

Un vórtice inmuno-mediado. Sobreposición autoinmune hepática, pancitopenia y enteritis en una paciente con lupus eritematoso sistémico

Alvar González^{1,a,2}, Roberto Gajardo^{1,2*}, José Jiménez^{1,2}, Irene Donoso^{1,2},
Jorge Contardo^{1,2}.

An Immune-Mediated Vortex: Hepatic Autoimmune Overlap,
Pancytopenia, and Enteritis in a Patient with Systemic Lupus
Erythematosus

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter multisistémico, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Su asociación con hepatitis autoinmune se encuentra bien documentada; sin embargo, existe escasa evidencia respecto a su relación con formas de sobreposición hepática que incluyan colangitis esclerosante primaria. Por otra parte, aunque las citopenias son una manifestación hematológica frecuente en el LES, la pancitopenia representa una forma menos común y se asocia a una mayor morbilidad. La enteritis lúpica constituye una manifestación gastrointestinal infrecuente, caracterizada por síntomas inespecíficos, lo que implica la necesidad de una alta sospecha clínica para su diagnóstico oportuno. En este artículo presentamos el caso clínico de una paciente con múltiples patologías autoinmunes coexistentes compatibles con LES, cuya evolución clínica fue favorable tras el inicio de tratamiento inmunosupresor.

Palabras clave: Enteritis; Lupus Eritematoso Sistémico; Pancitopenia.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystem inflammatory disease with a wide spectrum of clinical manifestations. Its association with autoimmune hepatitis is well documented; however, there is limited evidence linking it to hepatic overlap syndromes involving primary sclerosing cholangitis. Although cytopenias are

¹Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte. Coquimbo, Chile.

²Hospital San Pablo de Coquimbo. Coquimbo, Chile.

^aBecado de Medicina Interna.

*Correspondencia: Roberto Gajardo /
rgc287@gmail.com

Avenida Videla, s/n, Coquimbo.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 09 de abril de 2024.

Aceptado: 14 de mayo de 2025.

a common hematologic manifestation of SLE, pancytopenia is less frequent and is associated with increased morbidity. Lupus enteritis is an uncommon gastrointestinal manifestation, typically presenting with nonspecific symptoms, which necessitates a high index of clinical suspicion for timely diagnosis. In this article, we present the clinical case of a patient with multiple coexisting autoimmune conditions consistent with SLE, who showed favorable clinical evolution following the initiation of immunosuppressive therapy.

Keywords: Enteritis; Lupus Erythematosus, Systemic; Pancytopenia.

El lupus eritematoso sistémico (LES) corresponde a una enfermedad inflamatoria multisistémica caracterizada por la presencia de anticuerpos que forman inmunocomplejos causantes de injuria tisular, los que llevan a la expresión clínica de la enfermedad¹. Sus manifestaciones clínicas son heterogéneas, lo que en ocasiones complejiza el diagnóstico^{2,3}. Si bien el compromiso hematológico es frecuente^{1,4}, la enteritis lúpica^{5,6,7} y su asociación con patología hepática autoinmune está menos descrita^{8,9,10}. Se presenta un caso clínico inhabitual de pancitopenia y enteritis como debut de LES asociado a síndrome de sobreposición inmune hepático.

Caso clínico

Mujer de 21 años con antecedentes de hepatitis autoinmune (HAI) diagnosticado con biopsia hepática desde los 15 años, en tratamiento con Azatioprina. Un año antes de la presentación actual evoluciona con alteración del perfil hepático con perfil colestásico asociado a dilatación de la vía biliar intrahepática en una resonancia magnética nuclear de abdomen (Figura 1), diagnosticándose síndrome de sobreposición (SS) en contexto de HAI y colangitis esclerosante primaria (CEP).

Ingresa al Servicio de Medicina de nuestro centro por presentar un año de episodios recurrentes de epistaxis, gingivorragia, equimosis espontáneas, y menometrorragia. Al ingreso se encontraba hemodinámicamente estable, afebril, sin sangrado activo. En la revisión por sistemas destacaba antecedente de poliartalgias simétricas

de pequeñas articulaciones. No se observan signos clínicos de daño hepático crónico.

