

COLESTASIS, DELIRIUM Y NOCARDIOSIS PULMONAR EN UN VARÓN CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDÍO

PABLO SCHUARZBERG¹, MARTÍN GIL FOLGAR¹, BENJAMÍN F. BARAKIAN²,
FLORENCIA FALCÓN³, CLAUDIA BARBERIS⁴, RICARDO E. BARCIA¹

¹Departamento de Medicina, ²Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Autoinmunidad, ³Departamento de Patología, ⁴Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de Microbiología Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Pablo Schuarzberg, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

E-mail: pschuarzberg@hotmail.com

Recibido: 15-XI-2023

Aceptado: 19-XII-2023

Resumen

Se presenta el caso de un varón de 64 años que fue internado por delirium asociado a ictericia con patrón de colestasis en el hepatograma, y una masa en el pulmón derecho en el contexto de pérdida de peso y síndrome constitucional de 8 meses de evolución. Se realizó punción de la masa pulmonar cuyo cultivo desarrolló colonias blanquecinas identificadas como *Nocardia cyriacigeorgica* por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS). Se llegó al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) por presentar 8 de los criterios de acuerdo con el grupo SLICC 2012 y 24 puntos de acuerdo a los criterios EULAR/ACR 2019.

La biopsia hepática mostró leve y variable infiltrado inflamatorio mixto en espacios porta, con ausencia de hepatitis de interfase y presencia de reacción ductular periférica. Se interpretaron estos hallazgos como vinculados a hepatopatía por LES.

El delirium fue interpretado como afectación neurológica por LES en base al descarte de otras enfermedades.

Recibió tratamiento antibiótico y tras constatarse reducción del tamaño de la masa pulmonar se administraron pulsos de ciclofosfamida intravenosa. Evolucionó favorablemente, con normalización del hepatograma y el estado de conciencia, y recuperación del peso en forma progresiva. Al año se lo encontró en buen estado de salud.

Justifica el reporte del caso la rara forma de presentación del LES de comienzo tardío, así como la nocardiosis

pulmonar concomitante sin tratamiento inmunosupresor previo.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, delirium, colestasis, nocardiosis pulmonar

Abstract

Cholestasis, delirium and pulmonary nocardiosis in a man with systemic lupus erythematosus of late onset

A case is presented of a 64-year-old male patient who was admitted because of delirium, jaundice, a pattern of cholestasis in the liver profile and a right lung mass in the context of a constitutional syndrome and weight loss in the last eight months. The lung mass was punctured and the culture of the obtained material developed white colonies, identified by mass spectrometry (MALDI-TOF) as *Nocardia cyriacigeorgica*. Regarding the clinical diagnosis, it was considered as systemic lupus erythematosus (SLE), on the basis of fulfilling 8 criteria according to SLICC 2012 group, and 24 points according to EULAR/ACR 2019.

The liver biopsy showed a mixed cellular infiltrate in portal spaces, with absence of interphase hepatitis and presence of peripheral ductular reaction. These findings were interpreted as liver compromise related to SLE.

Delirium was also considered as a neurological manifestation related to SLE on the basis of ruling out other causes.

After being treated with antibiotics and documenting a reduction in the size of the lung mass he received cyclophosphamide in intravenous pulses, achieving normalization of his liver profile and his state of consciousness, and a progressively weight recovering. A year after he was in good health.

The report of this case is justified because of the rare presenting form of late onset SLE, as well as the concomitant pulmonary nocardiosis in the absence of previous immunosuppressant treatment.

Key words: systemic lupus erythematosus, delirium, cholestasis, pulmonary nocardiosis

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad que afecta a hombres en forma infrecuente, siendo la relación mujeres a hombres de 10 a 1. Sin embargo, cuando la presentación es tardía, es decir después de los 50 años, esta relación pasa a ser 5 a 1, y el cuadro clínico puede diferir en sus manifestaciones^{1,2}.

El compromiso hepático, definido por alteraciones del hepatograma es observable en algún momento de la evolución, en un porcentaje variable de pacientes que va del 25 al 50%, pudiendo obedecer a diferentes causas, entre ellas el lupus mismo³.

El delirium es una de las manifestaciones del compromiso neuropsiquiátrico, usualmente considerado como una expresión de gravedad.

La nocardiosis, por otra parte, es una enfermedad infecciosa producida por un actinomiceto aeróbico, que puede involucrar diversos parénquimas, aunque típicamente predominen los compromisos de pulmón y sistema nervioso central. Clásicamente afecta a pacientes con depresión de la inmunidad celular⁴.

El caso aquí presentado reúne características que raramente coexisten como forma de inicio.

