Jornada Científica de Postgrado

Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Título: Linfadenitis necrotizante y hepatitis lúpica.Presentación de un caso.

Autora: Yesenia Soto Vargas*.

*Especialista de 1er grado en MGI y Residente de 1er año de Reumatología

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmunitario, multisistémico, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, así como una extrema heterogeneidad en su presentación y gravedad de la enfermedad. La linfadenitis necrotizante puede estar asociada con múltiples condiciones, tales como neoplasias, infecciones y enfermedades inflamatorias. En él LES, la linfadenitis necrotizante no es un signo común. La enfermedad de Kikuchi Fujimoto se caracteriza por la presencia de linfadenitis necrotizante, con características clínicas y patológicas comunes al LES, que pueden sugerir una posible relación entre estas dos enfermedades. La afectación hepática es frecuente en el lupus y constituye un reto diagnóstico pues puede ser por diferentes causas incluyendo la actividad de la enfermedad. A continuación se presenta un caso de una mujer con Lupus Eritematoso Sistémico con linfadenitis necrotizante y Hepatitis lúpica.

Palabras clave: linfadenitis necrotizante, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kikuchi Fujimoto, hepatitis lúpica.

INTRODUCCIÓN.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmunitario, multisistémico, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, así como una extrema heterogeneidad en su presentación y gravedad de la enfermedad[1].

La linfadenitis necrotizante puede estar asociada con múltiples condiciones, tales como neoplasias, infecciones y enfermedades inflamatorias. En él LES, la linfadenitis es un signo común, pudiendo presentarse en el 19 a 67% de los casos, sin embargo la adenitis necrotizante no es frecuente en esta enfermedad. El tamaño de los ganglios puede ser variable y se presenta más frecuentemente a nivel cervical, mesentérico, axilar e inguinal.[2]

Desde el punto de vista histológico en la adenitis lúpica se puede observar abundantes células plasmáticas y agregados de restos nucleares degenerados, como cuerpos hematoxilínicos (células LE).[3]

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (KFD), también conocida como linfadenitis necrosante histiocítica de Kikuchi, es una condición rara y benigna de causa desconocida, caracterizada por linfadenitis necrosante subaguda cervical, acompañado de fiebre y leucopenia, usualmente en mujeres asiáticas, aunque puede afectar cualquier raza. Se describió inicialmente en mujeres jóvenes, aunque ocurre también en varones, con una relación de 1:4 a 1:6. La histopatología de los ganglios linfáticos afectados es la clave diagnóstica, en donde se distinguen tres fases: proliferativa, necrosante y xantomatosa. La asociación EFK y LES es poco frecuente y suele ser difícil el diagnóstico al compartir características clínicas y de laboratorio[4].

Durante el curso de las enfermedades autoinmunes sistémicas, también denominadas como no órgano específicas, uno de los órganos que puede afectarse con frecuencia es el hígado. La afectación hepática en el LES ocurre en el 50-60% de los pacientes en algún momento durante el curso de su enfermedad. [5] Entre el 30 y el 50 % de los pacientes tienen hepatomegalia y el 23,5% de los pacientes tienen enzimas hepáticas elevadas.[6-8] En muchos casos, estas transaminasas elevadas se deben a fármacos hepatotóxicos, hepatitis viral o

hígado graso. Cuando se descartan estas causas de elevación de las transaminasas, se deben considerar las enfermedades hepáticas primarias, como la hepatitis autoinmune (HAI) o la enfermedad hepática relacionada con el lupus. Esta evaluación requiere una consideración cuidadosa de las enfermedades hepáticas asociadas con el LES, incluida la hepatitis lúpica y los síndromes de superposición de LES, y requiere una evaluación clínica exhaustiva, pruebas serológicas y, a menudo, una biopsia hepática.[9]

La hepatitis asociada al lupus eritematoso sistémico ("hepatitis lupus") y la HAI ("hepatitis lupoide") son dos enfermedades diferentes, aunque ambas son trastornos autoinmunes con poliartralgias, hipergammaglobulinemia y ANA positivos. La diferenciación entre hepatitis lúpica y hepatitis autoinmune con manifestaciones extrahepáticas no es fácil. Además, ocasionalmente ocurren presentaciones de superposición de las dos enfermedades. El 25 % de los pacientes con HAI cumplen los criterios revisados del ACR para LES. La presencia de exantema malar, líquido pleural, úlceras orales, leucopenia, proteinuria e hipocomplementemia sugieren LES. Un diagnóstico preciso es fundamental, ya que la hepatitis lúpica es una afección benigna y la hepatitis autoinmune se asocia con un pronóstico desfavorable, tasas más altas de progresión y la necesidad de una terapia agresiva.[9]

Debido a los diferentes diagnósticos a plantear ante un paciente con adenitis necrosante y afectación hepática, nos pareció interesante la presencia de estas 2 entidades como expresión de actividad en un paciente con LES, lo que motivó la presentación del caso con fines educativos.

