted due to a one-week history of moderate-intensity frontal headache associated with epistaxis, hematemesis, asthenia, and adynamia. She had a history of rheumatoid arthritis. On physical examination, she was tachycardic, with edema in the wrists, rheumatoid nodule in the elbow, ulnar deviation in the phalanges of both hands, and a swan-neck deformity of the phalanges of both hands. Paraclinical tests showed macrocytic anemia, severe thrombocytopenia, acute kidney injury with microscopic hematuria. Given these findings, it was decided to perform a transfusion of 6 units of platelets and additional studies were carried out, where slightly positive ANAS was found with positive antiDNA and non-consumed complement and positive anticCP, so it met the criteria for systemic lupus erythematosus together with rheumatoid arthritis, configuring a Rhupus syndrome, starting management with corticosteroids at intermediate doses, aziatropine and antimalarial, obtaining resolution of the condition. **Conclusions:** Rhupus syndrome is a rare overlapping syndrome, where frequency is estimated between 0.01 and 2% of patients. Paraclinical tests report high sensitivity and usually characterize the presence of anti-CCP, ANA, complement consumption, positive rheumatoid factor, C-reactive protein, and anemia. Treatment is based on the addition of disease-modifying antirheumatic drugs, folic acid supplementation, and increased doses of corticosteroids.

Keywords: systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; Rhupus syndrome; autoimmunity; connective tissue.

Resumo

Introdução: em 1971, Peter Schur cunhou o termo *Rhupus* para descrever pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR) concomitantes. **Caso clínico:** paciente do sexo feminino, 76 anos, admitida por uma semana de evolução de cefaleia frontal de intensidade moderada associada a epistaxe, hematêmese, astenia e adinamia. Ela tinha um histórico de AR. Ao exame físico, apresentava-se taquicárdica, com edema nos punhos, nódulo reumatoide no cotovelo, desvio ulnar nas falanges de ambas as mãos, deformidade em pescoço de cisne nas falanges de ambas as mãos. Os exames paraclínicos mostraram anemia macrocítica, trombocitopenia grave, lesão renal aguda com hematúria microscópica. Diante desses achados, decidiu-se realizar transfusão de seis unidades de plaquetas, além de realizar estudos adicionais, nos quais se constatou ANA levemente positivo com antiDNA positivo e complemento não consumido e anticCP positivo, de modo que cumpria critérios para LES juntamente com AR configurando uma síndrome de Rhupus, iniciando tratamento com corticoide em doses intermediárias, aziatropina e antimalárico, obtendo resolução do quadro. **Conclusões:** a síndrome de Rhupus é uma síndrome de sobreposição rara, com uma frequência estimada entre 0,01 e 2% dos pacientes. Os testes paraclínicos apresentam alta sensibilidade e geralmente são caracterizados pela presença de anticCP, ANA,

consumo de complemento, positividad del factor reumatoide, proteína C reactiva e anemia. O tratamento baseia-se na adição de medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, suplementação de ácido fólico e aumento das doses de corticosteroides.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; artrite reumatoide; síndrome de Rhupus; autoimunidade; tecido conjuntivo.

Introducción

En 1971, Peter Schur acuñó por primera vez el término *Rhupus* para describir a los pacientes que cursaban simultáneamente con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoidea (AR) (1,2). Actualmente, la definición más aceptada de Rhupus es el cumplimiento de los criterios diagnósticos SLICC 2012 para LES y los criterios ACR/EULAR 2010 para AR. Algunos autores incluyen la presencia de poliartritis erosiva, anticuerpos del factor reumatoide o anticuerpos antipéptido cíclico citrulinados (anti-CCP) positivos, anticuerpos anti-nucleares (ANA) positivos y anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico (anti-dsDNA) o anticuerpos anti-Sm positivos (3).

Las características de la AR son predominantes en el cuadro clínico de los pacientes con Rhupus y la presencia de nódulos reumatoideos se ven en el 40% de ellos. Con respecto al LES, sus manifestaciones suelen ser cutáneas, como la presencia de erupción malar, fotosensibilidad y alopecia, hematológicas con la presencia de leucopenia o trombocitopenia, serositis y compromiso mucoso (4).

