

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Patrón colestásico y enfermedad autoinmune: Una relación suspiciosa

Franklin Uguña,¹ Andrea Hidalgo,² Carlos Rivera Castellanos,²
Juan Bastidas²

¹Servicio de Reumatología, Hospital IESS
Quito Sur.
Quito, Ecuador.

²Servicio de Medicina Interna, Universidad
Internacional del Ecuador.
Quito, Ecuador.

Cholestatic pattern and autoimmune disease: A suspicious relationship

PALABRAS CLAVE

*Esclerodermia limitada, colangitis biliar primaria, sín-
drome de Reynolds*

KEYWORDS

*Limited scleroderma, primary biliary cholangitis, Rey-
nolds syndrome*

CORRESPONDENCIA

Andrea Hidalgo Flores
Universidad Internacional del Ecuador -
Jorge Fernández S/N, Quito 170411.
andreahidalgo231390@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-2615-8060>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés
en esta publicación.

RESUMEN

En este reporte de caso presentamos a una paciente femenina de 39 años de edad, diagnosticada de esclerodermia limitada, (maculas hiperpigmentadas, lesiones en sal y pimienta), asociado con diagnóstico de colangitis biliar primaria (CBP), resultando así en un Síndrome de Reynolds.

ABSTRACT

In this case report we present a 39-year-old female patient, diagnosed with limited scleroderma, (hyperpigmented macules, salt, and pepper lesions), associated with a diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC), thus resulting in Reynolds Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Reynolds, descrito en 1971, se caracteriza por la asociación de colangitis biliar primaria (CBP) y esclerosis cutánea sistémica limitada (EsL).¹ La prevalencia no está bien descrita debido a su rareza y varía según la enfermedad que primero se manifieste.²

El paciente puede presentar manifestaciones de ambas enfermedades, en conjunto o en distintos momentos, lo que puede generar confusión y hacer que su diagnóstico sea complejo y tardío. Las manifestaciones clínicas estarán protagonizadas con la enfermedad que

inicialmente se manifieste, siendo muy variadas en tipo e intensidad, se caracterizan por fatiga, prurito, hepatomegalia, úlceras digitales, telangiectasias, fenómeno de Raynaud, disfagia o reflujo gastroesofágico, esclerodactilia, ictericia o dolor abdominal; cada uno de estos con diferente evolución, severidad y tiempo de presentación.

El proceso diagnóstico requiere una adecuada anamnesis, un examen físico dirigido y una batería de exámenes de laboratorio que incluyan una determinación de pruebas de anticuerpos (anticuerpos antimitochondriales y anticuerpos anticentrómero). Adicionalmente, los estudios de imagen y la realización de una biopsia permiten realizar un diagnóstico certero.³

Debido a la rareza del caso, la presentación confusa, y la poca literatura en Latinoamérica, presentamos este reporte de caso ocurrido en Quito, Ecuador; siendo el objetivo el concientizar con respecto a su existencia y poner al descubierto sus características clínicas y diagnósticas. Cabe recalcar que el presente reporte sigue la metodología de la guía “Consensus-based Clinical Case Reporting” (CARE).⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenina de 39 años, con antecedente de disfagia crónica, de varios años de evolución, bajo seguimiento por gastroenterología, catalogado como enfermedad

por reflujo gastroesofágico y esofagitis grado A, se trata con inhibidor de bomba de protones, complicada con estenosis péptica sin oclusión de la luz esofágica, en seguimiento.

Se realiza evaluación dermatológica por máculas hiperocrómicas no pruriginosas en rostro, cara externa de extremidades y abdomen inferior, de distribución parcheada, de aproximadamente 4 años. Al interrogatorio dirigido, describe dolor articular de tipo inflamatorio con predominio en manos, que afecta articulaciones interfalángicas proximales y rigidez matinal de 1 hora de duración; además, de cambios de coloración en la piel compatibles con fenómeno de Raynaud.

Al examen físico, se encuentra esclerosis en región frontal de cara y cuello, dorso de manos y acentuación de pliegues (escala de RODNAN: 16 puntos), región suprapúbica con máculas hipo e hiperpigmentadas de aspecto tipo “sal y pimienta”, (Figura 1). Se realiza biopsia de piel de cara externa del brazo y región suprapúbica; con hallazgo histopatológico compatible con esclerodermia: reporta dermis papilar y reticular con proliferación de haces gruesos de colágeno escleróticos, hipertrofia de músculos pilo-erectores y glándulas sudoríparas e infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial. Perfil inmunológico revela ANA en títulos de 1:1280 con patrón citoplasmático reticular; además de un patrón centromérico en título de 1:640; con positividad para anti-



Figura 1. Cambios escleróticos y engrosamiento de piel de cuello ; Lesiones tipo “sal y pimienta “ en área suprapúbica.

cuerpo anticentrómero > 300 U/ml.

