

Manifestaciones gastrointestinales en Lupus Eritematoso Sistémico: un espectro diferente

Gastrointestinal manifestations in Lupus Erythematosus Systemic: a different spectrum

Autores: Dra. Ana Karina Coronado ¹
Dra. Analissa Sánchez ²
Dra. Dorothee Stichweh ³
Dr. Florencio McCarthy ⁴
Dr. Moisés Espino ⁵

Recibido para publicación: 4 marzo 2019
Aceptado para publicación: 20 marzo 2019

Resumen

Presentamos el caso de escolar femenina, que debuta con colecistitis y pancreatitis aguda como manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico. Consulta por fiebre de origen por determinar e hiporexia. Por la persistencia de la fiebre, pérdida de peso y manifestaciones sistémicas se sospecha de una Enfermedad Autoinmune, confirmando el diagnóstico de LES con ANA y antiDNA positivos.

Palabras clave: Pancreatitis aguda, pancreatitis autoinmune, hepatitis lúpica, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica

Abstract:

We present the case of a school-aged female, who presents with acute cholecystitis and acute pancreatitis as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. She consults with fever of unknown origin and hyporexia. Due to persistent fever, weight loss and systemic manifestations, Autoimmune Disease is suspected, confirming the diagnosis of SLE with positive ANA and anti-DNA with which the diagnosis of SLE was made.

Keywords: Acute pancreatitis, autoimmune pancreatitis, lupus hepatitis, lupus erythematosus systemic, lupus nephritis

Conflicto de Interés: No existe ningún conflicto de interés.

¹ Pediatra. Residente de Gastroenterología. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá. Correo electrónico: karina_coronado@hotmail.com
² Pediatra Gastroenteróloga. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá.
³ Pediatra Reumatóloga. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá.
⁴ Pediatra Nefrólogo. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá.
⁵ Patólogo, Jefe de Servicio de Patología. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un síndrome inmunomediado en el cual la respuesta inmune es contra antígenos no específicos del organismo, afectando a prácticamente a todos los órganos de la cavidad abdominal.¹

Afecta predominantemente el sexo femenino entre los 20 y 40 años. Sin embargo, en el 10% al 15% de los pacientes, el diagnóstico se establece por primera vez durante la infancia. En estos pacientes con LES de inicio en la edad pediátrica, se ha reportado que los síntomas iniciales son más graves que en los adultos, en el que casi todos los órganos pueden estar involucrados con una amplia gama de manifestaciones clínicas.²

La manifestación gastrointestinal suele ser leve, pero la afectación de la vesícula biliar es un evento poco común. La colecistitis aguda (CA) y pancreatitis son complicaciones muy raras del LES y es aún más rara como presentación inicial. Se han reportado varios casos de CA como complicación del LES, sin embargo, son pocos los casos en donde se presenta como manifestación inicial.^{3,4}

Durante el curso de las enfermedades autoinmunes sistémicas, uno de los órganos que puede afectarse es el hígado. Debido a esto es de vital importancia para el clínico estar atento al desarrollo de estas manifestaciones y tratar de realizar el diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta que muchas de las enfermedades autoinmunes pueden tener manifestaciones hepáticas, a pesar de no estar incluidas dentro de los criterios diagnósticos para LES. Presentamos este caso para mostrar la importancia de la sospecha diagnóstica precoz debido a la excelente respuesta al tratamiento adecuado.

Caso clínico

Femenina de 10 años, sin antecedentes patológicos previos, ingresa con antecedente de un mes de evolución de fiebre sin predominio de horario, asociado a pérdida de peso, hiporexia y debilidad generalizada. Inicialmente tratada con acetaminofén sin mejoría, por lo cual es referida.

Evaluada por el servicio de Gastroenterología 1 semana posterior a su ingreso por síntomas de disfagia y pobre tolerancia a sólidos y alteración de pruebas de función hepática (tabla 1) asociado a fiebre origen por determinar (Temperatura >38.3°C), intermitente. No hay historia de pérdidas gastrointestinales (niega vómitos y diarrea). A la valoración inicial, paciente bajo peso severo, decaída, con tinte icterico de tegumentos y escleras. Áreas de alopecia frontal, con dermatitis seborreica en cuero cabelludo. Datos de gingivostomatitis a nivel de encías, sin úlceras orales. Abdomen blando, depresible, no distendido, no visceromegalia.