La edad media para el diagnóstico en el Rhupus es de aproximadamente 45 años, pero las primeras manifestaciones aparecen a una edad media de 35 años. Entre los afectados, las mujeres representan del 84% al 100% de los casos (3). La afectación neurológica y renal es una de las complicaciones que agravan la evolución del caso, pues disminuyen la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que padecen este síndrome (5). El Rhupus es una condición rara y desatendida que no presenta una estrategia específica de seguimiento y tratamiento, y la carga real de Rhupus continúa siendo desconocida (3).

Caso clínico

El caso corresponde a una mujer de 76 años, quien fue remitida de una institución de primer nivel, por un cuadro clínico de una semana de evolución, consistente en cefalea frontal tipo opresivo de intensidad moderada, cuadro que se había agudizado en las últimas tres horas asociado a cervicalgia, epistaxis, hematemesis, astenia y adinamia. Los exámenes paraclinicos de remisión mostraban hemoglobina de 9.2 mg/dl, trombocitopenia (plaquetas

29 000/mm³) y proteína C reactiva en 768 mg/dl. Tenía antecedentes de AC y artritis séptica del húmero izquierdo, tratado dos años atrás.

En el ingreso, los signos vitales de la mujer registraban: presión arterial de 118/62 mmHg, frecuencia cardiaca de 102 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 revoluciones por minuto, saturación de oxígeno al 97%, peso de 52 kg y talla de 140 cm. En el examen físico, la paciente estaba en regular estado general, con estabilidad hemodinámica, leve dolor a la palpación en el hemiabdomen superior, modulación del dolor, edema y dolor en las muñecas, nódulo reumatoide en el codo, desviación cubital en las falanges de ambas manos y deformidad en cuello cisne de las falanges de ambas manos.

Los exámenes paraclínicos de ingreso mostraban anemia macrocítica, trombocitopenia severa, función renal elevada con daño renal agudo AKIN I (TFG de 34,6 ml/min/1,73 m²) y parcial de orina en el que se evidenciaba hematuria microscópica y signos de infección urinaria, con proteína C reactiva elevada (tabla 1). La tomografía de cráneo simple reveló atrofia córtico-subcortical, encefalopatía hipóxico-isquémica crónica y sinusopatía aguda esfenoidal; mientras que la ecografía de abdomen total, infiltración de grasa hepática en moderado grado y agenesia renal derecha. Ante estos hallazgos, se decidió transfundirle a la paciente 6 unidades de plaquetas, que fueron toleradas adecuadamente, y le se realizaron estudios adicionales (tabla 2).

Tabla 1. Exámenes paraclínicos de ingreso

Exámenes paraclínicos	Resultados
Leucocitos (mm ³)	4710
Plaquetas (mm ³)	23 100
Hemoglobina (g/dl)	8.5
Glucosa (mg/dl)	127
Creatinina (mg/dl)	1.46
Nitrógeno ureico en la sangre (mg/dl)	51
Proteína C reactiva (mg/dl)	96
Sodio (mEq/l)	140
Potasio (mEq/l)	4.6
Aspartato aminotransferasa (UI/l)	28
Ácido lipoteicoico (UI/l)	20
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	31
Tiempo de protrombina (s)	12.8
Lactato deshidrogenasa (UI/l)	266

Tabla 2. Estudios de extensión

Examen	Resultado
Coombs directo	Negativo
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	115
Extendido de sangre	Glóbulos rojos de anisocitosis moderada con macrocitos, hipocromía ligera. Plaquetas y glóbulos blancos de morfología normal
Hepatitis B y C	Negativo
Prueba serológica para la sífilis (VDRL)	No reactivo
γ -glutariltransferasa (U/l)	25 U/L
Urocultivo	<i>Escherichia coli</i>
Proteinuria 24 horas	Volumen: 2000 ml, y proteinuria: 180mg/24 h
Antígeno para covid-19	Negativo
Anticuerpos anticitulina	83,9 (positivos)
Complemento C3	105
Complemento C4	18
Anticuerpos antinucleares	1/80. Patrón granular fino
Anti-DNA	1/20
Vitamina B12	321
Ácido fólico	12.7

Posterior a la transfusión, las plaquetas fueron de 63 000/mm³. El uro-TAC mostraba atrofia renal derecha, hidronefrosis izquierda, pelvis extrarrenales, esteatosis hepática difusa con barro biliar, espondilosis lumbar y anterolistesis L5-S1; mientras que la endoscopia de vías digestivas altas mostraba úlcera gástrica subcardial Forrest III, gastropatía eritematosa corporoantral y xantoma gástrico. El urocultivo detectó infección urinaria por *Escherichia coli*, por lo que se inició manejo de acuerdo con el antibiograma.

