

Síndrome de Reynolds. CREST asociado a cirrosis biliar primaria

Reynolds' syndrome.
CREST associated with biliary primary cirrhosis

Luciana Cabral Campana¹, Ligia No², Cristina Corbella³, Roberto Schroh⁴, Mercedes Hassan⁵

Resumen

El síndrome de Reynolds es la asociación de esclerodermia sistémica limitada tipo CREST y cirrosis biliar primaria. Se describen tres pacientes resaltando las características más notables de este síndrome a nivel cutáneo (Dermatol Argent 2008;14(4):276-280).

Palabras clave: CREST, cirrosis biliar primaria.

Abstract

Reynolds' Syndrome is the association between limited systemic scleroderma (CREST) and biliary primary cirrhosis. We report three patients with this syndrome emphasizing its main cutaneous characteristics (Dermatol Argent 2008;14(4):276-280).

Key words: CREST, biliary primary cirrhosis.

Introducción

El síndrome de Reynolds fue descrito en el año 1971 en referencia a la asociación de esclerodermia tipo CREST y cirrosis biliar primaria (CBP).^{1,2}

Como característica, estos pacientes no presentan formas floridas de esclerodermia; sólo manifiestan esclerodactilia con fenómeno de Raynaud, con poca esclerosis en la cara.³

Las manifestaciones del compromiso hepático también son oligosintomáticas, de lenta evolución y relativamente bien toleradas por los pacientes. Estas circunstancias favorecen el retraso de la consulta.^{4,5}

Los avances en la tecnología hicieron posible detectar más tempranamente y con más precisión a estos pacientes. Por ejemplo, con el desarrollo del cultivo celular Hep 2 se evidencia el patrón anticentrómero presente en el 70% de los CREST y el anticuerpo antimitocondrial presente en más del 80% de las CBP.^{2,6}

A continuación se presentan tres casos de pacientes con síndrome de Reynolds.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 53 años, con antecedentes de conización por SIL de alto grado. Acude a la consulta por presentar prur-

Fecha de recepción: 14/4/08 | Fecha de aprobación: 8/5/08

- Médico residente de Dermatología.
 - Médica Jefa de Residentes.
 - Médica dermatopatóloga.
 - Médico dermatopatólogo.
 - Jefa de Servicio de Dermatología.
- Hospital General de Agudos "J. M. Ramos Mejía". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Correspondencia

Prof. Dra. Mercedes Hassan
Arcos 2273 1º B - (1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina.
E-mail: mercedeshassan@yahoo.com.ar

rito generalizado, hiperpigmentación cutánea difusa, fenómeno de Raynaud, alopecia y pérdida de peso.

Al examen físico presenta nariz afilada, telangiectasias en cara, máculas en sal y pimienta en escote, dorso y tórax (**Fotos 1 y 2**), lesiones por raspado, hiperpigmentación generalizada, esclerodactilia, cicatrices en pulpejos de los dedos, fenómeno de Raynaud, esclerosis de antebrazos, alopecia cicatricial en parches, hipertriosis y condritis del pabellón auricular. Refiere ojo seco y boca seca.

Laboratorio: LDH 527 U/l; TGO 52 U/l; TGP 49 U/l; FAL 783 U/l. Proteinograma electroforético: con albúmina normal y aumento de globulinas: alfa 2 0,96 mg/dl (Valores normales: 0,3-0,7 mg/dl), beta 1,3 mg/dl (v.n.: 0,7-1 mg/dl), gamma 2,43 mg/dl (v.n.: 0,8-1,5 mg/dl).

VSG: 40 mm/h.

Perfil inmunológico: FAN (+) 1/40 patrón moteado anticentrómero.

Tránsito esofágico: tránsito en decúbito dorsal entrecido mayor a 1 minuto. Se visualiza disminución de la peristalsis.

Colangiorresonancia: vía biliar extrahepática normal.

Capilaroscopia: arcos avasculares en la mayoría de los dedos. Capilares dilatados. Hemorragia en mano derecha.

Test Rosa de Bengala: positivo. Test de Schirmer negativo. But 7".

