

Síndrome de Reynolds en Hospital Carlos Andrade Marín, serie de casos y revisión.

¹González Castillo Daniel David, ²Castillo Ortiz Diana Cristina, ³Villacís Vaca Verónica del Pilar, ⁴Villacís Tamayo Rómulo Abad.

¹Médico Internista | UCE,

²Médico residente

³Reumatóloga | Hospital Carlos Andrade Marín,

⁴Jefe Unidad Reumatología | HCAM

Enviado: 12-08-16 | Aceptado: 30-09-16

Resumen

Introducción: El Síndrome de Reynolds es la asociación de esclerosis sistémica (SSC) con cirrosis biliar primaria (CBP). Descrito en 1934 por Milbradt y Reynolds en 1976 describió seis casos.

Caso: Presentamos tres casos de mujeres atendidas en el Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, con patología hepática autoinmune y signos de esclerosis sistémica. El diagnóstico fue confirmado mediante biopsia hepática en dos de ellas y la prueba de fibromax en la restante.

Discusión: Reconocer el Síndrome de Reynolds permite el diagnóstico temprano de cirrosis biliar primaria en pacientes con esclerosis sistémica y sospechar esta entidad en quienes padecen enfermedad hepática colestásica autoinmune que, muchas veces, coexisten en forma silenciosa. El diagnóstico oportuno permite intervenciones terapéuticas precoces que podrían mejorar el pronóstico de esta asociación.

Palabras claves: Síndrome de Reynolds, Esclerosis Sistémica, Cirrosis biliar primaria.

Abstract

Introduction: The Reynolds' syndrome is the combination of systemic sclerosis (SSC) and primary biliary cirrhosis (PBC). It was first described in 1934 by Milbradt. Reynolds in 1976 presented six cases in two of them and fibromax-test in another.

Case report: We present three cases of three women treated in the Rheumatology department at Carlos Andrade Marín hospital who had autoimmune liver disease confirmed by biopsy.

Discussion: Recognizing Reynolds' Syndrome allow us to make earlier diagnosis. This autoimmune cholestatic liver disease often remains silent, so that their identification is a valuable diagnostic tool leading to therapeutic interventions.

Keyword: Reynolds' syndrome, systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis.

Introducción

El Síndrome de Reynolds es la asociación entre Esclerosis sistémica (SSC) y Cirrosis biliar primaria (CBP)^{1,2}. La prevalencia de cirrosis biliar primaria en pacientes con esclerosis sistémica oscila entre el uno y el 2,5%. A su vez, el 8% de pacientes con cirrosis biliar primaria tienen esclerodermia. Este síndrome es más frecuente en mujeres de mediana edad¹. La Cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica crónica, caracterizada por colangitis crónica no supurativa, de origen inmune, que afecta principalmente a los conductos biliares interlobulares y septales. Es el desorden hepático más común en pacientes con esclerosis sistémica³. Esta asociación fue descrita en 1934 por Milbradt y en 1976 Reynolds describió seis casos⁴.

Conocer la existencia del Síndrome de Reynolds en pacientes con Esclerosis sistémica, posibilita el diagnóstico de Cirrosis biliar primaria, que

muchas veces coexiste en forma silenciosa y es subdiagnosticado, brindando una herramienta valiosa para el inicio de intervenciones terapéuticas tempranas que podrían mejorar el pronóstico de los pacientes. (1)