Fig 1: A: tinte icterico en escleras B: Área de alopecia difusa frontal y dermatitis seborreica de cuero cabelludo C: áreas de descamación peribucal.

Con estos hallazgos se comenzó abordaje de paciente con fiebre origen por determinar y hepatitis asociados con pérdida de peso. Inicialmente dentro de los paraclínicos llamó la atención tendencia a leucopenia, elevación de enzimas hepáticas con predominio de la TOA, elevación de GGT. Ultrasonido abdominal realizado al ingreso reportaba hepatomegalia leve difusa.

Por evidencia bioquímica de enfermedad biliar (elevación de GGT, fosfatasa alcalina, alteración de enzimas hepáticas), se realizó colangiorensonancia descartándose colangitis esclerosante, se reporta engrosamiento de pared vesicular, colecistitis. Figura 2. Se cubrió con ceftriaxona.



Fig 2. Colangiorensonancia: Engrosamiento de pared de vesícula biliar.

Se realiza control ultrasonográfico por hallazgos de colecistitis reportados en colangiorensonancia, en la cual se reporta hepatoesplenomegalia, ascitis moderada, colecistitis aguda, cabeza de páncreas prominente e hipocoica.

Dentro del abordaje por síntoma de disfagia fue solicitada serie esofagogastroduodenal la cual se reportó sin hallazgos patológicos. Dos semanas posteriores a su ingreso, por hallazgos previos se realizó control de enzimas hepáticas evidenciándose datos de colestasis, con niveles de lipasa y amilasa elevados.

Cursó con datos de anemia hemolítica, reticulocitosis y Coombs positivo, con neutrófilos vacuolados, policromatofilia moderada, anisocitosis marcada, poiquilocitosis moderada, dianocitos, esquizocitos, eliptocitos, queratocitos y punteado basófilo. Alteración de perfil de coagulación, con prolongación de INR. Electroforesis de Hemoglobina "AA". (tabla 1).

con prednisona a 1mg/kg/día con lo cual cedió la fiebre (curva térmica, gráfico 1), presentando mejoría progresiva de estado general, descenso de enzimas hepáticas. Se confirma diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico juvenil con pancreatitis y colecistitis asociadas.

Tabla 1. Evolución de pruebas de laboratorio desde su ingreso hasta inicio de terapia con corticoides.

Laboratorios	Ingreso	2ª semana (23/7/18)	3ª semana	4ª Semana (post pulso de esteroides)	Luego de inicio de ciclofosfamida
TOA	1286	1021 U/L	1288	807 U/L	70 U/L
TGP	625	154 U/L	144	104 U/L	130 U/L
GGT	467	231 U/L			
FA		195 U/L			
Bilirrubina total	2.51	10.83 mg/dl	13.55 mg/dl		
B. Directa	1.88	8.38 mg/dl	10.24 mg/dl		
B. Indirecta	0.63	2.45 mg/dl	3.31 mg/dl		
Albúmina	3.5			3.1 g/dl	
Triglicéridos			792 mg/dl	1015 mg/dl	
Amilasa		224 U/L		207	
Lipasa		2,876 U/L	1752 U/L		257 U/L
CPK			138 U/L	64	
Leucocitos	3,900	2,400	1,900	4,600	12,400
Hemoglobina	11.9	8.9	9.4	9.9	10.3
Plaquetas	141,000	345,000	257,000	423,000	322,000
Neutrófilos	79%	68%	62%	62.9%	83%
RETIS	0.1%	6.2%	4.2%		3%
VES		35		51	
TP/TPT/INR	15.3/33.5/1.14		2.8/38.6/2.52	11.1/23/0.89	

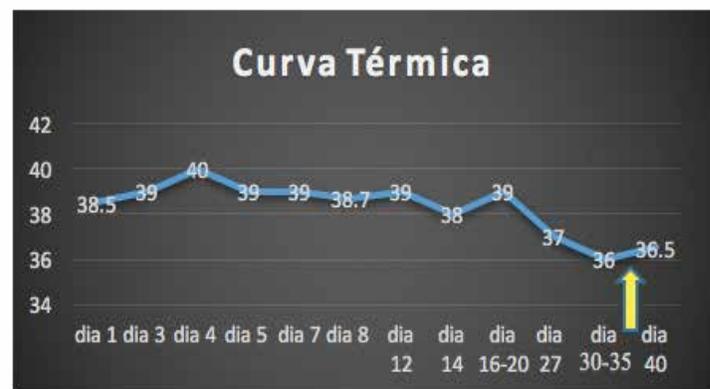
Fuente: Registros Médicos. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel.