Caso clínico

Paciente de 64 años internado por cuadro de 8 meses de evolución caracterizado por astenia, anorexia, ictericia, pérdida de 30 kg de peso y una masa en el pulmón derecho en la radiografía de tórax, de reciente detección. En los últimos días agregó desorientación y apatía.

Se efectuó tomografía computarizada (TC) de tórax (Fig. 1) que mostró una masa de 30x25 mm en segmento lateral del lóbulo medio, homogénea, con una pequeña

Figura 1 | Imagen tomográfica correspondiente a la masa pulmonar derecha por nocardiosis

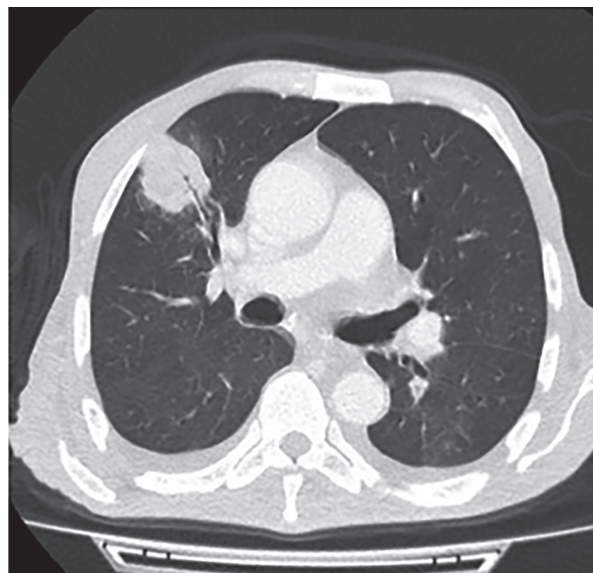


imagen hipodensa en su interior, además de derrame pleural bilateral.

En el laboratorio de ingreso se objetivó alteración del hepatograma (bilirrubina total: 6.5 mg/dL bilirrubina directa: 6.3 mg/dL, transaminasa glutámico-oxalacética: 174 UI/L, transaminasa glutámico-pirúvica: 41 UI/L, fosfatasa alcalina: 604 UI/L, tricitopenia (hematocrito: 28 hemoglobina: 9.3 g/dL, recuento de glóbulos blancos: 3200/mm³. Neutrófilos: 89.6%, linfocitos: 6.6%, eosinófilos: 0%, monocitos: 3,8%, basófilos: 0%, recuento de plaquetas: 100 000/mm³), hipoalbuminemia (1.8 g/dL), hiponatremia moderada (127 mEq/L) e hipergammaglobulinemia (2.21 g/dL) siendo el resto de las determinaciones del laboratorio básico normales. El dosaje de amonio sérico fue normal. Las pruebas serológicas para hepatitis A, B y C, la VDRL y el test de HIV fueron negativos. La prueba de detección de anticuerpos antinucleares (ANA/FAN) fue positiva con un título de 1/1280 y patrón nuclear homogéneo (AC-1). Resultaron positivos las pruebas para los siguientes autoanticuerpos: antiADN doble cadena, anti-péptido cíclico citrulinado, anti antígeno ribosomal P y anti C1q, y negativas las pruebas para anti-músculo liso (AML), anti LKM, anticuerpos antimitocondriales, anti-mieloperoxidasa, anti-proteinasa 3, anti-Sm, anti La, anti-Ro, anti RNP y factor reumatoideo. La prueba de Coombs directa fue positiva.

Los valores de las fracciones C3 y C4 de complemento se hallaron disminuidas C3: 28 g/dL (valor normal: 90-180 g/dl), C4: 5 g/dL (valor normal: 10-40 g/dl).

Por la tricitemia se realizó biopsia de médula ósea que informó conservación de las 3 series, aunque algo disminuida para la edad. Serie eritroide con disminución de la hemoglobinización. Serie mieloide con algunos elementos con asincronismo madurativo.

Estos hallazgos fueron interpretados como cambios reactivos.

Se realizaron ecografía abdominal y eco Doppler espleno-portal, hallándose ascitis leve sin lesiones focales hepáticas ni signos de hipertensión portal.

Se solicitó resonancia magnética nuclear de encéfalo con gadolinio, que evidenció leve atrofia cortical con predominio frontal, sin otros hallazgos relevantes.

Se realizó punción guiada de la masa pulmonar bajo TC. La muestra fue enviada a anatomía patológica, evidenciando en la microscopía un predominio de neutrófilos, sin hallarse células neoplásicas. Las tinciones con PAS, Ziehl-Neelsen y Grocott fueron negativas. En el laboratorio de bacteriología, la muestra obtenida por punción de la masa pulmonar se procesó siguiendo el manual de procedimientos. A los 6 días de incubación se observó desarrollo en los medios líquidos. Con la coloración de Gram del medio líquido se observaron bacilos Gram positivos ramificados por lo que se realizó coloración de Kinyoun del medio líquido y el resultado fue positivo. A las 48h del subcultivo del medio líquido en los medios de cultivo sólidos, se observó crecimiento de colonias blancuecinas. La identificación se llevó a cabo por pruebas convencionales⁴ y por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS), correspondiendo a *Nocardia cyriacigeorgica* (score de identificación 1.97).

