

Sangrado de tubo digestivo alto e hidrotórax hepático como manifestación de síndrome de sobreposición entre lupus eritematoso sistémico y hepatitis autoinmune

Alain Sánchez Rodríguez,* Eduardo Buendía del Villar,*
Francisco Javier Sámano Guerra,** Mary Carmen Amigo Castañeda***

RESUMEN

La presencia simultánea de hepatitis y lupus eritematoso sistémico es poco frecuente; sus etiologías son múltiples: farmacológica, infecciosa, autoinmune, o atribuibles al lupus eritematoso sistémico. Elaboramos el reporte de caso de una mujer de 66 años con antecedente de hepatitis autoinmune tipo 1 que ingresó a hospitalización por un episodio de sangrado de tubo digestivo alto no variceal y derrame pleural derecho masivo. Durante su hospitalización y seguimiento desarrolló manifestaciones clínicas compatibles con lupus eritematoso sistémico activo a nivel del sistema nervioso central, hematológico, serosas, articulares y anticuerpos positivos no atribuibles a la hepatitis autoinmune. La sobreposición de hepatitis autoinmune en pacientes con lupus eritematoso sistémico es rara (2.7%); por ello, su diagnóstico representa un reto. Con frecuencia requiere manejo multidisciplinario, dado que la evolución clínica de ambos padecimientos puede ser independiente.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmune, síndrome de sobreposición.

Nivel de evidencia: IV.

Upper gastrointestinal bleeding and hepatic hydrothorax as an unusual manifestation of an overlap syndrome with systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis

ABSTRACT

Hepatitis in patients with systemic lupus erythematosus is uncommon; most cases are related to drug toxicity, infections and, less frequently, autoimmune or related to systemic lupus erythematosus itself. We report the case of a 66-year-old woman with a previous diagnosis of autoimmune hepatitis admitted for an episode of non-variceal upper gastrointestinal bleeding and right hydrothorax; during her hospital admission, she developed clinical features consistent with systemic lupus erythematosus involving the central nervous system, hematologic, articular, and positive antinuclear antibodies not related to autoimmune hepatitis. The overlap between systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis is rare (2.7%). The diagnosis represents a clinical challenge and often requires a multidisciplinary approach since both conditions may have different clinical courses.

Key words: Systemic lupus erythematosus, autoimmune hepatitis, overlap syndrome.

Level of evidence: IV.

* Médico Residente de Medicina Interna en *The American British Cowdray Medical Center*, IAP. Ciudad de México.

** Gastroenterólogo en *The American British Cowdray Medical Center*, IAP. Ciudad de México.

*** Coordinadora de Reumatología. Centro Médico ABC. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Maestra de la Reumatología Mexicana. Máster del *American College of Rheumatology*.

Recibido para publicación: 06/06/2016. Aceptado: 17/07/2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: **Alain Sánchez Rodríguez**
Calle Sur 136 Núm. 116,
Col. Las Américas, 01120,
Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.
Teléfono: +52 (55) 5230 8000, ext. 8497
E-mail: sanchezrodriguez.alain@gmail.com

Abreviaturas:

LES = Lupus eritematoso sistémico.

HAI = Hepatitis autoinmune.

ANA = Anticuerpos antinucleares.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre hepatitis y lupus eritematoso sistémico (LES) es poco frecuente. El compromiso hepático obedece a diversas etiologías, entre las que destacan toxicidad farmacológica, infecciosa, autoinmune, o atribuibles a LES. Reportamos el caso clínico de una paciente que durante su evolución presentó hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles con el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI), y durante su internamiento por sangrado de tubo digestivo alto, cumplió criterios para LES.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 66 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo primario, psoriasis y HAI tipo 1 diagnosticada seis meses previos a su ingreso por elevación de transaminasas y serología positiva, sin requerimiento de glucocorticoides y únicamente con vigilancia clínica. Inició su padecimiento actual con fiebre, melena, dolor abdominal en el epigastrio y encefalopatía grado I. A su ingreso, presentó escala de coma de Glasgow de 14, hipoventilación y disminución de murmullo vesicular en el hemitórax derecho, así como dolor abdominal en el epigastrio a la palpación. Se le realizó una endoscopia, que evidenció una úlcera en el antro gástrico con sangrado reciente no activo; la radiografía de tórax mostró derrame pleural derecho del 90% (*Figura 1*). La toracocentesis y el subsecuente análisis de líquido pleural presentaron características de