Paciente con compromiso sistémico, a nivel gastrointestinal clínicamente con ictericia, datos bioquímicos de colestasis, radiológicamente con colecistitis y pancreatitis leve. A nivel hematológico con anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia. Hipocomplementemia. Debilidad generalizada y con deterioro clínico.

A pesar de cobertura antibiótica con persistencia de picos febriles intermitentes, lo que nos hace sospechar de enfermedad autoinmune de base. Recibimos resultado de ANA positivo 1:320, con este resultado se solicitó niveles de antidsDNA resultando positivo.

Se buscó compromiso a nivel renal, encontrando proteinuria en rango nefrótico (relación proteína/creatinina en orina al azar en 3). Anticuerpo anti músculo liso, antimitocondrial, parietales gástricos negativo. Evaluaciones por cardiología y oftalmología, sin hallazgos patológicos.

A los 27 días intrahospitalarios se comenzó con pulsos con corticoide, metilprednisona a 30 mg/kg día en 3 dosis y continuó



Gráf.1 Curva térmica. Se observa descenso de picos febriles desde inicio de pulso con corticoides intravenosos.

Biopsia renal reportó: Nefritis lúpica clase IV. Glomerulonefritis proliferativa mensangial global endocapilar difusa (más del 50% de los glomérulos con proliferación extracapilar en 2/30 glomérulos) figura 3. Con este hallazgo se agrega al manejo terapia inmunosupresora con ciclofosfamida intravenosa.

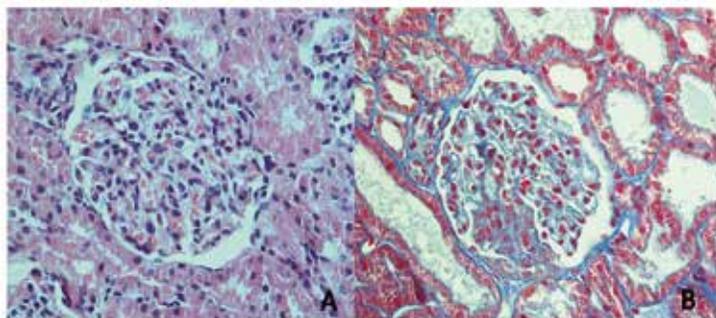


Fig.3 Nefritis lúpica clase IV. Glomerulonefritis proliferativa mensangial global endocapilar difusa. A. Tinción de Hematoxilina Eosina x400 B. Tinción de Masson x400.

Discusión

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica que afecta al 10-15% de los niños y adolescentes. En estos pacientes de inicio en la infancia, los síntomas iniciales son generalmente más graves, con nefritis más agresiva, afectación neurológica y hematológica. La incidencia de afectación abdominal varía del 8% al 40% de los pacientes con LES de inicio adulto, pero ha sido considerado previamente solo en dos series pediátricas.^{5,6,7} Esta entidad es conocida como la gran imitadora, ya que la enfermedad comparte características con muchas otras enfermedades autoinmunes y, especialmente cuando la erupción malar clásica está ausente como en nuestro caso, diagnosticarla puede ser un desafío. Los pacientes que son diagnosticados con LES deben cumplir con 4 o más de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para LES (Tabla 2)⁵.