Casos

Caso 1: Paciente femenina 84 años, con antecedentes de osteoporosis y enfermedad diverticular en tratamiento con alendronatos y calcio. Acude a la consulta de Reumatología por disfagia para sólidos, engrosamiento cutáneo, fenómeno de Raynaud, xerostomía y xeroftalmia de varios años de evolución. En el examen físico se observó disminución de la apertura bucal, con aumento de pliegues periorales, telangiectasias en cara, cuello y tórax anterior y posterior, lesiones en sal y pimienta, esclerodactilia, engrosamiento cutáneo distal a carpos, calcinosis (**Gráfico 1**), xerostomía,

xerofthalmia y xerosis, por lo que se le diagnosticó Esclerosis Sistémica y Síndrome de Sjögren secundario. Debido a la presencia de disfagia y con los resultados de los exámenes previos que sugerían colestasis intrahepática (BT: 1,5 BD: 0,7 BI: 0,8 AST: 29 ALT: 24 GGT: 390 FAL: 772), se derivó el caso a Gastroenterología, evidenciando la persistencia de colestasis intrahepática por más de 6 meses y estudio histopatológico compatible con cirrosis biliar primaria.

Perfil inmunológico: ANA: 1/160 patrón granular fino. ACA, SCL70, RNP, SSA, SSB y AMA, todos negativos.

Biopsia: Espacios porta con arquitectura alterada, ensanchados con fibrosis, infiltrado inflamatorio y proliferación de conductos y conductillos biliares que tienden a rodear a los hepatocitos.

A partir del diagnóstico, la paciente inició tratamiento con micofenolato mofetilo 500 mg BID, Cevimelina 30 mg BID y ácido ursodesoxicólico 250 mg TID, con evolución clínica favorable. **Figura 1.**



Figura 1. Esclerodactilia – engrosamiento cutáneo

Caso 2: Paciente femenina 58 años, con antecedentes de hepatitis autoinmune (BT: 1,28 AST: 215 ALT: 191 GGT: 425 FAL: 847) diagnosticada por biopsia en el 2012. En tratamiento con azatioprina 50 mg QD y prednisona 5 mg QD, acude a consulta de Reumatología derivada por Gastroenterología para estudio de coexistencia de enfermedad autoinmune. Al examen físico telangiectasias en cara, cuello y tórax anterior y posterior, lesiones en sal y pimienta, esclerodactilea, engrosamiento cutáneo distal a codos, calcinosis en mano y rodilla izquierda, xerostomía, xerofthalmia y xerosis, donde se establece diagnóstico clínico de Esclerosis Sistémica y Síndrome de Sjogren secundario. Debido a la presencia de disfagia y patrón de colestasis intrahepática, con exámenes de laboratorio: AST: 113; ALT: 161; GGT: 2231 FAL: 1027. Evaluada por gastroenterología, los exámenes evidenciaron persistencia de colestasis intrahepática por más de 6 meses. Por los antecedentes y el alto riesgo de complicaciones no se realizó biopsia, determinando el compromiso de fibrosis hepática mediante el test Fibromax con resultados: F4, A3, N2, H1 en relación a cirrosis hepática con perfil colestásico intrahepático y esclerosis sistémica en relación a cirrosis biliar primaria **Figura 3.**

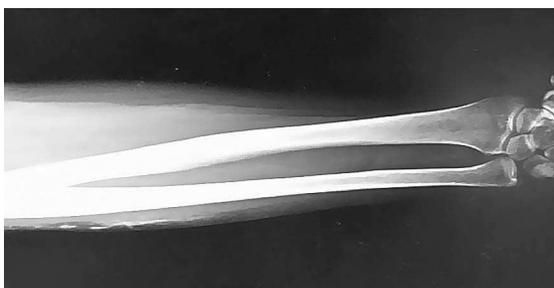


Figura 2. Calcinosis a nivel de tercio proximal de antebrazo distal a carpos y rodillas, xerostomía, xerofthalmia y xerosis, no calcinosis, no lesiones ulcerativas en manos, donde se establece diagnóstico clínico de Esclerosis Sistémica y Síndrome de Sjogren secundario.

Evolución: Durante seguimiento ante persistencia de perfil colestásico intrahepático elevado: Bilirrubina Total: 1.36; Bilirrubina directa: 0.49; Bilirrubina indirecta: 0,87; AST: 68; ALT: 50; GGT: 425; FAL: 412. Una nueva biopsia hepática mostró evidencia de hepatitis de interfase en relación a la asociación de Hepatitis autoinmune y Cirrosis biliar primaria.

