

Informe de caso

Granuloma no caseificante como primera manifestación de artritis reumatoide. A propósito de un caso



Mario Bautista Vargas^{a,b}, Diana Escobar Cárdenas^c,
Carlos Jiménez^d y Alex Echeverri García^{a,b,*}

^a Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^b Grupo de Investigación en Reumatología, Autoinmunidad y Medicina Traslacional (GIRAT), Fundación Valle del Lili y Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Departamento de Hepatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^d Departamento de Patología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2019

Aceptado el 13 de febrero de 2020

On-line el 8 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Hígado

Nódulo reumatoide

Manifestaciones extraarticulares

Artritis reumatoide

Keywords:

Liver

Rheumatoid nodules

Extraarticular manifestations

Rheumatoid arthritis

R E S U M E N

Los nódulos reumatoides se han descrito en cerca del 30% de los pacientes con artritis reumatoide, se localizan generalmente a nivel subcutáneo, pero son poco frecuentes en órganos viscerales; generalmente aparecen en estados tardíos de la enfermedad. Su apariencia puede ser confundida con otras condiciones clínicas en las localizaciones atípicas. Presentamos el caso de una paciente que comenzó con nódulos reumatoides en el hígado como primera manifestación de artritis reumatoide.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Noncaseating granuloma as first manifestation of rheumatoid arthritis: a case report

A B S T R A C T

The rheumatoid nodules have been described in 30% of patients with rheumatoid arthritis. There are localized generally at subcutaneous planes, are rare in visceral organs, and appear typically in advance stages of the disease. Its appearance in atypical localizations can be confused with other conditions. We are going to discuss a patient who debuted with rheumatoid nodules in the liver as first manifestation of rheumatoid arthritis.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Reumatología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alexechecha82@hotmail.com (A. Echeverri García).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.02.004>

0121-8123/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Reumatología.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología multifactorial, la cual es caracterizada por poliartritis simétrica periférica y erosiones óseas, que llevan a la deformidad y la destrucción articular¹. Se han descrito diversas manifestaciones extraarticulares, la incidencia de estas varía de acuerdo con los diferentes estudios y las características geográficas; estas ocurren en el 17,8-40,9% de los pacientes con AR², siendo la más común los nódulos reumatoides³. Estos nódulos subcutáneos se ven usualmente en la superficie extensora de la ulna proximal y en áreas sujetas a presión como el sacro, tendón de Aquiles, área occipital y tendones de las manos. Los nódulos reumatoides viscerales son detectados en áreas como el pulmón y el corazón⁴. Diferentes series de casos se han llevado a cabo para intentar describir este tipo de compromiso, sin embargo, la presentación de nódulos en el hígado es demasiado infrecuente y es poca la evidencia existente al respecto.

Caso clínico

Describimos el caso de una paciente femenina de 31 años de edad, quien hace 2 años, durante su primer embarazo, presentó prurito y artralgiás en muñecas y dedos de las manos; al examen físico no tenía cambios inflamatorios articulares ni lesiones primarias en la piel. En el puerperio presentó mejoría importante de los síntomas articulares, pero con persistencia del prurito. Se encontró elevación de transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia leve, bilirrubinas normales, pruebas para virus hepatotropos negativos y ecografía de hígado y vías biliares normal. Perfil autoinmune con anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y anticuerpos antimitocondriales (AMA) por IFI negativos; anticuerpos antinucleares (ANA) por IFI 1/80 patrón nucleolar, anticuerpos extractables del núcleo (ENA) por ELISA negativos ([valor de referencia: < 25 U/ml]: anti-Ro 21 U/ml, anti-La 8,5 U/ml, anti-Sm 2,9 U/ml, anti-RNP 6,2 U/ml), anti-DNA doble cadena negativo por ELISA ([valor de referencia: < 20 IU/ml]: anti-DNA 2,2) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) por ELISA negativos ([valor de referencia: < 5 U/ml]: anti-PR3 1,4 U/ml, anti-MPO 2,2 U/ml). Se inició manejo con ácido ursodesoxicólico y colestiramina, sin mejoría de colestasis.

Se realizó biopsia de hígado donde se encontró inflamación crónica granulomatosa sin necrosis asociada, ubicada en la tríada portal, sin incremento del infiltrado inflamatorio portal ni periportal, no daño a las estructuras portales, ni evidencia de ductopenia, ductulitis, proliferación ductular o venulitis. En el lobulillo no se observó infiltrado inflamatorio considerable, esteatosis, balonamiento hepatocitario, megamitocondrias ni figuras histológicas sugestivas de hialina de Mallory, no se observó colestasis ni glóbulos hialinos (fig. 1). Se realizaron tinciones con Ziehl-Neelsen, Gomori, hierro, Orceína, PAS, tricrómico y retículo, negativas.