Tabla 2. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología para LES.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LES	
1. ERITEMA MALAR	Eritema fijo, plano o elevado, localizado sobre las eminencias nasales, con tendencia a respetar el surco nasogeniano.
2. ERITEMA DISCOIDE	Lesiones cutáneas eritematosas en parches y elevadas, con hiperqueratosis y taponamiento folicular. En lesiones antiguas se puede observar cicatrices atróficas.
3. FOTOSENSIBILIDAD	Eritema secundario a una reacción inusual a la exposición a la luz solar, por historia del paciente u observación del médico.
4. ULCERAS ORALES	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente con poco dolor, observada por el clínico.
5. ARTRITIS	Artritis no erosiva que compromete dos o más articulaciones periféricas, caracterizadas por edema y dolor.
6. SEROSITIS	(a) Pleuritis- historia de dolor tipo pleurítico, o auscultación del frote pleural por parte del médico, o evidencia de derrame pleural, ó (b) Pericarditis- documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericardial.
7. TRASTORNO RENAL	(a) Proteinuria > 0.5 gramos / día o > de 3+ si no se cuantifica ó (b) Cilindros celulares- pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. TRASTORNO NEUROLÓGICO	(a) Convulsiones- en ausencia de fármacos o causas metabólicas (ejemplos: uremia, cetoacidosis o trastornos de electrolitos) que expliquen la patología, ó (b) Psicosis- en ausencia de fármacos o causas metabólicas (ejemplos: uremia, cetoacidosis o trastornos de electrolitos) que expliquen la patología.
9. TRASTORNO HEMATOLÓGICO	(a) Anemia hemolítica- con reticulocitosis, ó (b) Leucopenia: menos de 4000/mm3 totales en dos o más ocasiones, ó (c) Linfopenia: menos de 1500 /mm3 en dos o más ocasiones, ó (d) Trombocitopenia: menos de 100.000/mm3 en ausencia de fármacos que expliquen el cuadro.
10. TRASTORNO INMUNITARIO	(a) Anti-DNA- anticuerpos contra el DNA nativo, ó (b) Anti-Sm- presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm, ó (c) Anticuerpos antifosfolípidos basados en (1) una concentración anormal en el suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG ó IgM, (2) un resultado positivo para la determinación de anticoagulante lipico usando una prueba estándar ó (3) una prueba falsa positiva para sílisis al menos durante 6 meses y confirmada por pruebas de inmovilización del <i>Treponema pallidum</i> o pruebas de anticuerpos contra <i>Treponema</i> por fluorescencia.
11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)	Un título anormal de anticuerpos antinucleares determinados por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento en ausencia de fármacos conocidos como asociados al síndrome de lupus inducido por medicamentos.

Traducido de: Kirby JM, et al. Abdominal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum of Imaging Findings. Canadian Association of Radiologists Journal 60 (2009) 121e132

El hígado no es considerado un órgano blanco dentro del componente sistémico del LES a pesar que su compromiso ha sido bien documentado en las últimas décadas. Las alteraciones del perfil hepático por lo general son leves (< 2 veces el límite superior de lo normal y estas son, principalmente, elevaciones de aminotransferasas y fosfatasa alcalina como ocurrió en el caso que presentamos.⁸

Las pruebas de función hepática pueden ser anormales en hasta el 50% de los pacientes con LES en algún momento de la evolución de la enfermedad y es importante determinar si esta alteración es atribuible al LES una vez excluidas otras causas como: condiciones asociadas de hepatotoxicidad (normalización de pruebas con la suspensión de medicamentos potencialmente tóxicos), esteatosis hepática inducida por fármacos, hepatitis virales (VHA, VHB, VHC, VHE, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana), hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria.⁹

La hepatitis lúpica es una manifestación distinta que se presenta entre 6,1 a 24,5% de los pacientes con lupus. Su presentación clínica es usualmente asintomática con un curso subclínico, que muestra una fluctuación paralela a la actividad del LES y en ocasiones simula una hepatitis viral aguda, siendo una entidad relativamente benigna sin progresión a enfermedad hepática terminal.

Los criterios actuales para el diagnóstico de hepatitis lúpica incluyen:

- Patología hepática consistente con hepatitis crónica activa.
- Ausencia de hepatitis viral.
- ANA positivos.

Otras manifestaciones descritas son: fiebre, artralgias, malestar, pérdida del apetito e ictericia, como característica particular muchos signos típicos del LES (ej: brotes, compromiso orgánico) están típicamente ausentes.⁸ Diferenciar la hepatitis asociada al lupus y la HAI es un reto diagnóstico debido a que pueden tener características clínicas y serológicas que se superponen, la histología nos permite distinguir entre estas dos entidades, ya que la inflamación periportal y necrosis segmentaria con densos infiltrados linfoides son característicos de la HAI. Mientras que la inflamación leve lobular sin necrosis segmentaria predomina en el LES. Durante los brotes de actividad lúpica el dolor abdominal se presenta entre 10% y 40%; principalmente por fenómenos vasculíticos, y sus complicaciones: isquemia intestinal, necrosis intestinal, perforación ileal o colónica, pancreatitis necrotizante y en ocasiones, la colecistitis acalculosa¹⁰.