Perfil inmunológico: ANA: 1/160 patrón centromérico, ACA: 1/160. SCL70, RNP, SSA, SSB, Ama, AML negativos.

La Colangiorresonancia Magnética Nuclear reveló una vía biliar de 5 mm, sin lesiones ocupantes de espacio ni defectos de llenado.

Biopsia hepática: Disrupción y erosión de la interfase porto-parenquimatosa, hepatocitos con cambios reparativos, focos de necrosis y colestasis, trabéculas dilatadas, venas centrales con algo de fibrosis, citoqueratina e IgG positiva, proliferación de conductos y conductillos biliares que tienden a rodear a los hepatocitos.

Posterior al diagnóstico, la paciente fue tratada con ácido ursodesoxicólico y azatioprina con evolución clínica favorable.

Caso 3: Paciente femenina 50 años, con antecedentes de Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina, anemia ferropénica, Infarto Agudo de Miocardio con colocación de 3 stents. Hepatitis tóxica por uso de estatinas; osteoporosis en tratamiento con alendronatos. Acude a consulta de Reumatología por diagnóstico previo de artritis reumatoidea en tratamiento con prednisona 20 mg diarios y refiere disfagia para sólidos y fenómeno de Raynaud. Al examen físico se observó disminución de apertura bucal, telangiectasias en cara, cuello y tórax anterior y posterior, lesiones en sal y pimienta, esclerodactilea, engrosamiento cutáneo distal a codos, calcinosis en mano y rodilla izquierda, xerostomía, xerofthalmia y xerosis, donde se establece diagnóstico clínico de Esclerosis Sistémica y Síndrome de Sjogren secundario. Debido a la presencia de disfagia y patrón de colestasis intrahepática, con exámenes de laboratorio: AST: 113; ALT: 161; GGT: 2231 FAL: 1027. Evaluada por gastroenterología, los exámenes evidenciaron persistencia de colestasis intrahepática por más de 6 meses. Por los antecedentes y el alto riesgo de complicaciones no se realizó biopsia, determinando el compromiso de fibrosis hepática mediante el test Fibromax con resultados: F4, A3, N2, H1 en relación a cirrosis hepática con perfil colestásico intrahepático y esclerosis sistémica en relación a cirrosis biliar primaria **Figura 3.**

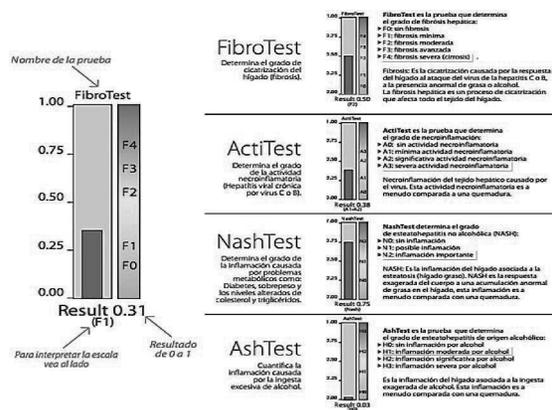


Figura 3. Fibrotest

Perfil inmunológico: ANA: 1/180 patrón centromérico, ACA 1/80; SCL70, RNP, SSA, SSB, AMA AML, todos negativos. La colangiografía resonancia mostró una vía biliar de 9.7 mm, dilatada, sin lesiones ocupantes de espacio.

A partir del diagnóstico, la paciente inició tratamiento con Micofenolato de mofetilo, prednisona, pilocarpina, saliva artificial y ácido ursodesoxicólico, con respuesta adecuada.

