



Caso clínico

Enteropatía perdedora de proteínas asociada a lupus eritematoso sistémico refractaria con buena respuesta a rituximab



Pierina Sansinanea^{a,*}, Sebastián Augusto Carrica^b, Josefina Marcos^a y Mercedes Argentina García^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) General San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Gastroenterología, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) General San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de septiembre de 2014

Aceptado el 23 de enero de 2015

On-line el 26 de marzo de 2015

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico
Enteropatía perdedora de proteínas
Rituximab
Refractario

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Protein-losing enteropathy
Rituximab
Refractory

R E S U M E N

Se presenta un caso de enteropatía perdedora de proteínas (EPP) como manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico (LES). Se trata de una paciente de sexo femenino, de 17 años de edad, que consulta por síndrome ascítico edematoso e hipoalbuminemia. El diagnóstico de LES se estableció por la presencia de: rash malar, úlceras orales, trombocitopenia, anticuerpos antinucleares, anticardiolipinas IgM y anticoagulante lúpico positivos. Se descartó el compromiso renal y hepático como causa de hipoproteïnemia. El diagnóstico de la pérdida enteral de proteínas se realizó con el Clearance de alfa 1 antitripsina. La EPP fue refractaria a distintas líneas de inmunosupresores, como corticoides, ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina, presentando respuesta satisfactoria y sostenida a rituximab, lo que permitió la reducción de corticoides y la remisión de la enfermedad por tiempo prolongado.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Protein-losing enteropathy associated with refractory systemic lupus erythematosus with a good response to rituximab

A B S T R A C T

A case is presented of a protein-losing enteropathy (PLE) as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) in a 17 year-old female patient, who presented with ascites, edema and hypoalbuminemia. The diagnosis of SLE was based on the presence of: malar rash, oral ulcers, thrombocytopenia, antinuclear antibodies, IgM anticardiolipin antibody, and lupus anticoagulant. Renal and liver diseases were ruled out. The PLE diagnosis was confirmed with fecal alpha 1-antitrypsin clearance. The PLE was refractory to different lines of immunosuppressive agents like glucocorticoids, cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine, showing a satisfactory and sustained response with rituximab, allowing steroid sparing and long term remission.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

Las manifestaciones gastrointestinales son frecuentes en el LES. Síntomas inespecíficos, como anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, se observan hasta en un tercio de los pacientes con enfermedad activa. La ascitis, la enfermedad ulcerosa péptica y la disfagia presentan una frecuencia del 8-12, el 6 y el 1-7,3%, respectivamente. El

dolor abdominal, presente en el 8-37% de los pacientes, puede ser la manifestación de una complicación como la vasculitis mesentérica o bien atribuirse a causas no relacionadas con el lupus, como el síndrome de intestino irritable¹. La enteropatía perdedora de proteínas (EPP) es una manifestación clínica infrecuente asociada al LES, siendo en algunos casos la primera manifestación². La prevalencia es de alrededor del 2-3%^{3,4}. Se caracteriza por presentar hipoalbuminemia secundaria a la pérdida de proteínas a través del tracto gastrointestinal. Presentamos el caso de una paciente con LES asociada a EPP refractaria al tratamiento inmunosupresor convencional con respuesta satisfactoria a rituximab (RTX).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pierina95@hotmail.com (P. Sansinanea).

Caso clínico

Mujer de 17 años de edad, que ingresa al hospital para el estudio de ascitis de reciente comienzo. Manifestaba episodios de dolor abdominal crónico y diarrea de 3 años de evolución. En el examen físico presentaba rash malar, poliartrosis, alopecia, úlceras orales, anasarca y derrame pleural. La analítica destacaba: hemoglobina 11 g/dl, plaquetas 67.000/mm³, proteínas totales 35 g/l, albúmina 17 g/l, triglicéridos 800 mg/dl, velocidad de sedimentación globular 120 mm/1 h, C3: 58 mg/dl (90-180 mg/dl), C4: 13 mg/dl (10-40 mg/dl), sedimento urinario normal y proteinuria negativa en orina de 24 h. Los anticuerpos antinucleares (1/640 patrón moteado grueso), anti-DNA, anti-Sm, anti-Ro y anti-La, fueron negativos; la anticardiolipinas IgM 36 UMPL/ml (valor de referencia [VR] 15-20) y el anticoagulante lúpico resultaron positivos. Se diagnosticó LES en base a los criterios del American of College Rheumatology 1982. Se descartó compromiso renal y hepático como causa de la hipoproteinemia. Los exámenes de coprocultivo, coproparasitológico, antitransglutaminasa IgA/IgG, antipéptidos deaminados de gliadina IgG/IgA y antiendomiso IgA fueron negativos. En el estudio de materia fecal, el Clearance de alfa 1-antitripsina (CI A1AT) fue de 1.040 ml/24 h (VR < 30 ml/24 h). Se realizó una videoescoopia digestiva alta que informó segunda porción duodenal con marcado edema que condicionaba engrosamiento de pliegues duodenales. Las biopsias de duodeno demostraron duodenitis crónica inespecífica con conservación de la relación criptovillositaria y edema coriónico. En la videocolonoscopia no se encontraron lesiones y las biopsias mostraron cambios inespecíficos. Se diagnosticó EPP asociada al LES y se inició tratamiento con metilprednisolona (MP) por vía intravenosa (iv) en pulsos de 1 g durante 3 días, ciclofosfamida (CF) 500 mg quincenal por 6 dosis, seguido por azatioprina (AZA) 150 mg/día e hidroxiquinona 400 mg/día, con una pauta de descenso de corticoides hasta 20 mg/día. A los 2 meses de inicio del tratamiento, se logró la remisión y se mantuvo asintomática durante 24 meses, durante el cual la paciente continuaba con AZA 150 mg/día como tratamiento de mantenimiento. En la [tabla 1](#) se muestran los parámetros de laboratorio y respuesta al tratamiento.

