

Presentación de casos

# *Enteropatía perdedora de proteínas como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico*

## *Diagnóstico y seguimiento con alfa-1 antitripsina*

José Fernando Molina, Raynorda F. Brown, Luis R. Espinoza, Abraham Gedalia, Javier Molina

**La enteropatía perdedora de proteínas es una de las manifestaciones gastrointestinales del lupus eritematoso sistémico (LES); se caracteriza por hipoalbuminemia sérica con o sin edema y algunos síntomas digestivos. Se informa el caso de una niña de 13 años quien presentó dolor abdominal, diarrea, edema generalizado e hipoalbuminemia. Se hizo el diagnóstico de enteropatía perdedora de proteínas con base en el marcado incremento de la depuración de alfa-1 antitripsina en las heces de 24 horas; la paciente tenía más de los cuatro criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de LES. Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 22 casos de enteropatía perdedora de proteínas asociada al LES, pero únicamente tres en el lupus pediátrico. Sugerimos que se debe sospechar esta afección en todo individuo con LES que presente edema o hipoalbuminemia no nefrogénicos.**

**Introducción**

**S**i bien el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica que puede afectar muchos órganos o sistemas, el compromiso gastrointestinal parece ser poco frecuente (1). No obstante, su frecuencia es subestimada y en muchos casos los signos y síntomas no se reconocen apropiadamente, principalmente por carencia de especificidad (2). Una de sus manifestaciones gastrointestinales es la enteropatía perdedora de proteínas (EPP), que se asocia con varias entidades clínicas (3); solamente se han descrito 22 casos de EPP asociada con LES (4-23) y únicamente tres en el lupus pediátrico (20-22). Se presenta el caso de una niña de 13 años cuya manifestación inicial de LES fue la EPP, manifestada por hipoalbuminemia marcada. Se estableció el diagnóstico gracias a la determinación de la depuración de alfa-1 antitripsina en heces de 24 horas, la cual fue igualmente útil en el seguimiento de la enfermedad.

### **Presentación del caso**

Niña de 13 años de edad admitida en el Hospital Infantil de New Orleans por dolor abdominal,

diarrea y edema generalizado. Su enfermedad se inició tres meses antes, con edema palpebral matutino y diarrea sin moco, pujo, sangre, ni tenesmo. Previamente al ingreso presentó vómito, cefalea, fiebre y dificultad para respirar. Antecedentes personales y familiares sin importancia. No tenía historia de alopecia, de fenómeno de Raynaud ni de úlceras ni lesiones mucocutáneas. Al examen físico se encontró en regular estado, con edema generalizado y ascitis. Presión arterial: 80/60; pulso: 120/min; se evidenciaron signos de derrame pleural derecho con auscultación cardíaca normal. El examen articular reveló signos de sinovitis en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de ambas manos.

### *Exámenes paraclínicos*

Leucocitos 4.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 10.3 g/dL, recuento de

---

Dr. José Fernando Molina: Fellow en Reumatología; Dra. Raynorda F. Brown: Profesora Unidad de Nutrición y Gastroenterología Pediátrica; Dr. Luis R. Espinoza: Jefe Sección de Reumatología; Dr. Abraham Gedalia: Jefe Unidad de Reumatología Pediátrica; Louisiana State University Medical Center y Children's Hospital, New Orleans, Louisiana, USA; Dr. Javier Molina: Profesor Honorario Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## Enteropatía perdedora de proteínas

Autor, año	Edad/ Sexo	Síntomas iniciales	Dx previo de LES	Albúmi- na sérica (g/dL)	Tratamiento	Biopsia del intestino delgado	Prueba diagnóstica
Tsukahara <sup>20</sup> , 1980	12/M	edema, fatiga	NO	1.3	Esteroides	-	Cr <sup>51</sup>
Chase <sup>21</sup> , 1982	12/F	edema	NO	1.2	Esteroides	edema de vellosidades, dilatación linfáticos	Cr <sup>51</sup>
García <sup>22</sup> , 1992	15/F	edema, derrame pleural	SI	2.4	Esteroides Ciclofosfamida	normal	alfa-1- antitripsina
Nuestro caso, 1995	13/F	edema, diarrea, derrame pleural	NQ	0.7	Esteroides Azatioprina	edema de vellosidades	alfa-1- antitripsina

Tabla 1. Casos descritos de EPP y LES en niños.

plaquetas 80.000/mm<sup>3</sup>, eritrosedimentación globular 120 mm/h, albúmina sérica 0.7 g/dL, creatinina 0.8 mg/dL y colesterol sérico 436 mg/dL. Perfil hepático, citoquímico y sedimento urinario normales (proteinuria de 24 horas: 155 mg). ANA 1:22.560, patrón moteado fino; anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos; anti-dsDNA, anti-Sm y anti-RNP negativos; C3: 11 mg/dL (55 a 120 mg/dL) y C4: 9 mg/dL (20 a 50 mg/dL). El factor reumatoideo y los anticuerpos anticardiolipina fueron negativos. La radiografía de tórax mostró un derrame pleural masivo por lo cual se practicó toracocentesis, extrayéndose 1.200 ml de líquido claro (trasudado). Los estudios radiológicos del tracto gastrointestinal (GI) superior, intestino delgado y colon fueron normales excepto por engrosamiento moderado de los pliegues. La ecografía y la tomografía axial computarizada de abdomen no demostraron cambios patológicos, excepto ascitis masiva. Los estudios histológicos de estómago, duodeno y colon

revelaron edema moderado de vellosidades intestinales y leve infiltrado linfoplasmocitario y eosinofílico, sin evidencia de vasculitis.