Se confirma una esclerodermia limitada, iniciando el tratamiento con metotrexato a 15 mg, subcutáneo, semanal; lo que resulta en mejoría de la esclerosis cutánea; sin embargo, en controles subsecuentes, se observa incremento en las pruebas de función hepática con patrón mixto (Factor R 2.2) y prurito de reciente aparición. Posiblemente secundario al uso de inmunosupresor, se decide suspender.

Sin embargo, al revisar el historial de laboratorios se evidencia alteración previa de las de enzimas hepáticas a expensas de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa (GGT) (Tabla 1). Ante estos hallazgos, se descarta procesos infecciosos, tóxicos y metabólicos; con inmunoglobulina G normal 1420 mg/dl (700 – 1600 mg/dl), inmunológicos negativos (anticuerpos anti-lkm, anti-músculo liso y anti-mitocondrial); ecografía de abdomen superior y elastografía con cambios de hepatopatía crónica y fibrosis incipiente, rigidez

Tabla 1. Pruebas Iniciales de Laboratorio. Septiembre 2017, Historia Clínica less Quito Sur.

TP	10
TTP	37,3
INR	0.86
ALT	146
AST	96
Fosfatasa Alcalina	1507
GGT	258
Bilirrubina Total	0.53
Bilirrubina Directa	0.48
Bilirrubina Indirecta	0.43

hepática de 15.1 kpa con IQR de 8,4 % (confiable) con score METAVIR F4 compatible con cirrosis.

Se realiza biopsia hepática que reporta fibrosis e infiltrado inflamatorio periportal, dilatación sinusoidal, colangitis linfocítica destructiva que afecta conductos biliares interlobulares y septales con pérdida parcial del conducto biliar compatible con colangitis biliar primaria.

Actualmente, la paciente se mantiene en seguimiento por gastroenterología, tratada con ácido ursodesoxi-

Tabla 2. Función Hepática Pre y Post Tratamiento. Diciembre 2021 y Octubre 2023, Historia Clínica less Quito Sur.

	Diagnóstico	Porcentaje
ALT	112	84
AST	95	71
Fosfatasa Alcalina	618	456
GGT	200	139
Bilirrubina Total	0.52	0.53
Bilirrubina Directa	0.46	0.48
Bilirrubina Indirecta	0.43	0.43

colico, con disminución progresiva de las enzimas hepáticas, y por reumatología sin tratamiento actual, con afectación cutánea y articular estable (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Síndrome de Reynolds, descrito por Murray-Lyon en 1970; como la coexistencia de EsL y CBP⁵ Ambas enfermedades tienen una base autoinmunitaria en donde existe una interacción entre factores ambientales, infecciosos, genéticos y epigenéticos como inductores de la patología inmune.⁶ Se describe como una laminopatía, con base genética, causada por una mutación en el receptor de la lámina B (LBR exón 9) que acarrea un cambio en el aminoácido arginina a cisteína; las láminas son proteínas ubicuas en nuestro cuerpo, que se polimerizan formando una red de filamentos intermedios localizados debajo de la membrana nuclear.⁷

La colangitis biliar primaria, patología de tipo colestásico, causada por linfocitos y anticuerpos antimitocondriales que destruyen los ductos septales e interlobulares hepáticos; generando cicatrización y fibrosis por inflamación portal;⁸ mientras que la esclerosis, es una enfermedad del tejido conectivo que se presenta con inflamación, fibrosis y degeneración de tejidos; puede ser difusa o localizada.⁹ La co-ocurrencia de estas dos entidades se conoce como síndrome de Reynolds.¹⁰ El diagnóstico se basa en la evaluación por separado de cada patología, tomando en cuenta que el 1 – 2,5 % de los pacientes con esclerodermia tienen CBP y al contrario el 5–15% con CBP tienen esclerodermia.¹¹⁻¹² Se presenta principalmente en población femenina (relación 10:1), entre la quinta y sexta década de vida.¹³ En más del 50% de casos,

la esclerosis sistémica será diagnosticada inicialmente, para luego diagnosticarse la CBP.¹⁴