Otras causas de dolor abdominal en niños con LES, incluyen fenómenos trombóticos a nivel mesentérico y hepático principalmente⁵. En este caso se sospechó inicialmente colangitis esclerosante por evidencia bioquímica de enfermedad biliar (elevación de GGT, fosfatasa alcalina, alteración de enzimas hepáticas), reportándose dentro de los hallazgos colangiográficos solo engrosamiento de pared vesicular, colecistitis.

La pancreatitis es una manifestación inicial poco común de LES y ocurre en aproximadamente el 5% de pacientes, a menudo secundarios a vasculitis. A diferencia de la enteritis lúpica, la pancreatitis lúpica, incluso en pacientes bajo terapia con esteroides, generalmente es sintomática y casi siempre se presenta de forma aguda, generalmente con un brote que participan múltiples órganos.¹ En este caso la paciente presentaba alteraciones bioquímicas de enzimas pancreáticas y clínicamente pobre tolerancia a vía oral y vómitos posprandiales asociado a ictericia generalizada.

Las manifestaciones hematológicas presentes en este caso (anemia hemolítica, leucopenia y neutropenia) concuerdan con la literatura. Las citopenias son comunes en más del 50% de pacientes, presentando una disminución en al menos una línea celular. La leucopenia leve (recuento de glóbulos blancos 3,000 - 4 000 / mm³) es la manifestación hematológica más común, y generalmente se debe a linfopenia (<1500 células / mm³) y con menor frecuencia neutropenia. Mientras que la linfopenia persistente puede ser una característica de enfermedad activa, la neutropenia es más frecuentemente un resultado del tratamiento (por ejemplo, durante el tratamiento con ciclofosfamida). La anemia puede tomar cualquier forma: anemia crónica, normocítica, normocrómica; anemia por deficiencia de hierro o anemia hemolítica con Coombs positivo.⁴

Las complicaciones digestivas del lupus se han asociado con la presencia de anticuerpo anti fosfolípido que favorece una microangiopatía trombótica. Se recomienda en estos casos completar los estudios para el diagnóstico de síndrome antifosfolípidos y ofrecer un manejo adecuado con anticoagulación si son positivos. A pesar de que inicialmente esta paciente mostraba manifestaciones mínimas renales (trazas de albúmina en orina, con proteinuria progresiva), presenta compromiso importante, con lesiones de nefritis clase IV (proliferación difusa) descritas como las más frecuentes y severas en LES.

Los pacientes con estas lesiones proliferativas tienen mayor riesgo de enfermedad renal terminal, y por lo tanto deben ser tratados con agresiva inmunosupresión con el fin de evitar este resultado. Consideramos de importancia que el clínico analice la heterogenicidad de las manifestaciones en LES pediátrico ya que el diagnóstico adecuado y temprano es básico para evitar complicaciones mayores.

Referencias

1. Kirby JM, Jhaveri KS, Maizlin ZV, Midia M, Haider E, Khalili K. Abdominal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum of Imaging Findings. *Can Assoc Radiol J*. 2009; 60 (3) :121-132.
2. Bader-Meunier B, Amengaud JB, Haddad E et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146(5):648-53.
3. De Rovetto C, Ortiz, A, Zarama R, Bravo, L. Acalculous cholecystitis: complication of pediatric systemic lupus erythematosus.. *Colombia Médica*, North America, 38, Nov. 2009. Available at: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/483/1015>>.
4. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012 April ; 59(2): 345–364. doi:10.1016/j.pcl.2012.03.007
5. Richer O, Ulinski T, Lemelle I et al. Abdominal manifestations in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb; 66(2): 174–178.
6. Bader Meunier B, Armengaud JB, Haddad E et al. Initial presentation of childhood onset systemic lupus erythematosus (SLE): a french multicenter study. *J Pediatr* 2005;146(5): 648–653.
7. Le Thi Huong D, Weschler B, Piette JP. Clinical manifestations and outcome of childhood systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 50 cases. *Eur J Intern Med* 1993;415–22.
8. Betancur JF, Jimenez DF, Bonilla-Abadía F, Tobón GJ. Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev colombreumatol*. 2015;22(1):47–58.
9. Stichweh DS. Abordaje diagnóstico del paciente pediátrico con sospecha de una enfermedad reumatológica. *Pediátr Panamá* 2008;37(2):65-69
10. Manuel V, Pedro GM, Cordeiro LB, de Miranda SM. Acute calculous cholecystitis in systemic lupus erythematosus: a rare initial manifestation. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(2):181–184