Al sexto día de hospitalización, se decidió transfundirle a la mujer 2 unidades de hemoderivados por hemoglobina de 5.3 g/dl, con posterior hemoglobina de 12 g/dl, dentro de rangos de seguridad. Adicionalmente, después de los exámenes paraclínicos se resumió que se trataba de una paciente con antecedente de AR con deformidades establecidas y que había ingresado con síndrome anémico asociado a hemorragia de las vías digestivas. Se descartaron posibles causas de deficiencias, ANA ligeramente positivos con anti-DNA positivo y complemento no consumido y anti-CCP positivo, por lo que cumplía criterios para LES con afectación hematológica y articular. Además cursaba con AR, por lo que se configuró un Rhupus. De este modo, se le inició manejo con corticoide a dosis intermedias: aziatropina y antimalárico (tratamiento: omeprazol de 40 mg cada 12 h; azatioprina de 50 mg vía oral cada 12 h; prednisolona de 15 mg vía oral cada 24 h; cloroquina de 250 mg vía oral cada 24 h, y carbonato de calcio de 600 mg vía oral cada 24 h).

Al día 15 se le dio egreso hospitalario a la paciente. Se encontraba estable hemodinámicamente con aceptable estado general, signos vitales dentro de rangos de normalidad y evolución clínica hacia la mejoría, asintomática. No había presentado estigmas de sangrado y se le había controlado la epigastralgia. Por último, el hemograma mostraba leucocitos de 5860 mm^3 , hemoglobina de 12.9 g/dl y plaquetas de 90000 mm^3 .

Un mes después, se valoró a la mujer por consulta externa; posteriormente, cada 3 meses, con lo que se mantenía estable. Un año posterior a la última hospitalización, la paciente reingresó a urgencias, por presentar la hemoglobina en cantidades de transfusión (5.3 g/dl) y una trombocitopenia severa junto con hemorragia de sus vías digestivas altas, secundaria a una suspensión voluntaria del medicamento por parte de la paciente. Ante esta situación, se decidió realizarle transfusiones, reiniciarle los inmunomoduladores e incrementar la dosis del corticoide, con lo que se obtuvo mejoría clínica y paraclínica a los 7 días y se le dio egreso. Se le explicó a la paciente la importancia de seguir acudiendo a los controles por consulta externa, no suspender el tratamiento y realizarse los exámenes paraclínicos de seguimiento.

Discusión

Las enfermedades reumáticas son un grupo de alrededor de 250 afecciones que afectan el sistema musculoesquelético. Se caracterizan clínicamente por la presencia de dolor, inflamación, rigidez, deformidad y distintos grados de discapacidad, que provocan una mengua de la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud (5).

Los síndromes de superposición son considerados un raro fenómeno. Dentro de ellos se encuentra el síndrome de Rhupus, una enfermedad autoinmune compleja en la que las características de la AR y el LES están presentes simultáneamente (6). En cuanto a su patogenia, la activación anormal de las citocinas de las células T tipo 2 (Th2) desempeñan un papel central en el LES; mientras que las células T tipo 1 (Th1) participan en la AR (7). Particularmente, la coexistencia de LES y AR se ha estimado entre el 0.01 % y el 2 % de los pacientes con enfermedades reumáticas (4); la incidencia es menor al 2 % en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (7).

El LES presenta tres tipos de afectación articular: la poliartritis intermitente no erosiva, que suele encontrarse en manos, muñecas y rodillas; la artritis deformante no erosiva, denominada también articulación de Jaccoud, y la artritis con deformidad articular y erosión específica, conocida como síndrome de Rhupus. La mayoría de los pacientes con LES tienen artritis transitoria, migratoria y reversible sin erosión (8). Cuando el paciente presenta inflamación y sensibilidad persistente en manos acompañada de rigidez matutina prolongada, se debe considerar que los pacientes tienen síndrome de Rhupus.

