

# LA PIEL EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES

## Síndrome de Reynolds

Víctor Hugo Pinos León y Eduardo Garzón Aldás

Hospital Dermatológico Gonzalo González. Universidad Central del Ecuador. Quito. Ecuador.

Reynolds et al<sup>1</sup> describieron en 1971 a 6 pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) clásica que presentaban de forma concomitante grados variables de esclerodermia. Desde entonces esta asociación se denomina síndrome de Reynolds y ha sido claramente documentada.

La mayoría de los casos ocurren en mujeres y se presentan como una esclerodermia sistémica limitada tipo CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias). Para establecer este diagnóstico no es preciso que estén todos estos elementos, ya que con sólo dos se puede diagnosticar el denominado CREST incompleto<sup>2</sup>.

Las manifestaciones de la afección hepática son oligosintomáticas, de lenta evolución y relativamente bien toleradas por los pacientes. Estas circunstancias favorecen el retraso de la consulta<sup>3</sup>.

Se presenta el caso de un paciente que acudió a la consulta debido a manifestaciones dérmicas indicativas de esclerodermia y en el que se hallaron, casualmente, alteraciones hepáticas causadas por una cirrosis biliar primaria, lo que permitió establecer el diagnóstico de síndrome de Reynolds.

### CASO CLÍNICO

Varón de 51 años de edad, con antecedentes de intervención quirúrgica hacía 6 años por hiperplasia prostática benigna. Su cuadro actual se había iniciado hacía aproximadamente 2 años, de forma insidiosa y progresiva, con entumecimiento e hiperpigmentación cutánea difusa acompañada de áreas hipopigmentadas, prurito generalizado, fenómeno de Raynaud, astenia y pérdida de peso.

En la exploración física se observó una dermatosis generalizada que se manifestaba con hiperpigmentación difusa, esclerodactilia, rostro perfilado e inexpresivo, máculas en sal y pimienta en el hemitórax izquierdo (fig. 1), también tenía telangiectasias en: cara (fig. 2), abdomen y extremidades superiores. Las manos y los pies estaban fríos. El resto de la exploración física fue normal.

Correspondencia: Dr. V.H. Pinos León.  
Correo electrónico: vh\_neo@msn.com

Ante un diagnóstico clínico de esclerodermia el paciente fue hospitalizado y se realizaron las siguientes exploraciones, consideradas necesarias en este tipo de pacientes: anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anticentrómero, que resultaron positivos, anticuerpo anti-Scl-70 (antitopoisomerasa I) que fue negativo. Se realizó una biopsia cutánea que mostró una epidermis atrófica, dermis con abundantes haces de colágeno engrosados y eosinofílicos, vasos con células endoteliales prominentes, anexos cutáneos con signos de atrofia y ausencia de tejido adiposo perianexial. Se observaba también un infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular y perianexial, y pérdida de los folículos pilosos. El tránsito esofágico mostró un peristaltismo poco intenso, con persistencia del contraste por más tiempo del habitual. El hemograma fue normal y la bioquímica hemática evidenció alteración en las pruebas de función hepática (PFH) con predominio colestásico y leve citólisis: fosfatasa alcalina (FA), 416,6 (44-147) U/l; GGT, 298,6 (0-51) U/l; AST, 59,9 (8-37) U/l, y ALT, 96,6 (10-34) U/l. El resto de los exámenes, incluidos bilirrubinas, proteínas y tiempo de protrombina, fue normal.

Debido a la alteración de la función hepática, solicitamos pruebas serológicas de hepatitis A, B y C, que resultaron negativas, y una ecografía abdominal que detectó cambios compatibles con cirrosis hepática y ascitis.

Ante un paciente con cirrosis sin antecedentes de ingesta crónica de alcohol ni de medicamentos y sin evidencia de hepatitis viral, se sospechó un cuadro de origen inmunitario por lo que se solicitó anticuerpos antimitocondriales (AMA) que resultaron positivos.

Según los hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos, se llegó al diagnóstico de síndrome de CREST incompleto acompañado de cirrosis biliar primaria, asociación denominada síndrome de Reynolds.