PRESENTACIÓN DEL CASO.

Motivo de Ingreso: Aumento de volumen en región axilar izquierdo.

Historia de la Enfermedad Actual: Paciente femenina, blanca de años de edad, con antecedente de Lupus Eritematoso Sistémico de 10 años de evolución, que en su debut presento eritema malar que respeta los pliegues nasogenianos, fotosensibilidad, caída de cabello, artritis de varios grupos articulares de los miembros superiores, fenómeno de Raynaud, anti DNA positivo, anti C1q, anti Ro y anti histona a altos títulos, hipocomplementemia, leucopenia y linfopenia. Por lo que cumplió tratamiento con Prednisona a dosis variable y Cloroquina 250 mg diarios que había dejado de consumirlo hacía tres meses por decisión propia. Acude a en su área de salud, porque desde hacía tres meses presentaba una masa redondeada y dolorosa en la región axilar izquierda con crecimiento progresivo, móvil, con bordes irregulares, adherida a planos profundos de 3- 4cm, por lo que deciden realizarle ultrasonido axilar, describiendo adenomegalia de aspecto patológico, por lo que se le realiza excéresis del ganglio para estudio histológico, días después comienza a presentar síntomas generales como decaimiento ,anorexia, dolores musculares, náuseas frecuentes, lesiones cutáneas fotosensibles eritematosas en la cara y V del escote además de fiebre de hasta 38 grados vespertinas sin escalofríos, por lo que se decide su ingreso para estudio y tratamiento.

Datos Positivos al examen Físico:

Piel: Presencia de eritema malar que respecta el surco nasogeniano y eritema en V del escote.

Cuello: Presencia en la fosa supraclavicular de masa de 3-4cm, con bordes definidos redondeadas, dolorosa.

Mama: presencia de masa de más menos 2cm de bordes irregulares, dolorosa al tacto.

Región axilar izquierda: Presencia de cicatriz de 2 cm secuela de la exceresis de ganglio y en planos axilares profundos, masa móvil redondeada de 3-4 cm doloroso, con bordes irregulares.

Sistema respiratorio: Disminución del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, se auscultan estertores crepitantes en ambas bases.

Abdomen: Suave depresible, dolorosa a la palpación profunda, no visceromegalias.

Exámenes complementarios:

Complementarios	**Ingreso 6-7-19.**	**Seguimiento**			**Egreso 29-7-19**	**Evolutivo**
		17-7-20	**20-7-19**	**23-7-19**		
Conteo global leucocitos	2.6		0.76	6.51	4.03	
Conteo global eritrocitos	3.76		3.9	4.15	4.38	
hemoglobina	9.9		10.5	11.3	11.0	
hematocrito	0.29		31.9	33.6	34.2	
Linfocitos	0.4		28.9	0.58		
Monocitos	0.19		0.08	0.44		
Neutrofilos	3.88		0.46	5.48		
Eosinofilos	0		0	0		
Basofilos	0		0	0.01		
Conteo de plaqueta	144		87	100	150	
Eritrosedimentación	98		63		75	
TGO	35	147	198	129	71	
TGP	24	49	75	82	82	
GGT	884	1553	1293.4	1501	870	
Fosfatasa alcalina	652	928	928	794	488	
Triglicéridos	2.7	4.71	5.3	6.3	6.74	
colesterol	4.1	4.4	4.3	5.7	5.6	
Proteínas totales	72	68			79	
C4	0.09					
Proteína C Reactiva	168.9				2.3	
albumina	36	32		38		

amilasa		163	186.9	263	148	
LDH en suero		987		640	296	
Perfil Hepático Autoinmune	Negativo					
Antígeno de superficie para virus de hepatitis B	Negativo					
Serología para virus de hepatitis C negativo	Negativo					
Marcadores de actividad del LES	Negativos					