En el estudio complementario destacaba hemoglobina de 7,4 g/dL normocítica; leucocitos 2.370/μL (24% linfocitos); plaquetas 25.000/μL con frotis e índice reticulocitario normal; VHS 89 mm/hr, proteína C reactiva (PCR): 1,6 mg/L; orina completa sin hematuria ni proteinuria. Anticuerpos antinucleares (ANA) positivo 1/320 patrón AC-4 y 1/640 AC-7. Perfil de antígeno nuclear extraíble: anticuerpo anti-ribonucleoproteína nuclear U1 121 UE/ml (límite superior: 20 UE/ml); anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico de doble cadena positivo 1/160; complemento C3: 76 mg/dL (límite inferior: 110 mg/dL) y C4: 6.7 mg/dL (límite inferior: 15 mg/dL), IgG: 2849 mg/dL (límite superior: 1.600 mg/dL), anticuerpos anticardiolipinas, B2-glicoproteínas y anticoagulante lúpico negativos.

Se planteó debut de LES con compromiso articular y hematológico, iniciando Hidroxicloroquina 200 mg/día asociado a Dexametasona 40 mg/día por 4 dosis.

Posterior a los pulsos de Dexametasona, las plaquetas ascendieron a 76.000/μL. Se definió inicio de Rituximab, sin incidentes. Dada estabilidad clínica y la resolución parcial de la trombocitopenia, se decidió alta con seguimiento ambulatorio.

Dos semanas posteriores al alta acude a urgencias por dolor abdominal, asociado a signos de irritación peritoneal y deposiciones líquidas sin elementos patológicos. En los exámenes destaca

hemoglobina en 9,6 g/dL, recuento de plaquetas 68.000/ μ L, recuento de glóbulos blancos en 6.400/ μ L con 7% de linfocitos, orina completa no inflamatoria y PCR 72 mg/L. Se solicitaron toxinas para *C. difficile*, coprocultivo, panel gastrointestinal y coproparasitológico seriado que resultan negativos, calprotectina fecal normal. La tomografía computada con fase angiográfica evidenció imágenes compatibles con enteritis asociada a edema e ingurgitación venosa mesentérica (Figura 2). Inició tratamiento antibiótico empírico con Ceftriaxona y Metronidazol, sin mayor respuesta. Se amplía estudio con colonoscopia, sin hallazgos patológicos. Dado los hallazgos descritos se plantea enteritis lúpica, por lo que se inició tratamiento con prednisona oral 1 mg/kg, con mejoría sintomática, normalización del tránsito intestinal y reducción de parámetros inflamatorios. Se concreta segunda dosis de Rituximab, con mejoría del recuento plaquetario y de linfocitos. En esas condiciones se define egreso hospitalario.

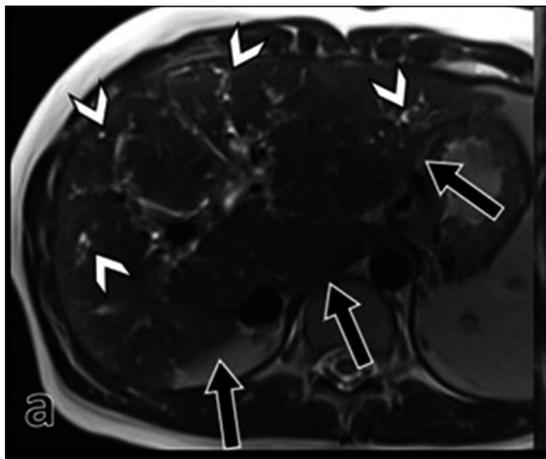


Figura 1: Daño hepático crónico asociado a colangitis esclerosante. Imágenes de Resonancia Magnética (RM) en secuencia T2 axial (a) que demuestra un hígado de contornos irregulares con atrofia de los segmentos posteriores e hipertrofia de los segmentos laterales y caudado (flechas negras). Nótese las dilataciones focales de la vía biliar intrahepática (cabezas de flecha).

Discusión

Se presenta el caso de una paciente con historia previa de SS, con debut de LES en contexto de compromiso articular, hematológico y gastrointestinal.

En relación al SS, hay mayor literatura que asocia la HAI con LES en comparación a la CEP^{5,11,12}, y escasas series de casos con las 3 entidades coexistentes⁵, evidenciando un importante fenotipo y asociación autoinmune en nuestra paciente.

La pancitopenia, menos común que las citopenias aisladas, se asocia a mayor morbimortalidad. La trombocitopenia se presenta en el 3-16% de los casos como la primera manifestación del LES. Se asocia a disminución de la sobrevida, aunque el recuento plaquetario como tal no es pronóstico⁴. En la mayoría de los casos la trombocitopenia del LES es de origen inmune¹³, manifestándose clínicamente como petequias, equimosis y hemorragia de mucosas sobre todo en casos severos con recuento menor a 50.000/ μ L¹³, tal y como fue en nuestro caso. El tratamiento consiste en corticoides en dosis altas. En casos refractarios, el Rituximab presenta tasas de respuesta del 60%, previniendo esplenectomías y con menores efectos adversos^{13,14,15,16,17}. Posterior a su administración, nuestra paciente obtuvo un adecuado incremento del recuento plaquetario.