Biopsia hepática: hígado con signos de pericolangitis y colangitis crónica y en actividad. Grado de actividad leve a moderada. Estadio de fibrosis expansiva portal con extensión subsinusoidal en áreas 1 y 3 acinares y de VHT (Dra. Cravero) compatible con CBP.

Biopsia glándulas salivales: compatible con Sjögren grado II.

Biopsia piel: esclerosis dérmica reticular asociada a neoformación de colágeno. Compatible con esclerodermia (**Foto 3**).

En base a la clínica y los valores de laboratorio se llega al diagnóstico de CREST incompleto (fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, trastornos en la motilidad esofágica y telangiectasias) asociado a Sjögren y CBP.

Caso 2

Varón de 61 años con antecedentes familiares de hepatopatías y antecedentes personales de enfermedad de motoneurona superior e inferior, anticuerpos antifosfolípidicos positivos y parotiditis a repetición. Consulta por presentar necrosis digital de dedo índice de mano izquierda y fenómeno de Raynaud de años de evolución.



Foto 1. Máculas en sal y pimienta.

Foto 2. Nariz afilada, hiperpigmentación generalizada.

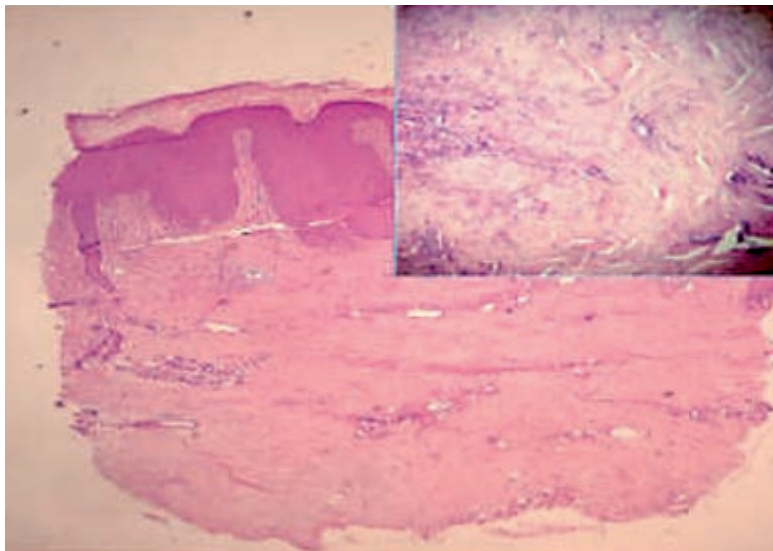


Foto 3. Esclerosis dérmica reticular, compatible con esclerodermia (H-E).



Foto 4. Necrosis en dedo índice de mano izquierda.

Al examen físico presenta fenómeno de Raynaud, necrosis dedo índice de mano izquierda, esclerodactilia (**Foto 4**).

Laboratorio: TGO 33 U/L, TGP 70 U/L, FAL 450 U/L, VSG 21 mm/h, proteínas totales 7,7 mg/dl, albúmina 3,8 mg/dl, aumento de globulinas, a expensas de la gamma globulina 2,2 mg/dl (v.n.: 0,8-1,5 mg/dl).

Perfil inmunológico: FAN (HEp 2) 1/80 patrón moteado fino. Anticentrómero (+), Anti CENP B (+), Anti SS-A Ro (+), Anti SS-B/La (+), Ac anti M2 (+).

Seriada esofagogastroduodenal: alteración en la motilidad esofágica en los 2/3 inferiores del esófago.

Capilaroscopia: en varios dedos y en la mayoría de los campos se observan abundantes megacapilares, muchas zonas avasculares y he-

morragias pericuticulares que conforman un patrón esclerodermiforme.

Biopsia de mucosa labial inferior: compatible con Sjögren.

Biopsia hepática: sobrecarga de hierro, hepatitis crónica mínima con cambios inespecíficos.

Diagnóstico: hepatitis reactiva inespecífica. Compatible con los primeros estadios de CBP.

Por la clínica, laboratorio y anatomía patológica se diagnostica CREST incompleto (fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y trastornos en la motilidad esofágica), Sjögren y CBP.