Ultrasonido de partes blandas (17/7/19)	Ambas cadenas axilares con adenopatías hipoecoicas redondeadas la mayor del lado izquierdo que mide 3cm. En axila izquierda el aumento de volumen que se observa está relacionado con colección de aspecto celular que está en espesor del TCS que mide 26x12 mm observándose varias adenopatías vecinas de baja ecogenicidad, la mayor mide 31x31mm.
Ultrasonido abdominal (10/7/19)	Ambos riñones aumentandos de tamaño ,RD mide 14,5x5,1mm parénquima 1,4cm,el RI mide 14,4x5mm parénquima 1,4 cm sin litiasis ni dilatación y ecogenicidad conservada. Bazo con aumento de tamaño mide 14,1x7 cm. Vesícula contraída a pesar de encontrarse en ayunas la paciente. Ligera hepatomegalia a predominio lóbulo izquierdo observándose imagen nodular sólida predominantemente isoecogenica de 34x35mm vascularizada al estudio Doppler con aspecto

	sugestivo de Hemangioma.
Ultrasonido de mama (10/7/19)	En axila derecha se observan múltiples adenopatías de baja ecogenicidad de aspecto patológico sin hilio ,la mayor mide 17x8mm. No se observan alteraciones nodulares sólidas o quísticas en las mamas.
Rastreo ganglionar profundo	En cadena lateral inguinal se observan múltiples adenopatías de baja ecogenicidad ,la mayor de 13x12mm. Múltiples adenopatías retroperitoneales a nivel de epigastrio
Biopsia de ganglio	Extensa necrosis del parénquima ganglionar, con mínimos folículos residuales, linfoadenitis necrotizante con patrón de linfoadenitis lúpica sistémica diagnostico diferencial de linfoadenitis de Kikuchi Fujimoto.
Biopsia de médula ósea	Medula ósea ligeramente hipocelular a expensa de los tres sistemas ,entremezclada con áreas de hipercelularidad a expensa del sistema granulopoyetico, no se observa pigmento hemoisderinico no inflamatorio tumoral medula ósea reactiva

TAC DE TORAX	Múltiples adenopatías a nivel del cuello y de ambas axilas, mayores en número y tamaño en axila izquierda que desplaza los planos vasculares, dichas adenopatías se muestran marcadamente con el contraste. En el mediastino múltiples adenopatías de similares características Banda de actelectasia hacia la base pulmonar izquierda sin otras alteraciones mediastinales ,ni pleuropulmonares Hígado de tamaño normal con lesión focal en lóbulo izquierdo de 20mm (hemangioma) con adenopatías retroperitoneales a nivel de epigastrio con características similares. Bazo de tamaño normal que impresiona alteración de sus contornos con sus bordes romos sin definirse lesión focal. Riñones normales sin alteraciones. Múltiples adenopatías retroperitoneales a nivel de epigastrio de similares características a las descritas anteriormente Se sugiere descartar proceso linfoproliferactivo.

Se le realiza endoscopia digestiva superior por el antecedente de vómitos a repetición describiéndose Pangastritis, además de drenaje biliar el cual reporta

Giardia lambia y en el bilicultivo se aisló un Enterobacter cloacae para lo que se se indicó tratamiento con Meropenem. Se realiza Medulograma y Biopsia de Cresta Ilíaca para descartar proceso linfoproliferactivo con informe preliminar de no infiltración medular. Se recibe resultado de la biopsia del Ganglio axilar compatible con una adenitis lúpica necrotizante.

Durante el ingreso desaparecieron los síntomas digestivos con inhibidores de la bomba de protones, se interconsultó con Cirugía General y Gastroenterología descartándose Pancreatitis aguda y enfermedad autoinmune hepática, coincidiendo con la hipótesis diagnóstica de hepatitis lúpica, se indicó tratamiento con Metilprednisolona 1 gramo EV por 3 días, seguido Prednisona a 0.5 mg por kg de peso corporal diario por 6 semanas con mejoría rápidamente de las manifestaciones clínicas.

DISCUSIÓN.