Se pautó tratamiento con ácido ursodexocólico; sin embargo, el paciente solicitó el alta antes de poder iniciar la medicación y no acudió a consultas de control.

### COMENTARIO

El síndrome de CREST fue descrito por primera vez en 1964 como una combinación de hallazgos que imitaban una telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Weber-Rendu), pero desde entonces ha sido reconocido como una variante relativamente benigna y lentamente progresiva de esclerosis sistémica<sup>4</sup>. Son varias las clasificaciones de esclerodermia; la propuesta por Maricq y Valter<sup>2</sup> se basa en el espectro de la enfermedad y clasifica el CREST como una esclerodermia tipo VI donde no hay alteración cutánea o tan sólo esclerodactilia; si hay telangiectasias, éstas deben estar acompañadas de dos o más componentes del CREST, o si los anticuerpos anticentrómero son positivos, éstos necesitan tan sólo dos elementos más del complejo sintomatológico para confirmar el diagnóstico.

El paciente cuyo caso presentamos tenía un cuadro compatible con el síndrome de CREST, que fue considerado incompleto por no poseer calcinosis. El análisis inmunológico encontró ANA y anticuerpos anticentrómero positivos, estos últimos están en el 82-96% de los pacientes, con una especificidad del 96%<sup>5</sup>. Además, vale la pena recalcar que la hipomotilidad esofágica que presentaba nuestro paciente parece ser más manifiesta cuando los ANA y los anticuerpos anticentrómero son positivos en presencia de anti-Scl70 negativo<sup>6</sup>.

La asociación del síndrome de CREST con enfermedades hepáticas fue argumentada en primera instancia en 1970 por Murray-Lyon et al<sup>7</sup>, quienes reseñaron 2 casos de CBP y síndrome de CREST. Posteriormente, Reynolds et al<sup>1</sup> describieron más casos y lo definieron como síndrome.



**Figura 1.** Hiperpigmentación difusa, rostro perfilado, máculas en sal y pimienta en el tórax anterior.



**Figura 2.** Telangiectasias en la cara.

La CBP es una enfermedad hepática autoinmunitaria que generalmente afecta a mujeres de mediana edad y se caracteriza por inflamación y destrucción de los conductos biliares; produce colestasis y cirrosis<sup>8,9</sup>. Casi el 50% de los pacientes con CBP tienen una enfermedad autoinmunitaria como la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren y el fenómeno de Raynaud. La CBP es la manifestación hepática más común en la esclerosis sistémica. La frecuencia de la asociación entre esclerosis sistémica y CBP es del 5-10% y, por lo general, la primera se manifiesta como un síndrome de CREST<sup>10-12</sup>. En la esclerosis sistémica limitada se ha informado un 8% de AMA, típicos de la CBP, dirigidos al autoantígeno 72-Kd M2; los pacientes con CBP tienen un 9-29% de anticuerpos anticentrómero, característicos de la esclerosis sistémica limitada<sup>3</sup>.

La CBP tiene un origen autoinmunitario, con presencia de linfocitos T en áreas de destrucción de los conductos biliares y reactividad específica de autoanticuerpos con los antígenos de superficie de las células del epitelio biliar. La CBP empieza en forma insidiosa, lo más frecuente es que se presente como prurito sin ictericia, acompañado de fatiga o que se descubra en forma accidental al realizar PFH que evidencian altas concentraciones de FA más la presencia de AMA<sup>13</sup>, como sucedió en este caso, ya que el único síntoma dependiente de la CBP comunicado por el paciente fue astenia.

El diagnóstico de CBP se basa actualmente en tres criterios: la presencia de AMA en el suero, la elevación de

enzimas hepáticas de colestasis (fosfatasa alcalina) durante más de 6 meses y los hallazgos histopatológicos compatibles de la enfermedad hepática. Un diagnóstico probable exige dos criterios, y uno definitivo, los tres. Algunos autores creen que la biopsia no es necesaria<sup>14</sup>.