A pesar que la paciente nunca presentó síntomas respiratorios, por las características de los hallazgos se realizaron estudios para descartar sarcoidosis con niveles de enzima

convertidora de angiotensina, calcio sérico y calcio en orina de 24 h, los cuales fueron negativos, además de radiografía de tórax, la cual no mostró ningún tipo de alteración.

Seis meses después la paciente desarrolló artralgiás inflamatorias en metacarpofalángicas e interfalángicas proximales bilaterales y exacerbación del prurito. Al examen físico se evidenció inflamación articular en los sitios descritos.

Se tomaron paraclínicos, en los que se encontró factor reumatoide (FR) positivo ([valor de referencia: < 14 UI/ml] FR: 34), anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico (ACPA) por ELISA positivo ([valor de referencia: 20-40 UI/ml] ACPA: 353), y persistencia de transaminasas y fosfatasa alcalina elevadas; se realizó RMN de manos que reportó severos cambios inflamatorios sinoviales a nivel de articulaciones carpo-metacarpianas, se realizó diagnóstico de AR seropositiva. Dado el compromiso de las pruebas hepáticas nuestra paciente fue tratada con esteroides, antimalárico asociado a terapia biológica con rituximab, con desaparición posterior de la sintomatología y normalización de las pruebas hepáticas.

Discusión

Los nódulos reumatoides se han descrito hasta en el 30% de los pacientes con AR. Estos pueden ser detectados en áreas expuestas como dedos, tendones o codos; en órganos como laringe, faringe, vulva o mamas, y en vísceras como riñones, pulmón o corazón.

El hígado es uno de los órganos linfoides más grandes y actúa no solo como un sitio de inmunotolerancia, sino también como una línea primaria de defensa en la biología de las mucosas⁵. Existe evidencia sobre su importancia en la modulación de la respuesta inmune en enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes⁶.

El compromiso hepático no es una característica extraarticular común en la AR. La aparición de nódulos es más frecuente en esta entidad cuando el FR y ACPA son positivos; la patogénesis de estos no está claramente entendida, sin embargo, se hipotetiza que pequeñas hemorragias en los órganos resulta en la acumulación de complejos de FR en el sitio de la lesión. Los complejos de FR tienen una función quimiotáctica en la respuesta inmune por la activación local de monocitos y desarrollo de vasculitis a ese nivel.

Los laboratorios pueden mostrar pruebas hepáticas anormales que van a variar según la actividad de la enfermedad, principalmente elevación de la fosfatasa alcalina, la cual se ha reportado elevada en un 18-50% de los pacientes; en nuestro caso la paciente presentaba elevación persistente de AST, ALT y GGT, además de fosfatasa alcalina. La progresión histológica de los nódulos reumatoides ocurre en 3 etapas: una aguda inflamatoria, una granulomatosa y una final necrótica⁷⁻⁹. En nuestra paciente se encontró inflamación crónica granulomatosa no necrosante ubicada en la tríada portal.

Los nódulos reumatoides localizados en vísceras tienen un amplio diagnóstico diferencial; en nuestro caso se realizó biopsia de hígado con estudios de inmunohistoquímica y tinciones especiales, con lo que se descartó tuberculosis, otras infecciones y neoplasias. Adicionalmente, se descartó sarcoidosis, lo que llevó al diagnóstico de nódulos reumatoides hepáticos.