La asociación de la KFD con él LES es poco frecuente; sin embargo, aún se debate si es coincidencia casual o una manifestación clínica de LES. . Se presenta esta asociación con mayor frecuencia en mujeres (hasta 77%), edad menor de 30 años (70%), autolimitada en 64% de casos, con una tasa de mortalidad de 2.1%. La incidencia de LES-KFD va desde 1.7 a 13.1%, en donde la KFD puede preceder a LES en 1.26 a 2.9%; presentarse en pacientes con diagnóstico previo de LES en 1.26 a 1.63%; mientras que la tasa más alta se observa en la presentación simultánea hasta de 2.5 a 9%. La afectación de los ganglios linfáticos suele ser cervical y localizada en KFD y, ocasionalmente, el agrandamiento ganglionar puede ser mínimo o sólo mediastínico, incluso ganglios retroperitoneales pueden estar involucrados. En la mayoría de los estudios comparten algunas características como la elevación de reactantes de fase aguda, VSG incrementada en 70 a 80% de los casos; proteína C reactiva en 38 a 60%, DHL en 50 a 80%, leucopenia y ANA en 20 a 40% de casos adultos y la mitad en edad pediátrica, monocitosis en 26% y elevación de transaminasas en 25%.[10]

Aunque la mayoría de estudios reportan una evolución benigna, se sugiere que KFD puede reflejar una condición autoinmune autolimitada de LES (una forma frustrada). Basado en la histopatología la KFD concomitante con LES, menciona que puede tratarse de una linfadenitis lúpica, más que linfadenitis por KFD. Se plantea que la linfadenitis necrosante asociada al lupus muestra extensa necrosis del parénquima ganglionar, con mínimos folículos residuales; en la necrosis se identifica detritos celulares, polvillo nuclear y abundantes cuerpos hematoxilínicos, que corresponden a fragmentos de DNA, con polisacáridos e inmunoglobulinas y que son característicos de la linfadenitis necrotizante por actividad del LES.[3]

El diagnóstico de KFD se realiza a través de biopsia del nódulo linfoide comprometido, donde se encuentran áreas de necrosis cortical y paracortical, con presencia de cariorrexis, infiltrados histiocitarios y linfocitos con ausencia de neutrofilos. Los estudios con microscopia electrónica han identificado estructuras reticulares tubulares en el citoplasma de linfocitos e histiocitos en pacientes con

KFD. Estas estructuras también han sido vistas en las células endoteliales y linfocitos de pacientes con lupus eritematoso sistémico y otros desordenes autoinmunes.[11]

Las características que pueden ser asociadas con LES y no con KFD son los cuerpos de hematoxilina, que se cree pueden representar núcleos degenerados que han reaccionado con anticuerpos antinucleares, y el fenómeno de azzopardi o incrustación de vasos sanguíneos con material nuclear. Sin embargo en la KFD recientes estudios han demostrado células CD8 activadas después de infecciones virales, lo cual puede inducir apoptosis de linfocitos CD4 e hipotéticamente, los linfocitos apoptóticos podrían liberar antígenos nucleares y producir una respuesta autoinmune produciendo anticuerpos antinucleares[12]. Adicionalmente en la literatura se encuentra que el inmunofenotipo visto en el LES es virtualmente idéntico al de la KFD, incluyendo la presencia de patrón histiocítico, CD 68+ y mieloperoxidasa. Estos dos últimos corresponden a antígenos asociados con histiocitos.[4]

En la enfermedad de Kikuchi Fujimoto se asocia hepatoesplenomegalia (en 3%), leucopenia (en 43%), velocidad de sedimentación elevada (en 40%), anemia (en 23%). También se ha reportado sintomatología como náusea, fatiga, mialgias, pérdida de peso, poliartralgias y epigastralgia, que no siempre se identifica o aparece de manera fluctuante, como presentó nuestra paciente lo que nos hizo pensar en esta hipótesis diagnóstica.[12]

En nuestro país, los casos reportados de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto son muy escasos es una patología rara y de etiología desconocida que aún se encuentra en debate ,pero como ambas enfermedades se manifiestan en un periodo corto e, incluso, al mismo tiempo; además, las características histológicas en las lesiones cutáneas y en los ganglios afectados son semejantes, los anticuerpos antinucleares orientan hacia lupus, aunque no se descarta la posibilidad de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, porque éstos se manifiestan en 7% de los casos .