trasudado no complicado. Posteriormente, durante su hospitalización, a pesar del tratamiento médico, cursó con recurrencia del derrame pleural, descenso de la hemoglobina, trombocitopenia y prolongación de los tiempos de coagulación, así como artritis simétrica de las manos. La endoscopia de control no dejó ver sangrado activo; se realizó toracoscopia y pleurodesis con hallazgo de diafragma fenestrado. Después, presentó un episodio único de convulsiones tónico-clónicas generalizadas mitigadas con tratamiento anticonvulsivante; agudización de la encefalopatía con bradipsiquia, bradilalia y periodos intermitentes de agitación y desorientación. Realizamos tomografía de cráneo, electroencefalograma, punción lumbar y análisis de líquido cefalorraquídeo, con resultados dentro de la normalidad. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo, sangre, orina y expectoración no mostraron desarrollo microbiológico. La serología realizada en el internamiento fue compatible con LES. El tratamiento consistió en medidas conservadoras con inhibidor de bomba de protones, medidas antiamonió, colocación de sello pleural, anticonvulsivantes. Su respuesta al tratamiento fue adecuada y egresó sin complicaciones.

Estudios de laboratorio y gabinete

Biometría hemática: hemoglobina 11.2 g/dL (macrocitosis), plaquetas 125,000 mil/mm³, glucosa 226 mg/dL, leucocitos 6.7 células/mm³, creatinina 0.8 mg/dL, electrolitos normales, fosfatasa alcalina 228 UI/dL, bilirrubina total 2.3 mg/dL, bilirrubina directa 1.5 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.8 mg/dL, albúmina 1.9 g/dL, aspartato aminotransferasa (AST) 160 UI/dL, alanina aminotransferasa (ALT) 93 UI/dL, fosfatasa alcalina 228 UI/dL, BT 2.3 mg/dL, bilirrubina directa 1.5 mg/dL, bilirrubina indirecta 0.8 mg/dL, INR 2.0. Globulinas: IgG 3,010, IgM 276 mg/dL, IgA 445 mg/dL (elevadas); electroforesis de proteínas en suero: albúmina 2.5 g/dL, globulinas alfa 1: 0.3 g/dL, alfa 2: 0.50 g/dL, beta: 0.6 g/dL, gamma 3.4 g/dL. Perfil tiroideo con hormona estimulante de la tiroides (TSH) 9.53 uU/mL (valor de referencia 0.5-5 uU/mL). T4 libre 1.0 (normal). Niveles de vitamina B12 y ácido fólico normales.

Anticuerpos: anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia: 1:640 patrón homogéneo, anti-ADN doble cadena (anti-ADNdc) > 1,000 ng/mL, antitiroideos positivos, antimieloperoxidasa (MPO) positivos, antimúsculo liso positivos, anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón tipo 1 (anti-LKM) negativos, anti-Sm/ribonucleoproteína (RNP) positivos, antimi-



Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso con derrame pleural derecho masivo.

tocondriales negativos, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y anti-B2 glicoproteína negativos, serología para hepatitis A, B, C negativa, complemento sérico C3 y C4 disminuido, quantiFERON negativo. Gammagrama hepatoesplénico con relación fármaco hígado/bazo adecuada y distribución homogénea.

DISCUSIÓN

No se considera al hígado entre los órganos blanco del LES. El daño hepático atribuible únicamente a LES es poco frecuente y se observa en causas secundarias –incluso multifactoriales– en pacientes con hepatotoxicidad por fármacos, esteatosis hepática, infecciones virales y, por último, en síndromes de sobreposición y actividad del LES. La afección hepática en sujetos con LES suele tener un cuadro clínico inespecífico, con un espectro que comprende desde casos asintomáticos con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, ocasionalmente causando daño crónico que puede evolucionar a cirrosis hasta una evolución aguda o subaguda que puede complicarse hasta la falla hepática o hepatitis fulminante. La hepatomegalia se observa en aproximadamente el 12-55% de los individuos; las alteraciones en las pruebas de función hepática se observan en casi todos los casos en alguna etapa de su evolución. La elevación de las transaminasas es el dato más frecuente y se presenta hasta en el 60% de los pacientes.¹⁻³