La supervivencia de los pacientes con CBP sin tratamiento es de alrededor de 10 años. Parece que tendría un curso más benigno cuando se asocia a esclerodermia<sup>3</sup>. El tratamiento de elección es el ácido ursodesoxicólico. Otros medicamentos empleados son los inmunosupresores y los antifibróticos; el trasplante hepático también es una alternativa terapéutica. Se debe considerar en estos pacientes las consecuencias de la colestasis crónica, la osteoporosis, la deficiencia en la absorción de vitaminas liposolubles, la hipercolesterolemia y la esteatorrea, entre otras<sup>15</sup>.

El síndrome de Reynolds se observa con mayor frecuencia en mujeres alrededor de los 50 años. Las manifestaciones del CREST preceden en meses a años a las manifestaciones hepáticas, presentándose a modo de un CREST incompleto<sup>12</sup>.

El pronóstico de la enfermedad depende de la evolución de la CBP. El ácido ursodesoxicólico disminuye el prurito y la hiperpigmentación, pero también mejora la esclerosis cutánea al actuar como inmunomodulador, por lo que constituye el tratamiento de elección para el síndrome de Reynolds<sup>16</sup>.

Es importante recordar esta enfermedad debido a que el 80% de los casos se diagnostican con posterioridad.

ridad a la esclerodermia o ante la aparición de prurito, ictericia, xantomas, hepatomegalia y/o alteración del estado general, típicos de la CBP. También se puede presentar con hiperpigmentación difusa que resalta las mucosas y que puede llegar a ser muy intensa.

### CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la esclerodermia, pueden presentar evidencias de enfermedad hepática concomitante<sup>17</sup>.

El deterioro hepático en estas enfermedades ha sido bien documentado, pero generalmente se considera un cuadro raro. La gravedad es variable y puede manifestarse tan sólo con una leve alteración asintomática de las transaminasas o puede iniciarse como una cirrosis con insuficiencia hepática grave<sup>18</sup>. Estos pacientes habitualmente están en tratamiento con numerosos medicamentos hepatotóxicos o padecen una hepatitis viral coincidente y así se justifica con cierta frecuencia su deterioro hepático. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas tienen un riesgo relativo elevado para desarrollar trastornos hepáticos del mismo origen, como hepatitis autoinmunitaria, CBP, hiperplasia regenerativa nodular y fibrosis portal con arquitectura lobular anormal e incluso síndromes vasculares como el síndrome de Budd-Chiari<sup>10</sup>.

Es por esto que en pacientes que se presenten a la consulta con enfermedades autoinmunitarias sistémicas deben realizarse pruebas de función hepática para detectar estas alteraciones que muchas veces pueden coexistir silenciosamente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, Peters RL. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. *Am J Med.* 1971;50:302-12.
2. Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22 3 Suppl 33:S5-13.
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. Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1964;114:361-83.
5. Aeschlimann A, Meyer O, Bourgeois P, Haim T, Belmatoug N, Palazzo E, et al. Anti-Scl-70 antibodies detected by immunoblotting in progressive systemic sclerosis: specificity and clinical correlations. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:992-7.
6. Gonzalez R, Storr M, Bloching H, Seige M, Ott R, Allescher HD. Autoantibody profile in progressive systemic sclerosis as markers for esophageal involvement. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:123-7.
7. Murray-Lyon IM, Thompson RPH, Ansell ID, Williams R. Scleroderma and primary biliary cirrhosis. *Br Med J.* 1970;3:258-9.
8. Burt AD. Primary cirrhosis and other ductopenic disease. *Clin Liver Dis.* 2002;6:363-80.
9. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorder and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1046-9.
10. Yaussef WI, Tavil AS. Connective tissue disease and liver. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:345-9.
11. Walker NJ, Zurier RB. Liver abnormalities in rheumatic disease. *Clin Liver Dis.* 2002;6:933-46.
12. Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, Takagi H, Tamura T, Miyachi Y. 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.
13. Mackay IR. Autoimmunity and primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:519-33.
14. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353:1261-73.
15. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2006;130:715-20.
16. Stadie V, Wohlrab J, Marsch WC. Reynolds syndrome – a rare combination of 2 autoimmune diseases. *Med Klin (Munich).* 2002;97:40-3.
17. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:123-9.
18. Zapata L. Enfermedades autoinmunes sistémicas y compromiso hepático. *Gastr Latinoam.* 2007;18:202-7.