Caso 3

Mujer de 59 años. Sin antecedentes de importancia. Consulta por presentar fenómeno de Raynaud de años de evolución, prurito de 6 meses de evolución, úlceras digitales y telangiectasias en cara de 3 meses de evolución.

Al examen físico presenta telangiectasias en cara y escote, microstomía, queilitis angular, lengua depapilada, nariz afilada, fenómeno de Raynaud, úlceras digitales en los dedos mayor e índice de ambas manos, esclerodactilia, esclerosis de antebrazos. La paciente refiere boca y ojo seco (**Fotos 5 y 6**).

Laboratorio: TGO 171 U/L, TGP 54 U/L, FAL 1360 U/L, GGT 459 U/L, BT 3,8 mg/dl, BD 2,8 mg/dl. Proteínas totales 7,1 mg/dl, albúmina 2,3 mg/dl, aumento de globulinas: beta 1,04 mg/dl (v.n.: 0,7-1 mg/dl), gamma 3,19 mg/dl (v.n.: 0,8-1,5 mg/dl).

VSG: 73 mm/h.

Serologías: HIV, HBV, HVA (-), HCV (+).

Perfil inmunológico: FAN (-), anticentrómero (-), antimitocondrial: 1/500, FR 1/80, ANCA (-), Scl 70 (-).

TAC de tórax, abdomen y pelvis: fibrosis pulmonar, patrón en vidrio esmerilado, nódulos pulmonares bilaterales, hepatomegalia homogénea. Útero aumentado de tamaño.

Ecografía ginecológica: útero heterogéneo a expensas de una imagen compatible con mioma.

Colangiografía: vía biliar extrahepática normal. Capilaroscopia: capilares dilatados, con un patrón esclerodermiforme.

Tránsito esofágico: peristaltismo poco intenso, con persistencia del contraste por más tiempo del habitual.

Test de Schirmer y Rosa de Bengala: positivos.

Centellograma parotídeo: secreción de parótida derecha menor de 3%, de parótida izquierda 6% (valor normal: mayor de 40%).

Foto 5. Microstomía, queilitis angular.

Biopsia hepática: compatible con CBP estadio III. Fibrosis.
 Biopsia glándulas salivales: no se evidencian glándulas salivales.
 Biopsia piel: cuadro atrofoesclerodermiforme asociado a marcada elastosis solar.
 La clínica, laboratorio y anatomía patológica diagnóstican CREST incompleto (fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, trastornos en la motilidad esofágica y telangiectasias), Sjögren y CBP.

Comentarios

Se describen tres pacientes con síndrome de Reynolds (SR): 0/3 con calcinosis, 3/3 con fenómeno de Raynaud, 3/3 con esclerodactilia, 3/3 con trastornos en la motilidad esofágica y 2/3 con telangiectasias. Los tres estaban asociados a síndrome de Sjögren.

El SR se observa con mayor frecuencia en mujeres con edades de aproximadamente 50 años. Las manifestaciones del CREST preceden en meses a años a las manifestaciones hepáticas, presentándose a modo de un CREST incompleto.⁶ Puede asociarse a hipertensión pulmonar, propia del CREST, debido al compromiso de la arteria pulmonar y sus ramas.⁷ Las manifestaciones cutáneas de la CBP son prurito, hiperpigmentación cutánea que respeta mucosas, lesiones

Foto 6. Nariz afilada, telangiectasias.

CUADRO 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CBP.

Criterios diagnósticos de CBP (3 de 5)

Historia de colestasis crónica.
Aumento de la FAL 3 veces por encima de su valor normal.
Presencia de anticuerpos antimitocondriales.
Elevación de IgM sérica.
Biopsia hepática compatible.

por rascado, xantomas y xantelasmas. En el laboratorio existe aumento sostenido de las enzimas de colestasis y aumento de las gammaglobulinas (**Cuadro 1**).²

En el perfil inmunológico, se evidencia en el 70% de los casos FAN (+) con patrón anticentrómero, y en el 95% de los casos anticuerpo antimitocondrial (+).