A los 24 meses presenta su primer recaída, con síndrome ascítico edematoso (SAE), sin otras manifestaciones clínicas de actividad de LES. En la analítica presentaba niveles de C3 disminuidos, por lo que se indicó nuevamente iniciar MP en pulsos iv de 1 g durante 3 días consecutivos y CF iv en dosis de 1 g/mes. Continuó con ciclosporina 200 mg/día como terapia de mantenimiento. Esta última debió suspenderse por intolerancia gastrointestinal. La paciente presentaba reactivación de los síntomas tras el descenso de prednisona por debajo de 30 mg/día. Como complicación de la corticoterapia prolongada, desarrolló necrosis ósea avascular en ambas rodillas.

Al año presentó una segunda recaída con SAE, sin otros síntomas de actividad del LES, por lo que recibió nuevamente CF 500 mg iv quincenal por 6 dosis. Quince meses después presentó una nueva recidiva, con marcado deterioro del estado nutricional; la paciente se encontraba con corticoides en dosis de 20 mg/día. Inició

alimentación parenteral y tratamiento con mofetil micofenolato (MMF) 3 g/día durante 3 meses. Ante falta de respuesta clínica y analítica, se indicó RTX 375 mg/m²/semanal por 4 dosis asociado a 2 g de MMF, alcanzando la remisión completa 5 meses después.

Ante la severidad de la enfermedad y la refractariedad a los diversos inmunosupresores, se decide pautar una nueva dosis de RTX a los 6 meses. No se realizó monitorización de linfocitos CD19. En la actualidad, lleva 2 años de remisión del LES y de la EPP, en tratamiento con prednisona 2 mg/día y MMF 1 g/día. No se detectó durante el seguimiento ningún efecto adverso relacionado a RTX.

Discusión

La EPP es una entidad asociada a pérdida de proteínas a través del tracto gastrointestinal. Clínicamente, se manifiesta con dolor abdominal, diarrea de intensidad variable y edemas periféricos. La hipoalbuminemia con proteinuria negativa es el hallazgo más frecuente⁵. Se puede asociar a una gran variedad de desórdenes, tales como: enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis, linfoma, linfangiectasia, enfermedad de Whipple, enfermedad celíaca, amiloidosis y enfermedades autoinmunes.

La EPP es una manifestación infrecuente en el LES. En una serie de casos de 15 pacientes con LES del Hospital de Pekín Union Medical College, el 53% de los pacientes presentó EPP como manifestación inicial del LES, presentando solo el 40% diarrea y dolor abdominal. La mayoría presentó algún grado de edema periférico: ascitis (73%), derrame pleural (60%), y derrame pericárdico (47%). Todos los pacientes tenían hipoalbuminemia, hipocomplementemia (80%), dislipidemia (67%) e hipocalcemia (40%)⁶. Si bien la causa es desconocida, existen varios mecanismos patogénicos propuestos: injuria vascular mediada por complemento, vasculitis mesentérica no necrosante, linfangiectasia adquirida y aumento de la permeabilidad microvascular intestinal mediada por interferón gamma, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y otras citocinas⁷⁻¹¹.

El diagnóstico de EPP se realiza mediante la combinación de las manifestaciones clínicas, demostración de la pérdida de proteínas a través del tracto gastrointestinal mediante centellografía con albúmina marcada con TC-99, el CI A1AT en materia fecal, la respuesta al tratamiento y la exclusión de otras causas de hipoalbuminemia². La centellografía con TC-99 es el estudio de elección para el diagnóstico, ya que presenta alta sensibilidad (el 100 vs. el 46%) y alto valor predictivo negativo (el 100 vs. el 63%) comparado con el CI A1AT. Por otro lado, permite detectar la localización de la pérdida enteral^{12,13}. En el caso descrito, no se realizó la centellografía con TC-99 por falta de disponibilidad. Utilizamos el CI A1AT, que nos permite realizar seguimiento y evaluar la respuesta al tratamiento.