La superposición entre LES y HAI es poco común; ambas enfermedades pueden coexistir en diversas combinaciones de manifestaciones clínicas y serológicas. La prevalencia oscila entre el 2.7 y 4.7%. Sin embargo, ésta depende de la definición de HAI; es decir, de los criterios de clasificación y, por otro lado, de los criterios de inclusión de cada estudio.⁴⁻⁶ En un trabajo retrospectivo donde la población blanco eran individuos con LES que cursaron con elevación persistente de transaminasas, se describió la presencia de HAI de acuerdo con los criterios del *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAIHG) y los criterios simplificados con 4.7 y 66.7%, respectivamente.⁷ En otra investigación realizada en una cohorte retrospectiva de sujetos con LES, estimaron el intervalo de tiempo de aparición entre el LES y la HAI, y observaron una mayor frecuencia de HAI en el grupo de enfermos jóvenes versus adultos [9.8 versus 1.3% ($p < 0.001$)].⁸

En la mayoría de los estudios que investigan la sobreposición entre HAI y LES, la histología suele ser el parámetro más específico para diferenciar entre HAI, hepatitis por LES y otros síndromes de sobre-

posición al encontrarse características específicas, especialmente en el caso de la HAI, donde frecuentemente se encuentra inflamación periportal y necrosis segmentaria con densos infiltrados linfoides. Los hallazgos descritos, además, forman parte de los criterios de clasificación para HAI; en cambio, en el LES no existe un patrón específico y frecuentemente cursan con inflamación lobular y diversos grados de inflamación crónica en los cortes histológicos.⁹

Durante el abordaje descartamos farmacológicas, infecciosas o tóxicas secundarias, identificamos múltiples manifestaciones que se asocian con LES,¹⁰ la mayoría de reciente aparición y no asociadas con HAI. Entre las posibles explicaciones para las manifestaciones hematológicas (trombocitopenia, anemia y macrocitosis), podemos citar al sangrado de tubo digestivo, actividad del LES, hepatopatía crónica e hipotiroidismo o cualquiera de sus combinaciones. Vale la pena señalar que el descenso en la hemoglobina fue persistente a pesar de múltiples transfusiones y sin nuevos episodios de sangrado.

Observamos compromiso en la pleura sin involucro de otras serosas. El derrame pleural fue recurrente y además del manejo médico, requirió toracoscopia y pleurodesis con yodo. El hallazgo de fenestraciones diafragmáticas posiblemente fue incidental y contribuyó de forma conjunta con la actividad lúpica, hipalbuminemia y quizá cierto grado de hipertensión portal, aunque no encontramos otros estigmas de hepatopatía crónica que respaldaran esta afirmación.

El compromiso neurológico se caracterizó por datos de encefalopatía leve al ingreso que mejoraron parcialmente con medidas antiamoníaco; posteriormente, convulsiones y toxicidad por difenilhidantoína. Sin embargo, su estado neurológico era fluctuante y no se explicaban todas las alteraciones únicamente por encefalopatía hepática, ya que cursaba con periodos de agitación, amnesia anterógrada y datos sutiles de disfunción cognitiva, con bradipsiquia y alteraciones del estado de ánimo que fueron persistentes incluso tras la mejoría en las pruebas de función hepática y los niveles de amoníaco.

La artritis fue de predominio en manos, de topografía simétrica, con buena respuesta a los analgésicos y sin evidenciar deformidad articular o algún otro dato que sugiriera enfermedad erosiva; nunca documentamos artritis por psoriasis a pesar de contar con el antecedente de lesiones cutáneas por esta enfermedad.