En nuestro caso, además del compromiso hematológico, se presentaron manifestaciones gastrointestinales finalmente interpretadas como enteritis lúpica, que corresponde a una vasculitis o inflamación predominantemente del yeyuno e íleon (84%)^{5,18}. Se manifiesta habitualmente como dolor abdominal (97%), diarrea (32%), náuseas (49%), vómitos (60-80%), ascitis (78%) y fiebre (20%)^{18,19}. Fue inicialmente descrita en 1980 por Hoffman y Katz²⁰. Corresponde a una manifestación infrecuente del LES, con una prevalencia del 0,2-5,8% de los casos y media de edad a los 34 años, presentándose en un 85% en mujeres⁵. En algunas publicaciones se ha asociado el compromiso gastrointestinal del LES al síndrome antifosfolípidos, por lo que en algunas publicaciones se recomienda su estudio^{5,21}. Sin embargo, esta asociación aún es controversial⁴; en nuestro caso el marcador fue negativo. Para el diagnóstico, las imágenes son

fundamentales^{21,24}. En la tomografía computarizada de abdomen se describen 3 signos cardinales: el “signo de target o diana” que corresponde a un engrosamiento de la pared abdominal >3 mm presente en el 71% de los casos; la dilatación de los segmentos intestinales, presente en el 98%, y la ingurgitación de los vasos mesentéricos o “signo del peine” descrita en el 71% de los casos^{5,18,19}. Además, se han descrito ascitis, linfadenopatía retroperitoneal, entre otros²³. En nuestro caso fue posible encontrar engrosamiento parietal del íleon con edema submucoso, asociado a edema e ingurgitación venosa en el mesenterio ileal de la fosa iliaca derecha. Igualmente se evidencio la presencia de ascitis y engrosamiento peritoneal difuso compatibles con enteritis lúpica (Figura 2). El estudio endoscópico y biopsia han mostrado una utilidad limitada, evidenciando solo hallazgos inespecíficos en la mayoría de los casos^{22,24,25}, presentando mayor utilidad para descartar otras patologías con presentaciones similares¹⁸. La demora en el diagnóstico y tratamiento se asocia a alta morbimortalidad, mientras que el inicio

precoz de corticoides ha demostrado una marcada disminución de estas complicaciones²⁴. En cuanto a su tratamiento, la mayoría de los autores prefieren utilizar corticoides en dosis altas como primera línea, para luego seguir con dosis bajas de mantención^{7,18,22,26}. Algunos reportes consideran asociar algún inmunosupresor para cuadros más graves o refractarios, siendo la ciclofosfamida lo más usado en estos casos. Si bien se han descrito respuestas favorables con el uso de tratamiento inmunosupresor, no existen ensayos clínicos randomizados⁷. A nivel local, se encontró un reporte de caso de enteritis lúpica del año 2017 en una mujer de 54 años que recibió tratamiento con metilprednisolona, siendo fundamental para su diagnóstico el TAC de abdomen, a diferencia de nuestro caso, no se realizó estudio endoscópico²².

Conclusión

La asociación de LES con HAI y CEP (SS) es poco frecuente. De las manifestaciones lúpicas, la pancitopenia y la enteritis son formas infrecuentes, pero potencialmente graves, por lo que una alta sospecha clínica es fundamental para un rápido diagnóstico y tratamiento. Para el caso de la enteritis lúpica, la tomografía de abdomen es el *gold standard* diagnóstico. En cuanto al tratamiento, los corticoides son la primera línea de manejo, tanto para la pancitopenia secundaria a LES como para la enteritis lúpica.

Referencias

1. Pacheco D. *Reumatología para Médicos de Atención Primaria REUMA*. Sociedad Chilena de Reumatología. Gráfica Funny S.A.; 2015.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. *Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
3. Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Díaz J, Rúa-Figueroa Fernández I, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(9): 1151-1159.
4. García Tello A, Villegas Martínez A, González Fernández