Se realizó toracocentesis, obteniéndose líquido con características de exudado no complicado. Células: 350/mm³ (polimorfonucleares 19%, linfocitos 60%, monocitos 21%, con presencia de células mesoteliales reactivas). El cultivo del líquido pleural fue negativo.

La biopsia hepática (Fig. 2) mostró leve y variable infiltrado inflamatorio mixto en espacios porta, con ausencia de hepatitis de interfase y presencia de reacción ductular periférica resaltada por la técnica inmunohistoquímica citoqueratina 7. A nivel acinar se observó bilirrubinostasis. No se observaron focos necrótico-inflamatorios. Se objetivó fibrosis leve perivenular y periportal.

Se realizó punción lumbar, obteniéndose líquido cefalorraquídeo (LCR) con las siguientes características: aspecto de cristal de roca, proteinorraquia: 69.8 mg/dL (valor normal: 20-40 mg/dL), glucorraquia: 35 mg/dL (glu-

cemia: 86 mg/dL) y clorurorraquia: 115mEq/L (valor normal: 114 a 118 mEq/L). Cultivo para gérmenes comunes, bacilos ácido-alcohol resistentes, hongos y *Nocardia* negativos. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para herpes virus negativa.

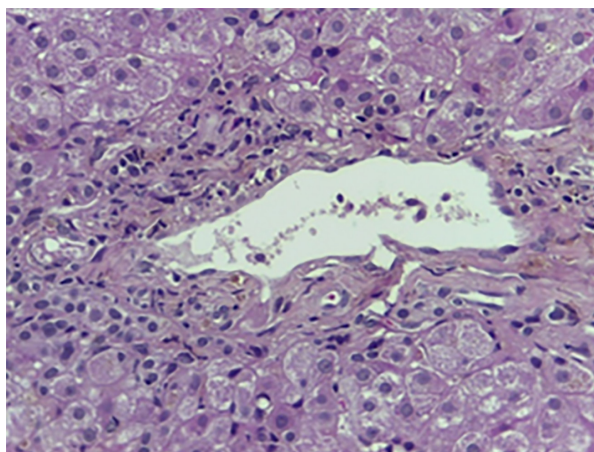
El paciente cumplió con 8 criterios de LES de acuerdo con los criterios del grupo SLICC 2012 (ANA positivo con título mayor a 1/80, leucopenia, trombocitopenia, delirium, derrame pleural, hipocomplementemia, anticuerpos anti-ADN positivos y prueba de Coombs directa positiva en ausencia de anemia) y 24 puntos de acuerdo a los criterios EULAR/ACR 2019 (criterio de entrada ANA positivo, más criterios aditivos: leucopenia: 3 puntos, trombocitopenia: 4 puntos, delirium: 2 puntos, derrame pleural: 5 puntos, disminución de C3 y C4: 4 puntos y anti-ADNdc: 6 puntos⁵).

Recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona - trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) durante 1 mes, rotándose luego a la vía oral con minociclina-TMS. Como tratamiento inmunodepresor inició meprednisona 40 mg/día e hidroxicloroquina 200 mg/día con lo cual normalizó el hepatograma.

Luego de observarse reducción del tamaño de la masa pulmonar en la TC, y ante el diagnóstico de compromiso neuropsiquiátrico por lupus, se iniciaron pulsos de ciclofosfamida lográndose franca mejoría de conciencia.

Tras 2 meses de internación, fue dado de alta para seguimiento ambulatorio todavía con soporte nutricional enteral por el bajo peso. Al año de ser externado, había recuperado peso, se encontraba lúcido, y en buen estado de salud.

Figura 2 | Preparado de biopsia hepática, mostrando espacio porta con infiltrado inflamatorio mixto sin hepatitis de interfase



El paciente autorizó la publicación del caso en forma anónima.

Discusión

El LES de inicio tardío tiene algunas características distintivas, entre ellas una menor incidencia de *rash* malar, fotosensibilidad, artritis y nefropatía, lo cual explica que muchas veces se demore el diagnóstico^{1,2}, tal como ocurrió en nuestro paciente.

La inmunodepresión propia del LES es multicausal, y predispone al desarrollo de infecciones⁶. En este caso se destaca la linfopenia extrema (<500 linfocitos), que puede verse en 10% de los casos de LES, y es mediada por distintos mecanismos, tales como autoanticuerpos anti CD8, apoptosis descontrolada, y citólisis mediada por complemento entre otros⁷.