En el 90% de los casos, el síndrome de Reynolds se asocia a síndrome de Sjögren.⁶

El pronóstico de la enfermedad está dado por la CBP, que tendría un curso más benigno al asociarse a esclerodermia.⁵

El ácido ursodesoxicólico, un inhibidor de la síntesis de sales biliares, es indicado para el tratamiento de la CBP, evidenciándose disminución del prurito y de la hiperpigmentación; también mejora la esclerosis cutánea al actuar como inmunomodulador. El mecanismo está, en la actualidad, en estudio.^{7,8}

Conclusión

Los pacientes con SR no presentan esclerosis en cara, ni calcinosis. El CREST se asocia a CBP en el 20% de los casos. Se estima que esta asociación sería mayor si se estudiaran adecuadamente los pacientes. La asociación con el síndrome de Sjögren se da en el 90% de los casos.^{4,6}

Referencias

1. Del Pozo, Aragonese H, Mateos J, Perez Oliva N. Síndrome de Reynolds. *Actas Dermosifiliogr* 1989;80:209-214.
2. Sahin M, Sarýtas U, Ozkan N, Ercan Tunc S. A case of primary biliary cirrhosis, CREST and Sjögren's syndrome overlap presented with severe esophageal variceal bleeding. *S.D.Ü. Týp Fak Derg* 2007;14:38-42.
3. Hassan M, Nudenberg B y cols. Consenso esclerodermia. *SAD*. 2006.
4. Hermida D, Pelli MJ, García S, Cabrera N. Síndrome de Reynolds: asociación de cirrosis biliar primaria y esclerodermia. A propósito de dos casos. *Dermatol Argent* 2006;2:120-124.
5. Rigamonti C, Shand L, Feudjo L, Bunn C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;55:388-394.
6. Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, Takagi H. Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: a comparison with patients with systemic sclerosis alone. *J Dermatol* 1999;26:18-22.
7. Hassan M, Sirito R, Antonini M, Grilli J. CREST e Hipertensión Pulmonar. *Pren Med Argent* 1986;73:208-212.
8. Poupon R, Poupon R, Balkau R. Ursodiol for the Long-Term Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 1994;330:1342-1347.



Modelos de edad y sexo con respecto a la actividad del interferón-alfa del suero en familias lúpicas

Los niveles de IFN- α están elevados en muchos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y pueden jugar un rol primario en su patogenia. El objetivo de este estudio fue determinar si la actividad del IFN en el LES y sus parientes de primer grado sanos es más alta en la juventud temprana, cuando la incidencia de LES es más grande. Se tomaron muestras de 315 pacientes con LES, 359 parientes de primer grado saludables y 141 donantes no vinculados; se midió la actividad del IFN en relación con la edad y con un determinado algoritmo se identificaron subgrupos con altos niveles de actividad de IFN.

Los resultados indican que la edad estaba inversamente correlacionada con la actividad del IFN en pacientes mujeres con LES, así como sus parientes mujeres de primer grado sanas. En pacientes varones y sus parientes de primer grado sanos, no se vio una correlación significativa entre la edad y la actividad del IFN.

Niewold TB, et al.
Arth Rheum 2008;58:2113-2119.

U



El efecto de la eliminación del *Helicobacter pylori* gástrico sobre las estomatitis aftosas recurrentes

Se ha sugerido que el *Helicobacter pylori* puede estar asociado con la estomatitis aftosa recurrente (EAR), así como con otras enfermedades. Los autores condujeron un estudio prospectivo en un total de 23 pacientes con EAR para investigar la relación entre el *H. pylori* y el EAR, y también el efecto de la suspensión de la medicación sobre la recurrencia.

Los materiales de biopsia fueron examinados histológicamente para ver si contenían el *H. pylori* o no. También se tuvo en cuenta la densidad. Los pacientes con *H. pylori* fueron seguidos hasta un año después de haber comenzado la terapéutica. No hubo correlación significativa entre la intensidad del *H. pylori* con el índice de recurrencia, el número, el diámetro y la mejoría en el tiempo de las lesiones en un seguimiento de un año. En conclusión, la erradicación del *H. pylori* puede tener efectos reducidos sobre la recurrencia y mejoría de la EAR.

Karaca S, et al.
Int J Dermatol 2008;47:615-617.

U