Los anticuerpos que se detectaron en el periodo de seguimiento son compatibles con LES, pero no son típicos de HAI: 1) anticuerpos antinucleares (ANA)

y anti-ADNdc a títulos elevados; 2) antirribonucleoproteína (presentes en 30-40% de las personas con LES y que correlacionan con actividad de la enfermedad). Características serológicas propias de la HAI: 1) anticuerpos antimúsculo liso positivos (presentes especialmente en HAI tipo 1); 2) elevación de los niveles de gammaglobulinas. Características serológicas observadas en ambos padecimientos: 1) ANA con patrón homogéneo (presentes en el 40% de los casos de HAI); 2) complementos C3 y C4 disminuidos.^{11,12} La evolución, intervalos de aparición y manifestaciones clínicas de nuestra paciente son similares a los resultados de otros estudios; además, son concordantes con el cuadro clínico típico que presentan los casos donde se encuentran de forma simultánea anticuerpos antimúsculo liso positivos y cambios histológicos específicos para HAI. Se sabe que los individuos con mayor edad al diagnóstico generalmente debu-

tan con enfermedad hepática y más tarde desarrollan LES, con una diferencia en el intervalo de aproximadamente 60 meses, en contraste con sujetos jóvenes, quienes habitualmente inician con un cuadro de LES más agresivo y la HAI se presenta de forma simultánea o posterior al LES.⁸ No documentamos actividad de LES a nivel renal, cardiovascular o mucocutáneo.

De acuerdo con los argumentos presentados, consideramos que contamos con la suficiente evidencia para proponer que la enferma cursa con un síndrome de sobreposición y la presencia de criterios diagnósticos para HAI y LES de forma simultánea (*Cuadros I y II*).

El hidrotórax hepático es una manifestación rara caracterizada por derrame pleural masivo unilateral secundario a hipertensión portal; se piensa que las fenestraciones diafragmáticas tienen un papel en su fisiopatogenia. Se ha descrito en personas con enfermedad hepática avanzada y ascitis.¹³ No contamos con suficientes datos que apoyen la presencia de hipertensión portal o de estigmas por cirrosis hepática a otros niveles en nuestro caso, por lo que la aparición de este dato clínico es de difícil explicación y se atribuye —al menos parcialmente— a actividad del LES. Dichas características sugieren una evolución independiente entre la enfermedad hepática y las manifestaciones de LES y no la evolución típica de la HAI.^{4,6,8}

La presencia de otras características clínicas y comorbilidades hacen un panorama clínico mucho más complejo y probablemente no están relacionadas con fenómenos de autoinmunidad. Tal es el caso de la enfermedad ácido péptica, algunas de las manifestacio-

Cuadro I. Criterios de clasificación de hepatitis autoinmune.

		Puntos
1. Autoanticuerpos	Anticuerpos antinucleares o AML o LKM > 1:40	1
	ANA o AML o LKM > 1:80	2
	Antiantígeno soluble LK/positivo > 20 UI	2
2. IgG o gammaglobulinas	Elevadas por encima del valor de referencia	1
	> 1.10 veces el valor de referencia	2
3. Histología	Compatible con hepatitis autoinmune	2
4. Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
	No	0

Diagnóstico definitivo de HAI: ≥ 7 puntos; probable HAI: ≥ 6 puntos.

ANA = Anticuerpos antinucleares; AML = Anticuerpos antimúsculo liso; LKM = Anticuerpos antimitosómicos de hígado y riñón.

Cuadro II. Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico: propuesta SLICC 2012.¹⁰

Clínicos	Serológicos
1. Lupus cutáneo agudo	1. ANA
2. Lupus cutáneo crónico	2. Anti-ADNdc
3. Úlceras orales: paladar—bucales—lengua o úlceras nasales	3. Anti-Sm
4. Alopecia «sin cicatriz»	4. Anticuerpos antifosfolípidos
5. Sinovitis	5. Hipocomplementemia (C3/C4 o CH50 bajos)
6. Serositis	6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica
7. Renal	
8. Neurológico	
9. Anemia hemolítica o Coombs directo positivo	
10. Leucopenia ($< 4,000/\text{mm}^3$ al menos una vez)	
11. Trombocitopenia ($< 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$ al menos una vez)	

Diagnóstico: ≥ 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) o nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANA o anti-ADN de doble cadena. Sensibilidad 94%, especificidad 92%.

SLICC = *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification*; ANA = Anticuerpos antinucleares; ADNdc = Anticuerpos anti-ADN de doble cadena.

nes neuropsiquiátricas y la presencia de fenestraciones diafragmáticas.