Discusión

A pesar de la escasez de informes de casos y estudios a gran escala, la asociación de la cirrosis biliar primaria (CBP) y esclerodermia (SSC) parece ser más que una coincidencia y sugiere que estas dos enfermedades podrían tener una base autoinmune común. Sin embargo, los mecanismos autoinmunes detrás de la asociación CBP-SSC, todavía no se comprenden totalmente. Se ha informado de que este grupo de pacientes, tienen una expansión clonal de células T, CD8 (+), que expresan un receptor de células T en la región variable de la cadena beta, TCRBV3, que puede estar implicado en la patogénesis de la enfermedad^{1,5}.

Factores genéticos, epigenéticos, ambientales e infecciosos parecen ser importantes para la inducción de la patología autoinmune, pero la jerarquía de los eventos y la estrecha interrelación de estos factores no están bien definidas.

La base autoinmune de la asociación de CBP-SSC, fue establecida por primera vez por la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) en aproximadamente el 5% de los pacientes con esclerodermia y anticuerpos anticentromero (ACA) en una cuarta parte de los pacientes con CBP. Los ACA están presentes en 9 - 30% de los pacientes con CBP y en el 22 - 25% de todos los pacientes SSC, casi todos los cuales tienen esclerosis sistémica limitada⁶. En cambio, hasta el 25% de los pacientes con SSC tienen AMA positiva, pero las altas tasas de prevalencia de AMA son probablemente secundarios a sesgos de derivación y a sobreestimar la frecuencia de anticuerpos antimitocondriales en SSC. Otro punto interesante que requiere atención son los estudios que reportan una prevalencia relativamente alta de AMA negativos en pacientes con CBP - esclerodermia

y otras enfermedades autoinmunes. El perfil de autoanticuerpos de los pacientes con CBP-SSC, AMA-negativo, pueden requerir el uso de inmunoensayos altamente sensibles para la detección de AMA. Se ha demostrado que estas determinaciones son capaces de detectar anticuerpos antimitocondriales en muestras de suero de los pacientes SSC caracterizado como AMA negativo por inmunofluorescencia indirecta, como puede ser el caso de otros autoanticuerpos específicos en CBP, tales como ANA específicos para sp100^{1,7}.

Varios HLA asociados han sido descritos en la CBP, DRB1, DQA1, DQB1, DQA2 y en la SSC, HLA-DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301, HLA-DRB1*0804, DQA1*0501, DQB1*0301.

A los pacientes con esclerodermia, sin datos en historia clínica y examen físico, sin síntomas ni signos de colestasis hepática con pruebas hepáticas normales, se les podría solicitar anticuerpos antimitocondriales, de ser negativos el paciente necesitará de seguimiento a largo plazo, en caso de ser positivos se debe realizar chequeos regulares de enzimas hepáticas, ultrasonido y elastografía hepática; y, en caso de anomalía referir al Hepatólogo. Por el contrario en presencia de síntomas y signos de colestasis con pruebas hepáticas anormales se debe solicitar anticuerpos antimitocondriales, ultrasonido y elastografía hepática que de ser positivos sugieren fuertemente cirrosis biliar primaria y la necesidad de referirlos al Hepatólogo^{1,8}.

De forma semejante, a los pacientes con Cirrosis biliar primaria sin datos en la historia clínica y examen físico, sin síntomas ni signos de Esclerodermia, se podría solicitar anticuerpos anticentroméricos, de ser negativos el paciente necesitará de seguimiento a largo plazo, en caso de ser positivos se deben realizar estudios complementarios para descartar esclerosis sistémica, capilaroscopia, ecocardiograma, y en caso de ser positivos referir al Reumatólogo⁹. Por el contrario en presencia de síntomas y signos de esclerodermia se deben completar los estudios inmunológicos, capilaroscopia, ecocardiograma, espirometría, tomografía, para establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica con necesidad de referir al Reumatólogo¹.

En el 60% de los casos el diagnóstico de esclerosis sistémica precede al de cirrosis biliar primaria, el diagnóstico en estos pacientes es más temprano que en los pacientes con CBP sola, con una edad media de 53 años¹⁰.