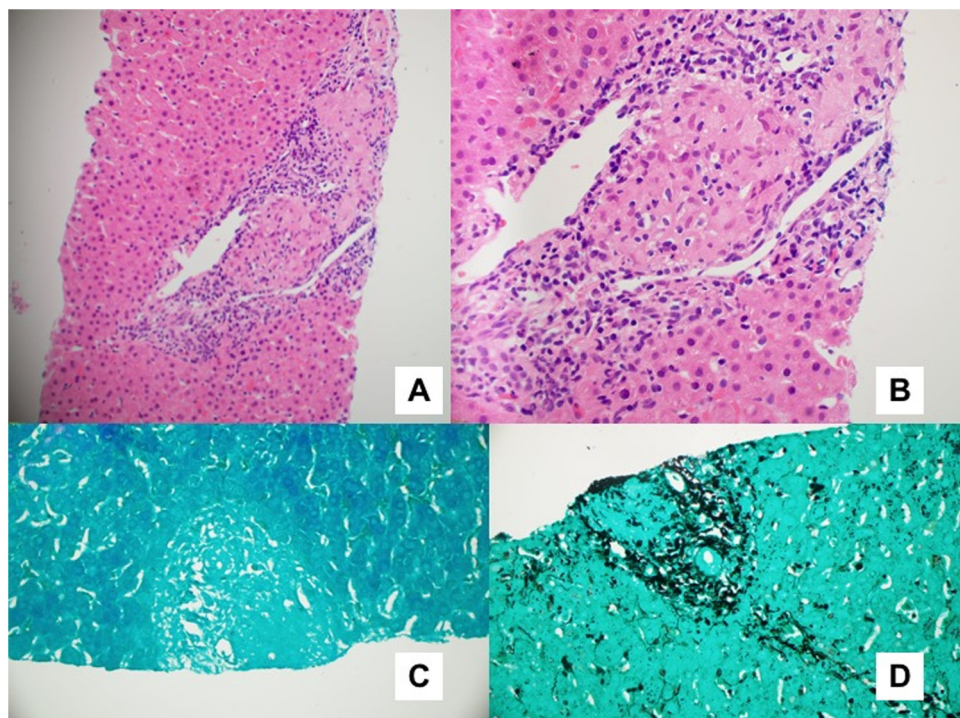


Figura 1

La descripción en la literatura de nódulos reumatoides hepáticos es escasa, solo se encontró un reporte de 1986 donde describieron múltiples nódulos hepáticos en la autopsia de una mujer con antecedente de AR activa por 13 años¹⁰; luego de su diagnóstico se empezaron a evaluar las posibles terapias; dada la escasa o nula información sobre formación de nódulos en el hígado, decidimos extrapolar el manejo de estos en otras localizaciones, y encontramos que el uso de medicamentos anti reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) convencionales como metotrexato¹¹ y leflunamida¹², puede cursar con el aumento del tamaño de los nódulos a pesar de la buena respuesta de la AR; también se ha documentado la pobre mejoría con algunos biológicos como etanercept^{13,14} e infliximab¹⁵; de esta manera, basándonos en algunos reportes de la literatura^{16,17}, la seropositividad a títulos altos de autoanticuerpos y el compromiso de las pruebas hepáticas, se decidió el uso de rituximab, con posterior mejoría de los síntomas y normalidad de las pruebas hepáticas.

Conclusión

Presentamos un caso poco frecuente de AR, como clínicos se debe tener en cuenta los nódulos reumatoides como una potencial causa de masas y alteración de la función de hepática.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2010;376:1094-108.
2. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: Results from a community-based study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3729-31.
3. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:360-6.
4. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. *Autoimmun Rev*. 2011;11:123-31.
5. Selmi C, Mackay IR, Gershwin ME. The immunological milieu of the liver. *Semin Liver Dis*. 2007;27:129-39.
6. Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance: What is unique about the liver. *J Autoimmun*. 2010;34:1-6.
7. Kalugina Y, Petruzzelli GJ, Wojcik EM. Fine-needle aspiration of rheumatoid nodule: A case report with review of diagnostic features and difficulties. *Diagn Cytopathol*. 2003;28:322-4.
8. Patterson JW. Rheumatoid nodule and subcutaneous granuloma annulare: A comparative histologic study. *Am J Dermatopathol*. 1988;10:1-8.
9. Fukase M, Koizumi F, Wakaki K. Histopathological analysis of sixteen subcutaneous rheumatoid nodules. *Acta Pathol Jpn*. 1980;30:871-82.
10. Smits JG, Kooijman CD. Rheumatoid nodules in liver. *Histopathology*. 1986;10:1211-3.
11. Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME. Accelerated nodulosis during low dose MTX therapy for rheumatoid arthritis: An analysis of ten cases. *J Rheumatol*. 1992;19:67-71.
12. Rozin A, Yigla M, Guralnik L. Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol*. 2006;25:384-8.

13. Cunnane G, Warnock M, Fye KH, Daikh DI. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;47:445-9.
14. Kekow J, Welte T, Kellner U. Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002;46:843-4.
15. Mackley CL, Ostrov BE, Ioffreda MD. Accelerated cutaneous nodulosis during infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2004;10:336-8.
16. Glace B, Gottenberg JE, Mariette X. Efficacy of rituximab on pulmonary nodules: Findings in 10 patients from the French AIR/PR Registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1429-31.
17. Sautner J, Rintelen B, Leeb BF. Rituximab as effective treatment in a case of severe subcutaneous nodulosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1535-7.