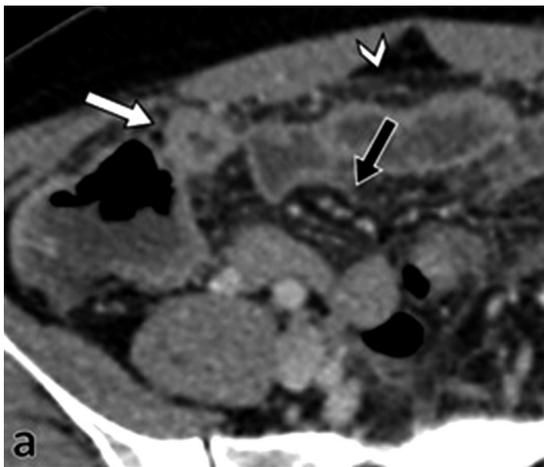


Figura 2: Enteritis. Imagen axial (a) de Tomografía Computarizada (TC) con contraste en fase portal que demuestra engrosamiento parietal del íleon con edema submucoso (flechas blancas) asociado a edema e ingurgitación venosa en el mesenterio ileal de la fosa iliaca derecha (flechas negras). Destaca igualmente la presencia de engrosamiento peritoneal difuso (cabeza de flecha).

- AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna (Madrid)*. 2002; 19: 539-543.
5. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44(1): 165-175.
 6. Herrera A, Molina J, Rueda J, González H. Enteritis lúpica. Reporte de un caso. *Revista Argentina de Reumatología*. 2014; 25(1): 32-36.
 7. Frittoli RB, Vivaldo JF, Costallat LTL, Appenzeller S. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Transl Autoimmun*. 2021; 4: 100106.
 8. Ballotin VR, Bigarella LG, Riva F, Onzi G, Balbinot RA, Balbinot SS, Soldera J. Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with inflammatory bowel disease: A case report and systematic review. *World J Clin Cases*. 2020; 8(18): 4075-4093.
 9. Mauricio O, Muñoz E, Pérez C, Restrepo JC. Síndrome de superposición de hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria en adultos: reporte de tres casos. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(4): 254-258.
 10. Guifarro DA, De Oliveira-Gomes D, Beas R, Yibirin-Wakim MJ, Montalvan-Sanchez EE. Primary Sclerosing Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: Significant Barriers in Liver Disease Diagnosis and Treatment Experienced by the Latino Community. *Cureus*. 2023; 15(3): e36126.
 11. Zhang W, De D, Mohammed KA, Munigala S, Chen G, Lai JP, Bacon BR. New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatol Commun*. 2018; 2(3): 245-253.
 12. 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.
 13. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodríguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2022; 14(3): e22938.
 14. Grant C, Wilson WH, Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18(1): 49-54.
 15. Malpica L, Palmer S, Deal A, Chen S, Zhu A, Moll S. Incidence and Time Course of Neutropenia in Patients Treated with Rituximab-Based Therapy for Non-Malignant Immune-Mediated Hematologic Diseases. *Blood*. 2019; 134(1): 390.
 16. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol*. 2010; 47(2): 180-186.
 17. Shah S, Kavachanda CG, Belani P, Ganesh RN, Negi VS. Early onset neutropenia and thrombocytopenia following rituximab in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(5): 946-950.
 18. Aparicio-Rovira M, Riveros A, Luna D, Cañete F, Olivé A. Enteritis lúpica: A propósito de un caso. *Gastroenterología y Hepatología*. 2022; 45(1): 131-132.
 19. Smith LW, Petri M. Lupus enteritis: an uncommon manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2013; 19(2): 84-86.
 20. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1980; 9: 237-247.
 21. Coronado A, Sánchez A, Stichweh D, McCarthy F, Espino M. Manifestaciones gastrointestinales en Lupus Eritematoso Sistémico: Un espectro diferente. *Pediatr Panamá*. 2019; 48(1): 30-34.
 22. Barrera M, Barrera R, de la Rivera M, Vela J, Monckeberg G. Enteritis lúpica como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico. Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2017; 145(1): 1349-1352.
 23. Aiyappan SK, Suvindran A. Lupus enteritis. *Pan Afr Med J*. 2019; 33: 205.
 24. Zúñiga Z, Norma Lizeth, Gonzales J, María Teresa, López A, Gonzalo, Briones Alfredo. Dificultades en el diagnóstico de enteritis lúpica: presentación de un caso. *Rev. méd. Chile*. 2019; 147(8): 1073-1077.
 25. Bindukumari Sureshkumar N, Gopinath P, Joshi A, Alumparambil Surendran S. Recurrent Lupus Enteritis While on Chronic Immunosuppressant Therapy. *Cureus*. 2022; 14(10): e30149.
 26. Potera J, Palomera Tejada E, Arora S, Manadan AM. Lupus Enteritis: An Uncommon Presentation of Lupus Flare. *Cureus*. 2021; 13(9): e18030.