La clínica puede ser variada, en relación a cualquiera de las dos enfermedades que co existen, puede presentarse con prurito, fatiga, astenia, diarrea, dolor abdominal, xerostomía, xeroftalmía, fenómeno de Raynaud, esclerodermia, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y alteraciones de la pigmentación de la piel.¹⁵ En el caso de la esclerodermia limitada (EsL), los cambios en piel representan lo más característico como lo sucedido con nuestra paciente, quien fue manejada con tratamientos tópicos antimicóticos y corticoides con nula mejoría que llevó a la cronificación del caso, requiriendo biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico de EsL. Además, por patrón mixto de enzimas hepáticas, como confusor del caso, se sospecha sea secundario al uso de medicación inmunosupresora. Sin embargo, por persistencia de resultados anormales en laboratorio se realiza un análisis multidisciplinario y toma de biopsia hepática, que identifica cambios relacionados con CBP, explicando los hallazgos de laboratorio y algunas de las manifestaciones clínicas (prurito refractario). Tal como se ejemplifica en este caso, el diagnóstico de síndrome de Reynolds es intrincado y cuando el paciente debuta con EsL, algunas de las manifestaciones de CBP podrían ser fácilmente confundidas, retrasando el diagnóstico y manejo oportuno.¹⁶

Para diagnosticar CBP se considera la presencia anticuerpos antimitocondriales (AMA),¹⁷ presentes en un 25% de los casos; elevación de enzimas hepáticas con patrón de colestasis por un tiempo > 6 meses; y confirmación mediante biopsia hepática¹⁸ y para diagnosticar EsL, existen criterios de guías internacionales que incluyen: engrosamiento cutáneo, fenómeno de Raynaud, ulceraciones isquémicas digitales, calcinosis, hiperpigmentación, telangiectasias, disnea; se añade anticuerpos anticentrómero principalmente, anti RNA polimerasa III, anti topoisomerasa I o ANA positivos.¹⁹ En nuestro caso, los AMA fueron negativos, que no descarta patología, pero debido al patrón colestásico (fosfatasa alcalina 2N y GGT 5N) se realiza biopsia hepática, confirmando CBP. En la paciente se cumplen 2 de 3 criterios según la EASL (European Association for the Study of the Liver), con sensibilidad del 98% y especificidad del 92% para el diagnóstico de CBP.²⁰ Adicionalmente, aplicamos los criterios de ACR-EULAR 2013 para esclero-

dermia; cumpliendo con > 9 puntos necesarios – esclerosis cutánea de los dedos de manos, esclerosis de dedos y puffy fingers, telangiectasias, fenómeno de Raynaud y anticuerpos– sumando 16 puntos, con una sensibilidad del 91% y especificidad del 92%.²¹

Confirmado el diagnóstico, se inicia tratamiento con inmunosupresores, dependiendo la afectación predominante. En nuestro caso, siendo una esclerodermia de tipo localizada activa, se eligió como tratamiento metotrexato en dosis de 15 a 25 mg semanal, con vigilancia de la función hepática; siendo opciones iniciales en casos menos severos tacrolimus, fototerapia e incluso observación activa.²²⁻²³ Es importante recalcar que la afectación hepática por metotrexato se presenta en 3.9% de casos/año – siendo uno de los distractores en nuestro caso.²⁴ Para la colangitis biliar primaria se trató con 15 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico,²⁵ con respuesta mayormente favorable. La paciente del caso se encuentra estable, y sin otras complicaciones, bajo seguimiento.

CONCLUSIONES

—
Conociendo la asociación entre esclerodermia limitada y colangitis biliar primaria, es importante sospechar del síndrome de Reynolds, contemplando la sintomatología, examen físico y pruebas de laboratorio; en particular cuando nos enfrentemos a un paciente con clínica gastrointestinal y reumatológica conjunta. Esta enfermedad, a pesar de ser rara, puede tener un manejo adecuado siempre y cuando se logre un rápido diagnóstico y subsecuente tratamiento. Los pacientes se mantendrán en control por reumatología como por gastroenterología, lo que realza la importancia de un manejo multidisciplinario. Con este caso se logra añadir más literatura sobre esta suspicaz patología.