El hígado no es considerado un órgano blanco dentro del componente sistémico del lupus eritematoso sistémico (LES), a pesar que su compromiso ha sido bien documentado en las últimas décadas. Esta manifestación ha sido poco estudiada en comparación con otros órganos comprometidos, ya que el compromiso hepático sintomático y avanzado es raro, y sus hallazgos histopatológicos, en su mayoría, son inespecíficos.[13]

Dentro de las diferentes funciones hepáticas destaca la homeostasis inmunológica. El hígado es un órgano que favorece la inducción de la tolerancia periférica. Los hepatocitos están comprometidos con la función de limpieza de antígenos externos y toxinas absorbidas desde del tracto gastrointestinal. Estos antígenos no son ignorados por el sistema inmune, sino que se induce tolerancia periférica hacia dichos antígenos.[14]

La hepatomegalia evidenciada clínicamente en pacientes con LES, tiene una incidencia amplia que varía de acuerdo con la cohorte analizada, pero se estima que oscila en el rango de 12-55%. Las anormalidades del perfil hepático se han reportado hasta en el 50% de los pacientes con LES, en algún punto de su enfermedad, la importancia de este compromiso radica en determinar qué tanto de este es atribuible al LES, lo cual frecuentemente no es fácil y antes se deben descartar: condiciones previamente mencionadas, hepatotoxicidad (normalización de pruebas con la suspensión de medicamentos potencialmente tóxicos), esteatosis hepática inducida por fármacos, hepatitis virales (VHA, VHB, VHC, VHE, citomegalovirus, virus de Esptein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana), hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria.[15]

Las alteraciones del perfil hepático en el lupus, por lo general son leves (<2veces el límite superior de lo normal) y estas son principalmente, elevaciones de aminotransferasas y fosfatasa alcalina (FAL). Además de la vigilancia de efectos adversos medicamentosos, la evaluación periódica de las aminotransferasas en el seguimiento clínico del LES, tiene gran valor, pues se ha visto que las elevaciones de estas enzimas se correlacionan con la actividad lúpica y mejoran con la

inmunosupresión. Otros posibles compromisos hepáticos en pacientes con LES son las coexistencias, los virajes inmunológicos y la sobreposición.[16.]

En el caso descrito, las manifestaciones principales fueron fiebre, vómitos, alteraciones hematológicas, linfodenopatía y alteraciones gastrointestinales con enzimas hepáticas y pancreáticas elevadas. Donde inicialmente se pensó en un proceso linfoproliferactivo. Posteriormente los estudios realizados de biopsia ganglionar, medulograma y biopsia de cresta iliaca, confirmaron que no existía infiltración tumoral y biopsia de ganglio permitió el diagnóstico de adenitis lúpica. Después de descartar con el perfil hepático autoinmune la HAI y CBP, asi como descartar causas virales y toxicomedicamentosas como responsables de la disfunción hepática, se planteó una hepatitis lúpica, considerando que todos los síntomas y signos de la paciente fueron secundarios a la actividad del LES.

Conclusiones:

Consideramos que la gran variedad de manifestaciones clínicas del LES es la responsable de la incidencia en esta paciente de estas dos afecciones infrecuentes que aunque benignas según la literatura, constituyen un reto diagnóstico para clínicos y reumatólogos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. S. Melchor Díaz, M. de los Riscos y E. Rabadán Rubio. Protocolo de manejo terapéutico del lupus eritematoso sistémico Medicine. 2017; 12(25):1467-73.

2. Jacob I Lugo López, José Edgar Garduño Mejía, Marcos Hernández Nava. Enfermedad de Kikuchi- Fugimoto (linfadenitis histiocitica necrosante). Caso clínico más revisión bibliográfica. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial .2019;15 (1): 5-12;Vol. 15, Núm. 1 • Enero-Abril 2019 • pp. 5-12

3. Lizet Paola Moreno, Juan Martín Gutiérrez .Linfadenitis necrotizante en lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kikuchi Fujimoto .REV COLOMB DE REUMATOL.2011; Vol. 18 Núm. 2, Junio, pp. 135-39

4. Murguía PJG y cols. Coriorretinitis con afectación macular como complicación en enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Alergia, Asma e Inmunología Pediatricas.2020; Vol. 29, Núm. 2 • Mayo-Agosto

5. Runyon BA, Brecque DR, Anuras S. El espectro de la enfermedad hepática en el lupus eritematoso sistémico. Informe de 33 casos comprobados histológicamente y revisión de la literatura. Am J Med. Agosto de 1980; 69 (2): 187-94.

6. Lüth S, Weiler-Normann C, Schramm C, Lohse AW. [Enfermedades autoinmunes del hígado]. Internista (Berl). Marzo de 2009; 50 (3): 310-7

7. Van Hoek B. El espectro de la enfermedad hepática en el lupus eritematoso sistémico. Neth J Med. 1996 Jun; 48 (6): 244-53.

8. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ. Informe del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes: revisión de los criterios para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. J Hepatol. Noviembre de 1999; 31 (5): 929-38.

9. Avinash Adiga, Kenneth Nugent. Lupus Hepatitis y Autoinmune Hepatitis (Lupoid hepatitis): ¿Por qué debemos diferenciar entre estos dos tipos de hepatitis?America Journal 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.10.014

10. Malbran A, Mejía R. Linfadenitis necrotizante de kikuchi-fujimoto. Presentacion de dos casos. MEDICINA (Buenos Aires) 2000; 60: 947-50

11. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic kikuchi-fujimoto disease: A comprehensive review. Am J Clin Pathol 2004;122(1):141-52.

12. Serra Valdés MA, Laurencio Espinosa JC, Portales Pérez R, Viera García M, et al. Linfadenitis histiocítica necrotizante asociada a lupus eritematoso sistémico. Rev Cuba Reumatol vol.15 no.1 La Habana ene.-abr. 2013. versión On-line ISSN 1817-5996

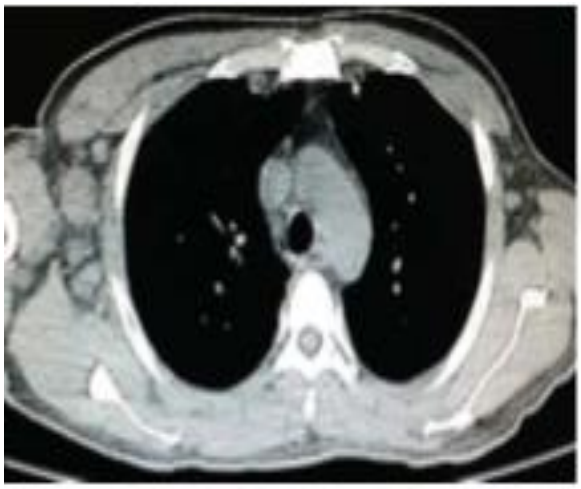
13. Juan Felipe Betancur, Diego Fernández Jiménez. Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev. Colomb Reumatol. 2015; 22(1):47–58

14. Hafize Emine Sönmez, Asuman Nur Karhan, Ezgi Deniz Batu, Yelda Bilginer, et al. Gastrointestinal system manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol.2017. DOI 10.1007/s10067-017-3571-3.

15. Rodrigo Zapata L. Enfermedades autoinmunes sistémicas y compromiso hepático. Gastr Latinoam .2007; Vol 18, Nº 2: 202-207

16. Editorial.El Hígado en Reumatología. Rev Colomb Reumatol.2015;22(1):1-3

ANEXOS.



igura 3. Tomografía computarizada simple, corte axial; se precian los conglomerados ganglionares axilares.

Figura 1: tomada del articulo Lugo LJI y cols. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial 2019;15 (1): 5-1210

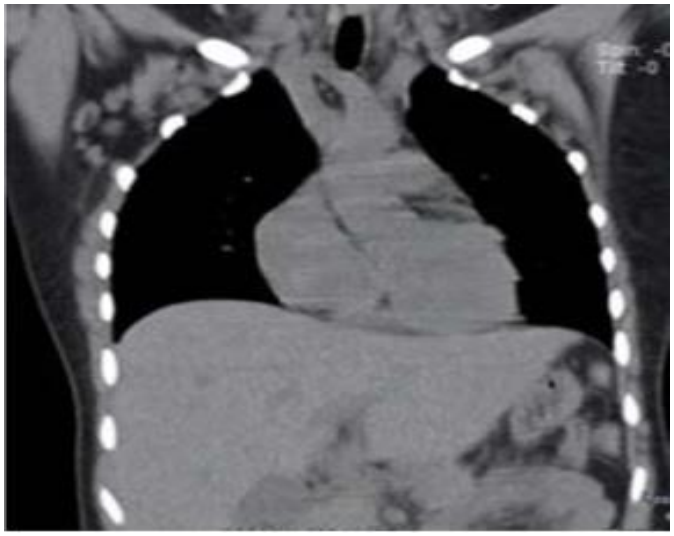


Figura 2. Murguía PJG y cols. Coriorretinitis con afectación macular como complicación en enfermedad de Kikuchi-Fujimoto Vol. 29, Núm. 2 • Mayo-Agosto 2020