La linfopenia de células T CD4+ en el LES puede aumentar el riesgo de infecciones graves⁸. La asociación de nocardiosis con linfopenia ya ha sido descrita en series de pacientes con enfermedades autoinmunes⁹. Sin embargo, no hemos encontrado otros casos en pacientes con LES sin tratamiento inmunosupresor¹⁰.

El compromiso hepático fue atribuido al LES, por el descarte de causas alternativas. En este caso se descartaron hepatitis virales, enfermedades inmunológicas como la colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune, causas tóxico-medicamentosas y causas infiltrativas como la esteatohepatitis.

La negatividad de los anticuerpos AML y anti-LKM, y las características de la biopsia mostrando un infiltrado mixto sin predominio plasmocitario, y ausencia de hepatitis de interfase y de inflamación lobular fueron elementos que abonaron en contra de hepatitis autoinmune¹¹.

La histopatología de los pacientes con hepatopatía secundaria a lupus, llamada por algunos

hepatitis lúpica, presenta un aspecto morfológico amplio e inespecífico. En series de estos pacientes se han descrito algunos casos con histologías similares al nuestro, es decir infiltrado inflamatorio portal mixto y signos de colestasis. Asimismo, algunos pacientes presentaban ictericia y patrón de colestasis en el hepatograma^{12,13}.

Se ha sugerido que la hepatopatía lúpica podría ser expresión de actividad de la enfermedad¹³.

En la clásica serie de Runyon y col., se observó colestasis con cilindros canaliculares de bilis asociados a cirrosis en 3 de 43 pacientes con criterios de enfermedad hepática asociada a LES¹⁴. Sin embargo, la enfermedad colestática grave asociada a LES no ha podido replicarse en otras series³.

El delirium fue atribuido a compromiso neuropsiquiátrico por LES. Este diagnóstico también requiere del descarte de otras causas, entre ellas infecciosas, estructurales, metabólicas y tóxico-medicamentosas, tal como ocurrió en este caso. La hiperproteorraquia e hipoglucorraquia leves son características que pueden hallarse en estos pacientes¹⁵. La respuesta favorable a las drogas inmunosupresoras confirmó la hipótesis diagnóstica.

Es destacable que la metodología de MALDI-TOF MS permitió identificar rápidamente la *Nocardia*, evitando la dificultad ofrecida por los métodos convencionales⁴.

Finalmente merece considerarse la asociación de colestasis con compromiso neuropsiquiátrico por lupus como diagnóstico diferencial en pacientes con ictericia y delirium, y de igual modo la posibilidad de nocardiosis ante una masa pulmonar.

Conflicto de intereses: Ninguno por declarar

Bibliografía

- 1 Riveros Frutos A, Holgado S, Sanvisens Bergé A, et al. Late-onset versus early-onset systemic lupus: characteristics and outcome in a national multi-centre register (RELESSER). *Rheumatology* 2021; 60: 1793-803.
- 2 Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus* 2015; 24: 788-95.
- 3 Bessone F, Poles N, Roma MG. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World J Hepat* 2014; 6: 394-409.
- 4 Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 259-82.
- 5 Aringer M, Petri M. New Classification Criteria for SLE. *Curr Opin Rheumatol* 2020; 32: 590-6.
- 6 Singh BK, Singh S. Systemic lupus erythematosus and infections. *Reumatismo* 2020; 72: 154-69.
- 7 Martin M, Guffroy A, Argemi X, et al. Systemic lupus erythematosus and lymphopenia: Clinical and pathophysiological features. *La Revue de Médecine Interne* 2017; 38:603-13.
- 8 Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez K, et al. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *QJM* 2013; 106: 451-7.
- 9 Li S, Song Xy, Zhao Y, et al. Clinical analysis of pulmonary nocardiosis in patients with autoimmune disease. *Medicine* 2015; 94: e1561.
- 10 Mok CC, Yuen KY, Lau CS. Nocardiosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheumat* 1997; 26: 675-83.
- 11 Geller SA. Autoimmune hepatitis: Histopathology. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2014; 3: 19-23.
- 12 Grover S, Ratogi A, Singh J, et al. Spectrum of histomorphologic findings in liver in patients with SLE: A review. *Hepat Res Treat* 2014; 2014: 562979.
- 13 Zheng RH, Wang JH, Wang SB, et al. Clinical and immunopathological features of lupus hepatitis. *Chin Med* 2013; 126: 260-6.
- 14 Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980; 69: 187-94.
- 15 Gibson T, Myers AR. Nervous system involvement in systemic lupus. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 398-406.