Los pacientes con SSC-CBP tienen una morbilidad y mortalidad mayores que la población general. Entre las enfermedades relacionadas con causas de mortalidad en pacientes SSC, se describen la fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, y causas cardíacas (principalmente insuficiencia cardíaca y arritmias). Las causas más frecuente no relacionadas con la SSC son las infecciones, neoplasias malignas y causas cardiovasculares¹¹.

En pacientes con CBP, las complicaciones hepáticas son responsables de aproximadamente el 50% de las muertes, mientras que las demás obedecen a problemas cardiovasculares, cerebrovasculares y a tumores malignos. Algunos informes de casos sugieren un pronóstico más favorable de los pacientes con la asociación CBP-SSC que aquellos portadores exclusivamente de CBP. Otros autores se la atribuyen un aumento de la mortalidad debido a la SSC¹.

En todos los pacientes con CBP y bioquímica hepática anormal se debe considerar la terapia específica. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) a la dosis de 13 a 15 mg/kg/día a largo plazo es considerado, en la actualidad, el pilar de la terapia para CBP. En las primeras etapas de la CBP, el UDCA protege a los colangiocitos de los efectos tóxicos de los ácidos biliares¹². En etapas posteriores de la enfermedad, el UDCA estimula la secreción hepatocelular, principalmente por mecanismos transcripcionales. Además estimula la coleresis alcalina ductal e inhibe los ácidos biliares inducidos por la apoptosis de hepatocitos y colangiocitos.

El AUDC ha demostrado que reduce notablemente la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina, γ -glutamil

transpeptidasa, colesterol, y niveles de inmunoglobulina M y mejora las características histológicas en los pacientes con CBP en comparación al tratamiento con placebo¹³.

Conclusión

El Síndrome de Reynolds es una asociación rara, sin embargo al igual que en el resto del mundo, el conocimiento de esta entidad con un adecuado enfoque diagnóstico permite realizar intervenciones terapéuticas tempranas que mejoren la condición clínica de los pacientes, considerando siempre un manejo multidisciplinario.

Referencias

1. Rigamonti C et al. Review Article. Primary Biliary Cirrhosis Associated with Systemic Sclerosis: Diagnostic and Clinical Challenges. Hindawi Publishing Corporation International Journal of Rheumatology. Volume 2011, Article ID 976427, 12 pages doi:10.1155/2011/976427
2. Cabral L et al. Síndrome de Reynolds. CREST asociado a cirrosis biliar primaria. Dermatol Argent 2008; 14(4): 276-280.
3. Sanchez A et al. Cirrosis biliar primaria: Aspectos clínico epidemiológicos en una población uruguaya. Acta Gastroenterol Latinoam 2013; 43(4): 288-293
4. Rebollo N, Vega E, Arenas R. Síndrome de Reynolds: Un caso con cirrosis biliar primaria y esclerodermia. Dermatología CMQ 2007; 5(3):155-157
5. Mayo M et al. "Association of clonally expanded T cells with the syndrome of primary biliary cirrhosis and limited scleroderma," Hepatology 1999, 29(6): 1635-1642.
6. Bernstein R et al. Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis. Ann Rheum Dis 1982; 41: 612-614
7. Dahnrich C et al. New ELISA for Detecting Primary Biliary Cirrhosis-Specific Antimitochondrial Antibodies. Clinical Chemistry 2009; 55(5): 978-985
8. Corpechot C et al. Assessment of Biliary Fibrosis by Transient Elastography in Patients With PBC and PSC. HEPATOLOGY 2006; 43: 1118-1124
9. Fonollosa V et al. "Morphologic capillary changes and manifestations of connective tissue diseases in patients with primary biliary cirrhosis," Lupus 2001; 10(9): 628-631.
10. Rigamonti C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. Gut 2006; 55: 388-394.
11. Tyndal A et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Annals of the Rheumatic Diseases 2010; 69 (10): 1809-1815
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology 2009; 51: 237-267
13. Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: treat early to slow progression. Journal of Hepatology 2003; 39: 112-114