A pesar del antecedente de hipotiroidismo primario, no se había documentado la presencia de anticuerpos antitiroideos en estudios de laboratorio previos. En las series que describimos con anterioridad, se ha encontrado la presencia de tiroiditis autoinmune en combinación con otras enfermedades autoinmunes,¹⁴ pero no consideramos que el padecimiento tiroideo haya contribuido de forma significativa al cuadro clínico, ya que siempre se mantuvo estable a ese nivel y con tratamiento sustitutivo adecuado.

Finalmente, la adecuada respuesta al abordaje médico y el elevado riesgo de nuevos episodios de sangrado durante su internamiento no justificaron realizar una biopsia hepática de forma urgente ni dar tratamiento inmunosupresor agresivo. Las indicaciones de medicación con inmunosupresores se reservan de forma preferente a los casos graves, definidos éstos como valores de AST 10 veces por encima del límite superior de normalidad, AST cinco veces por encima del límite y gammaglobulinas dos veces por encima del valor normal, o bien, la presencia de algunos cambios histológicos como la «necrosis en puentes» o la necrosis extensa. La dosis inicial de glucocorticoides es de prednisona, 60 mg al día durante 1-2 semanas, reduciendo gradualmente hasta 10-15 mg/día una vez alcanzada la remisión. La asociación con azatioprina permite la reducción de la dosis de glucocorticoides, lo que disminuye sus efectos colaterales (10% frente al 44% en la monoterapia). Los casos refractarios pueden ser tratados con micofenolato de mofetilo, tacrolimus, ácido ursodeoxicólico (si existe colestasis), metotrexato, ciclofosfamida, mercaptopurina, gammaglobulina intravenosa, anti-TNF o trasplante hepático.^{6,15}

Por otro lado, el tratamiento del LES es complejo,^{2,16,17} depende de las características de los brotes y deberá ser personalizado de acuerdo con las características de la HAI, con atención especial a la toxicidad por fármacos.

CONCLUSIONES

Elaboramos el reporte de caso de una paciente con HAI tipo 1 con elevación persistente de transaminasas. Durante su abordaje descartamos causas secundarias de hepatitis; en su hospitalización presentó características clínicas y autoanticuerpos compatibles con LES, y compromiso en múltiples sistemas (hematológico, sistema nervioso central,

articular y serosas). Muchas de sus manifestaciones no se justifican únicamente por la presencia de HAI y corresponden a un síndrome de sobreposición. La asociación entre HAI y LES es infrecuente (2.7%), por lo que se requiere alta sospecha clínica, además de manejo multidisciplinario dado que la evolución clínica de ambos padecimientos podría ser independiente.

Agradecimientos

A los doctores Francisco Moreno Sánchez y Alonso Turrent Carriles por sus contribuciones al abordaje clínico y elaboración del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28 (4): 504-510.
2. Kofman S, Johnson GC, Zimmerman HJ. Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *AMA Arch Intern Med*. 1955; 95 (5): 669-676.
3. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras R. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med*. 1980; 69 (2): 187-194.
4. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48 (1): 169-176.
5. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48 (5): 1540-1548.
6. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998; 28 (2): 296-301.
7. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z, Karaaslan Y, Altıparmak E et al. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 147 cases. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46 (6): 732-737.
8. Irving K, Sen D, Tahir H, Pilkington C, Isenberg D. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus —a retrospective review of cases. *Rheumatology*. 2007; 46 (7): 1171-1173.
9. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver*. 2000; 20 (5): 366-373.
10. Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 (8): 2677-2686.
11. Han S, Zhuang H, Shumyak S, Yang L, Reeves WH. Mechanisms of autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2015; 6: 228.

12. Fujii T. Direct and indirect pathogenic roles of autoantibodies in systemic autoimmune diseases. *Allergol Int.* 2014; 63 (4): 515-522.
13. Kim J, Kim C, Nam H, Cho J, Ryu J, Lee H. Hepatic hydrothorax without ascites as the first sign of liver cirrhosis. *Respirol Case Rep.* 2015; 4 (1): 16-18.
14. Beisel C. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (35): 12662.
15. Manns M, Czaja A, Gorham J, Krawitt E, Mieli-Vergani G, Vergani D et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 2193-2213.
16. Hahn B, McMahon M, Wilkinson A, Wallace W, Daikh D, Fitzgerald J et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64 (6): 797-808.
17. Presto J, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: current treatment options. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016; 2 (1): 36-48.