En una revisión sistemática, se registraron 112 pacientes con EPP asociada a LES, de los cuales el 42% respondió a terapia con esteroides y el 66% requirió otro inmunosupresor el cual incluyó en el 46% la CF, en el 33% la AZA y en el 7% la combinación de AZA con CF⁵. En cuanto a la indicación de RTX, hasta el momento solo se

Tabla 1
Evolución de parámetros de laboratorio y tratamiento

	Diagnóstico/Inicial	MP + CF + AZA	MP + CF + CP	CF + MMF	5 meses tras 1.ª infusión RTX	2 años tras 2.ª infusión de RTX
CI A1AT (ml/24 h)	1040	26	177	400	0.3	0.03
PT (g/l)	3.5	6.4	3.9	3.7	5.8	7.5
Albúmina (g/l)	1.7	3.9	1.4	1.8	2.5	4
PD (mg/día)	-	40	30	20	8	2

AZA: azatioprina; CF: ciclofosfamida; CI A1AT: Clearance de alfa 1-antitripsina; CP: ciclosporina; MMF: mofetil micofenolato; MP: metilprednisolona pulsos; RTX: rituximab; PD: prednisona; PT: proteínas totales (normal: 60-80).

ha reportado un caso de EPP asociado a síndrome de Sjögren, con buena respuesta al mismo¹⁴.

El RTX es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. A pesar de que no existen trabajos clínicos aleatorizados controlados que demuestren el beneficio de RTX en el LES, existe evidencia de su eficacia en estudios observacionales y casos reportados. En todos los casos, el tratamiento se indicó en formas refractarias, definidas como pacientes que no alcanzaban la remisión o presentaban recaídas de la enfermedad a pesar de una dosis óptima de corticoides y falla en al menos 2 inmunosupresores. Ramos-Casals et al. analizaron la eficacia off-label de RTX en pacientes con LES y encontraron una respuesta superior al 80% en nefritis proliferativas, compromiso neurológico y hematológico (anemia hemolítica y trombocitopenia); por el contrario, la tasa de respuesta fue menor del 50% en manifestaciones cutáneas y articulares. A su vez, permitió disminuir la dosis de esteroides en el 79% y suspender los mismos en el 14%^{15,16}.

En conclusión, la EPP es una complicación infrecuente del lupus que debiera sospecharse en pacientes que presentan hipoalbuminemia persistente, edemas periféricos, derrame pleural y ascitis luego de excluir principalmente enfermedad renal y hepática. El tratamiento con RTX debiera considerarse en forma temprana ante el fracaso a un segundo inmunosupresor, evitando probablemente el desarrollo de daño irreversible relacionado con la corticoterapia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hallegra DS, Venuturupalli S. Gastrointestinal and hepatic manifestations. En: Wallace DJ, Hahn BH, editores. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8.ª ed. Elsevier; 2013. p. 415–25.
- Law ST, Ma KM, Li KK. The clinical characteristics of lupus related protein-losing enteropathy in Hong Kong Chinese population: 10 years of experience from a regional hospital. *Lupus*. 2012;21:840–7.
- Chng HH, Tan BE, Teh CL, Lian TY. Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: Lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy. *Lupus*. 2010;19:1404–13.
- Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: Insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2971–7.
- Al-Mogairen SM. Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): A systematic review. *Rheumatology Int*. 2011;31:995–1001.
- Zheng WJ, Tian XP, Li L, Jing HL, Li F, Zeng XF, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus analysis of the clinical features of fifteen patients. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:313–6.
- Aguiar FM, Menescal ZL, Costa DM, Correia JW, Paiva JG, Correia JM. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: Case report. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:960–4.
- Viallard JF, Pellegrin JL, Ranchin V, Schaevebeke T, Dehais J, Longy-Boursier M, et al. Th1 (IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol*. 1999;115:189–95.
- Tyrrell-Price J, Lydyard PM, Isenberg DA. The effect of interleukin-10 and of interleukin-12 on the in vitro production of anti-double-stranded DNA antibodies from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2001;124:118–25.
- Yazici Y, Erkan D, Levine DM, Parker TS, Lockshin MD. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: Report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. *Lupus*. 2002;11:119–23.
- Carneiro FO, Sampaio LR, Brandão LA, Braga LL, Rocha FA. Protein-losing enteropathy as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:445–8.
- Chau TN, Mok MY, Chan EY, Luk WH, Lai KB, Li FT, et al. Evaluation of performance of measurement of faecal α 1-antitrypsin clearance and technetium-99m human serum albumin scintigraphy in protein-losing enteropathy. *Digestion*. 2011;84:199–206.
- Khalesi M, Nakhaei AA, Seyed AJ, Treglia G, Zakavi SR, Sadeghi R, et al. Diagnostic accuracy of nuclear medicine imaging in protein losing enteropathy: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013;76:413–22.
- Uraoka Y, Tanigawa T, Watanabe K, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. Complete remission of protein-losing gastroenteropathy associated with Sjögren's syndrome by B cell-targeted therapy with rituximab. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1266–8.
- Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas J, Martínez-Berriotoxa A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:468–76.
- Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:175–85.