REFERENCIAS

-
1. Morantes-Caballero J, Cano-Arenas N, Rodríguez de Narváez J. Reynolds syndrome: a rare rheumatologic disease that internists should have in mind. Case report. Case reports [Internet]. 2017;3(1). doi: 10.15446/cr.v3n1.59982.
 2. Hachulla E, Orphanet. Reynolds syndrome. Orphanet: The portal for rare diseases and orphan

- drugs. Published November 2013. Accessed January 26, 2024. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=779.
3. Rigamonti C, Shand L, Feudjo L, Bunn C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006;55:388-94.
 4. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;89:218-235. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
 5. Burrows, N.P.; D. Williams, "Hodgkin's Disease Presenting with Severe Pruritus", *BJD*, 2000, 143, pp. 694-695.
 6. Valle L, Valente P, Lopes AV, Vaz AL. Síndrome de Reynolds: associação entre cirrose biliar primária e síndrome de CREST. *Rev Port Reumatol Patol Osteo Art*. 2002;13(128):6-14.
 7. Boldrini M, Gubiani M, Bruno-Gil E, Ruffini A, Pinardi B. Síndrome de Reynolds asociado a pseudoainhum. *Piel [Internet]*. 2014;29(1):12-15. doi:10.1016/j.piel.2013.06.002.
 8. Ramírez, Felipe, et al. "Colangitis biliar Primaria: Experiencia de Cinco Años en el hospital clínico de la universidad de Chile." *Revista Médica de Chile*, vol. 150, no. 7, 2022, pp. 889-895, <https://doi.org/10.4067/s0034-98872022000700889>.
 9. Hughes M, Ong VH, Anderson ME et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2015;54:2015 24. PubMed PMID: 26116156.
 10. Simoes. "A case of Reynolds Syndrome: Scleroderma and primary biliary cirrhosis overlap syndrome." *Journal of Medical Cases*, 2011, <https://doi.org/10.4021/jmc276w>.
 11. Simoes. "A case of Reynolds Syndrome: Scleroderma and primary biliary cirrhosis overlap syndrome." *Journal of Medical Cases*, 2011, <https://doi.org/10.4021/jmc276w>.
 12. Yaussef WI, Tavit AS. Connective tissue disease and liver. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:345-9.
 13. Morantes-Caballero, Jairo, et al. "Reynolds Syndrome: A rare rheumatologic disease that internists should have in mind. case report." *Case Reports*, vol. 3, no. 1, 2017, <https://doi.org/10.15446/cr.v3n1.59982>.
 14. Rigamonti C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006; 55: 338-394.
 15. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, 72: 1747-1755 / *Arthritis Rheum.*, 2013, 65: 2737-2747. https://empendium.com/manualmibe/compendio/table/034_6573.
 16. Ramírez, Felipe, et al. "Colangitis biliar Primaria: Experiencia de Cinco Años en el hospital clínico de la universidad de Chile." *Revista Médica de Chile*, vol. 150, no. 7, 2022, pp. 889-895, <https://doi.org/10.4067/s0034-98872022000700889>.
 17. Rigamonti, C. "Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis." *Gut*, vol. 55, no. 3, 2006, pp. 388-394, <https://doi.org/10.1136/gut.2005.075002>.
 18. León, Víctor Hugo, and Eduardo Garzón Aldás. "Síndrome de Reynolds." *Piel*, vol. 24, no. 10, 2009, pp. 539-541, [https://doi.org/10.1016/s0213-9251\(09\)73038-2](https://doi.org/10.1016/s0213-9251(09)73038-2).
 19. Tal-Benzecry S, Armero F, Scasso MS, Machaín M. Síndrome de Reynolds: Descripción de un Caso. Hospital Privado de Comunidad. [Cited 2016 March 16]. Available from: goo.gl/hbw6Qc.
 20. Hirschfield, Gideon M., et al. "EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis." *Journal of Hepatology*, vol. 67, no. 1, 2017, pp. 145-172, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
 21. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, 72: 1747-1755 / *Arthritis Rheum.*, 2013, 65: 2737-2747. https://empendium.com/manualmibe/compendio/table/034_6573.
 22. Kowal-Bielecka O, Fransén J, Avouac J, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-1339.
 23. Denton, Christopher P., et al. "BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis." *Rheumatology*, vol. 55, no. 10, 2016, pp. 1906-1910, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew224>.
 24. Lescoat, A., et al. "POS1260 systematic literature review for the 2023 update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis." *Scientific Abstracts*, 2023, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.4742>.
 25. Hirschfield, Gideon M., et al. "EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis." *Journal of Hepatology*, vol. 67, no. 1, 2017, pp. 145-172, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.