El papel del sistema inmunitario se ha establecido por la presencia de autoanticuerpos específicos como marcadores para el diagnóstico de Rhupus y la formación de complejos inmunitarios en el suero (6). Dentro de estos encontramos anti-CPP, con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de AR, y se asocia con la erosión articular con presencia de signos radiológicos, como la desmineralización ósea yuxtarticular (5,9,10), anti-Smith, la positividad de los ANA, consumo de complemento, positividad del factor reumatoide, proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular; así como trombocitosis y anemia (5).

El tratamiento se basa en la incorporación de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad DMARD, como el metotrexato, por la presencia del cuadro inflamatorio poliarticular, erosivo y seropositivo; adicionalmente, la incorporación de suplementos de ácido fólico y el aumento de la dosis de corticoesteroides para controlar, a corto plazo, el proceso inflamatorio articular y lograr la mejoría de los síntomas constitucionales. Varios estudios han demostrado que la utilización de otros medicamentos como el micofenolato y la ciclosporina A pueden ser efectivos en el tratamiento del síndrome de Rhupus, si el paciente cursa adicionalmente con insuficiencia renal (11).

Conclusiones

Los síndromes de superposición son considerados un fenómeno raro. Dentro de ellos se encuentra el síndrome de Rhupus, una enfermedad autoinmune compleja en la que las características de la AR y el LES están presentes. Particularmente, la coexistencia de LES y AR ha sido estimada entre el 0.01% y el 2% de los pacientes, y la incidencia es menor al 2% en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Los exámenes paraclínicos reportan una alta sensibilidad y suelen caracterizarse por anti-CPP positivos, anti-Smith, positividad de los ANA, consumo de complemento, positividad del factor reumatoide, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y anemia. El tratamiento se basa en la incorporación de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, suplementos de ácido fólico y el aumento de la dosis de corticoesteroides.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron por igual en la revisión de la literatura científica, el análisis de los datos y la redacción del manuscrito.

Financiación

Propia de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores refieren que no presentan conflictos de intereses.

Referencias

1. Sinha P, Singhal A, Bhattacharjee S, Oberoi B. A Case of Rhupus-reporting of a rare entity. *Indian Dermatol Online J.* 2019 Jan-Feb;10(1):58-60. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_55_18
2. Li ZF, Wu X, Wu LJ, Luo CN, Shi YM, Zhong Y, Chen XM, Meng XY. [Características clínicas de pacientes con síndrome de Rhupus]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021 oct 18;53(5):933-7 [chino]. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2021.05.020>
3. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, Boysson H de. Rhupus: a systematic literature review. *Autoim Rev.* 2020;19(9):102612. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102612>
4. Benavente EPI, Paira SO. Rhupus: descripción de 4 casos. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):333-5. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.12.006>
5. Solís Cartas U, Martínez Larrarte JP, Prada Hernández DN, Gómez Morejón JA, Valdés González JL, Molinero Rodríguez C. Síndrome de Rhupus: una superposición infrecuente. *Rev Colomb Reumatol.* 2017;24(4):237-41. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.05.005>
6. Ahsan H. Rhupus: enfermedad reumática dual. *Rev Inmunoensayo Inmunoquímica.* 2022;43(2):119-28. <https://doi.org/10.1080/15321819.2021.1941096>
7. Li J, Wu H, Huang X, Xu D, Zheng W, Zhao Y, et al. Análisis clínico de 56 pacientes con síndrome de rhupus: manifestaciones y comparaciones con lupus eritematoso sistémico: un estudio retrospectivo de casos y controles. *Medicina.* 2014;93(10):e49. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000049>
8. Pipili C, Sfrizeri A, Cholongitas E. Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus. *Eur J Intern Med.* 2008 Nov;19(7):482-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.01.017>
9. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakasawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:797-808. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008>
10. Im CH, Kang EH, Ryu HJ, Jung HL, Lee EY, Lee YL, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with radiographic erosion in rheumatoid arthritis independently

of shared epitope status. *Rheumatol Int.* 2009;29:251-6. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0690-9>

11. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Muñoz-López S, Rosales-Don Pablo VM. Eficacia y tolerabilidad de rituximab en el tratamiento de pacientes con Rhupus. *Reumatol Clin.* 2013;9:201-5. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.10.010>