Ante la sospecha de EPP, se practicó la prueba de depuración de alfa-1 antitripsina en las heces de 24 horas, cuyo valor fue 3215 mg/dL (normal < 50 mg/dL).

En consecuencia, con la evidencia de una EPP como manifestación inicial de LES se comenzó el tratamiento con 40 mg de prednisona al día. Cuatro días después la paciente presentó signos de falla cardíaca y ritmo de galope; la ecocardiografía demostró disminución moderada de la función ventricular con discreto derrame pericárdico. Con la impresión clínica de miocarditis lúpica se aplicaron bolos de metilprednisolona, 1 gr IV por tres días y luego 60 mg de prednisona y 75 mg de azatioprina por día con lo cual se obtuvo muy buena respuesta. Posteriormente la paciente salió del hospital en mejores condiciones, con niveles de albúmina de 3 g/

dL y depuración de alfa-1 antitripsina en materia fecal de 624 mg/dL. Un año después de la iniciación de los síntomas, se encuentra en buenas condiciones generales sin reactivación de la enfermedad de base. Los últimos análisis de laboratorio revelan lo siguiente: hemoglobina 13 g/dL, leucocitos 12.800/mm<sup>3</sup>, recuento plaquetario 196.000/mm<sup>3</sup>, sedimentación globular 26 mm/h, albúmina sérica 4 g/dL, C3: 105.4 mg/dL, C4: 20 mg/dL y depuración de alfa-1 antitripsina 20 mg/dL. La paciente recibe 30 mg de prednisona y 75 mg de azatioprina y se encuentra asintomática.

### Discusión

La EPP se debe a una gran variedad de alteraciones y es ocasionada por la excesiva pérdida de proteínas por el tracto gastrointestinal, que origina hipoproteinemia y edema. Las principales manifestaciones clínicas son la diarrea y las características de la hipoproteinemia. El primer caso de EPP y LES fue descrito en 1969 por Waldmann y cols (4); desde entonces se han informado en la literatura aproximadamente 22 casos (4-22), pero únicamente tres en la población pediátrica (Tabla 1) (20-22). En algunos de los pacientes descritos, como en el nuestro, la enteropatía fue la primera manifestación del LES (9, 13, 14, 20, 21, 23). Si bien la patogénesis de la "enteropatía lúpica" es aún incierta, se sugiere que el evento causal sea una vasculopatía mediada inmunológicamente, la cual variaría desde el incremento en la permeabilidad vascular mediada por algunos componentes del complemento y citoquinas, hasta un ver-

dadero proceso vasculítico (8, 17, 18). Sin embargo, en algunos casos se ha asociado a linfangiectasia intestinal (7, 10, 21). Usualmente el diagnóstico se hace por estudios radioisotópicos con cromo 51; más recientemente mediante la cuantificación de la depuración de alfa-1 antitripsina en materia fecal de 24 horas. La alfa-1 antitripsina es una glicoproteína sintetizada en el hígado que tiene un peso molecular similar al de la albúmina; al pasar al tracto GI se digiere poco por las proteasas intestinales y por lo tanto se excreta en las heces. En consecuencia, su excreción suele reflejar la pérdida de albúmina a través del tracto gastrointestinal. En el LES con frecuencia se encuentra hipoalbuminemia, que puede ser secundaria a alteraciones asociadas con una síntesis proteica defectuosa (ingestión proteica deficiente, hepatopatías), o más frecuentemente con una pérdida excesiva, usualmente renal (proteinuria) o menos frecuentemente intestinal (EPP). La asociación de LES y enteropatía se debe tener en cuenta en pacientes con hipoalbuminemia en ausencia de proteinuria, enfermedad hepática o desnutrición. Casi siempre el pronóstico es acertado y si bien la respuesta a los glucocorticoides es muy satisfactoria, algunos casos requieren inmunosupresores (16, 20). En nuestra paciente sospechamos el diagnóstico de EPP por la ausencia de hallazgos clínicos y paraclínicos de desnutrición, enfermedad hepática o renal; nuestra impresión se confirmó por el excesivo incremento de la depuración de alfa-1 antitripsina en las heces de 24 horas (60 veces por encima del rango normal). Ade-

más, el diagnóstico de LES se estableció con base en el título elevado de ANA, la presencia de autoanticuerpos anti-Ro, anti-La y la marcada hipocomplementemia; también por la evidencia de artritis, anemia, leucopenia, trombocitopenia y miocarditis. En conclusión, se presenta el caso de una niña con LES cuya primera manifestación fue la EPP. La prueba de la depuración de alfa-1 antitripsina en las heces de 24 horas constituye un método útil, seguro y no invasivo para la detección de la pérdida proteica intestinal e igualmente es de gran utilidad para el adecuado seguimiento de los pacientes. Consideramos también que esta entidad se debe sospechar en todo paciente con LES que presente edema o hipoalbuminemia sin causa establecida.

### Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem organ disease; involvement of the gastrointestinal system seems to be relatively rare. We report a 13-year-old girl who presented initially with abdominal pain, diarrhea, edema, and hypoalbuminemia. She was diagnosed with protein-losing enteropathy (PLE) based on alpha-1 antitrypsin clearance in the stool. Within 2 weeks after admission, she went on to develop clinical and serological findings that fulfilled the ARA criteria for SLE. Over 22 cases of lupus-associated PLE have now been reported in the English literature, but only 3 in children. Children with PLE should be evaluated for SLE, and PLE should also be suspected as a possible cause of unexplained edema or hypoalbuminemia in SLE.

### Referencias

1. **Hostein J, Fournet J.** Gastroenterological manifestations of collagen diseases. *Dig Dis Sci* 1986; **4**: 240-252.
2. **Molina J.** Lupus eritematoso sistémico. En: Molina J, ed. Reumatología. 4a. edición. Medellín: CIB; 1995: 185-206.
3. **Brasitus TA.** Protein-losing gastroenteropathy. In: Sleisenger MN and Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993: 1027-1035.
4. **Waldmann TA, Wochner RD, Strober W.** The role of the gastrointestinal tract in plasma protein metabolism. *Am J Med* 1969; **46**: 275-285.
5. **Pachas WN, Linscher WG, Finals RS.** Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1971; **55**: 162-167.
6. **Trentham DE, Masi AT.** Systemic lupus erythematosus with a protein-losing enteropathy. *JAMA* 1976; **236**: 287-288.
7. **Pereira AS, Pereira-Fichio RA, Trevisan MAS, Magalhaes AFN.** Intestinal lymphangiectasia in systemic lupus erythematosus. *Arg Gastroenterol* 1980; **17**: 210-212.
8. **Weiser MM, Andres GA, Brentjens JR, Evans JT, Reichlin M.** Systemic lupus erythematosus and intestinal venulitis. *Gastroenterol* 1981; **81**: 570-579.
9. **Takagi S, Oshimi K, Sumiya M, Gonda N, Kano S, Takku F.** Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol* 1983; **78**: 152-154.
10. **Wood ML, Foulds IS, French MA.** Protein-losing enteropathy due to systemic lupus erythematosus. *Gut* 1984; **25**: 1013-1015.
11. **Montaballyu J, Hauglustaine D, Grebos K, Desmet V, Michielsen P.** Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Digestion* 1985; **31**: 243-246.
12. **Heck LW, Alarcón GS, Ball GV et al.** Pure red cell aplasia and protein-losing enteropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; **28**: 1059-1061.
13. **Castañeda S, Moldenhausser F, Herrero-Beaumont G, Yáñez R.** Protein-losing enteropathy as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985; **12**: 1210-1212.
14. **Edmunds SEJ, Ganju V, Beveridge BR, French MA, Quinlan MF.** Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Aust N Z Med* 1988; **18**: 868-871.
15. **Benner KG, Montanaro A.** Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: diagnosis and monitoring immunosuppressive therapy by alpha-1 antitrypsin clearance in stool. *Dig Dis Sci* 1989; **34**: 132-135.
16. **Kobayashi K, Asakura H, Shinozawa T, Yoshida S, Ichikawa Y, Tsuchiya M, et al.**

## Enteropatía perdedora de proteínas

- Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Observations by magnifying endoscopy. *Dig Dis Sci* 1989; **34**:1924-1928.
17. **Perednia DA, Curosh NA.** Lupus-associated protein-losing enteropathy. *Arch Intern Med* 1990; **150**: 1806-1810.
18. **Tsutsumi A, Sugiyama T, Matsumura R, et al.** Protein losing enteropathy associated with collagen diseases. *Ann Rheum Dis* 1991; **50**: 178-181.
19. **Meulders Q, Michel C, Marteau P, Grange JD, Mougenot B, Ronco P, et al.** Association of chronic interstitial cystitis, protein-losing enteropathy and paralytic ileus with seronegative systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 1992; **37**: 239-344
20. **Tsukahara M, Matsuo K, Kojima J.** Protein-losing enteropathy in a boy with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1980; **97**: 778-780.
21. **Chase GJ, O'Shea PA, Collins E, Brem AS.** Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1982; **13**: 1053-1055.
22. **García-Consuegra J, Merino R, Alonso A, Goded F.** Systemic lupus erythematosus: A case report with unusual manifestations and favorable outcome after plasmapheresis. *Eur J Pediatr* 1992; **151**: 581-582.
23. **Sunheimer RL, Finck G, Mortazavi S, McMahon C, Pincus MR.** Primary lupus-associated protein-losing enteropathy. *Ann Clin Lab Sci* 1994; **24**: 239-242.