

Síndrome de Rowell en un paciente con hepatitis autoinmune y lupus borderline

Zazzetti F¹, Earsman G.G.¹, Fernandez N.C.², Vigovich F.A.³, Casas J.G.³, Marini M.A.⁴, Barreira J.C.¹

¹Servicio de Reumatología

²Servicio de Hepatología

³Servicio de Anatomía Patológica

⁴Servicio de Dermatología

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia:

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel:011-4304-1025

reumatologia@hbritanico.com.ar

Resumen

El síndrome de Rowell es una entidad infrecuente que fue descrita en 1963 por Rowell y colaboradores en pacientes con lupus eritematoso con lesiones de tipo eritema multiforme. Los criterios mayores de diagnóstico incluyen la presencia de lupus eritematoso, lesiones de eritema multiforme y patrón moteado de anticuerpos antinucleares. Los menores son eritema pernio, anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B y factor reumatoideo positivos. Comunicamos el caso de un hombre de 39 años con historia de hepatitis autoinmune y sin antecedentes de lupus eritematoso que desarrolló lesiones de eritema multiforme y hallazgos de laboratorio e histopatológicos compatibles con síndrome de Rowell. Se discute la relación existente entre síndrome de Rowell, lupus eritematoso y eritema multiforme.

Palabras Clave: *Lupus Eritematoso Cutáneo, Lupus Eritematoso Discoide, Hepatitis Autoinmune, Lupus Eritematoso Sistémico, Eritema Multiforme.*

Figuras 1 y 2. Lesiones purpúricas eritematosas coalescentes en miembros inferiores



Figura 3. Histopatología hepática: signos de inflamación portal con infiltrado mononuclear y zonas de necrosis. Hematoxilina-eosina.

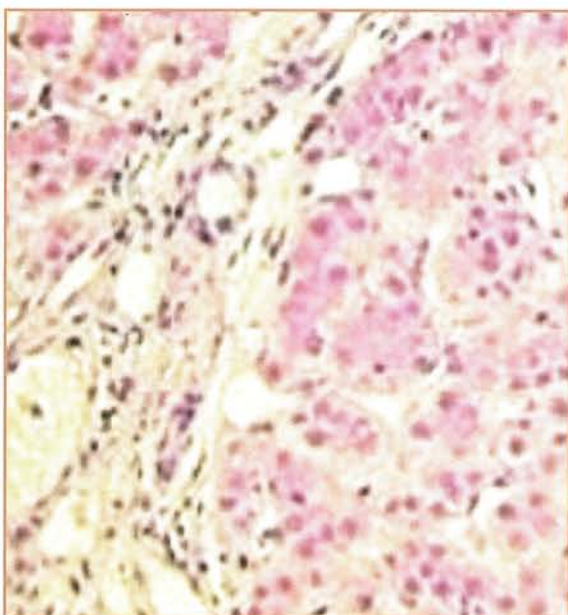
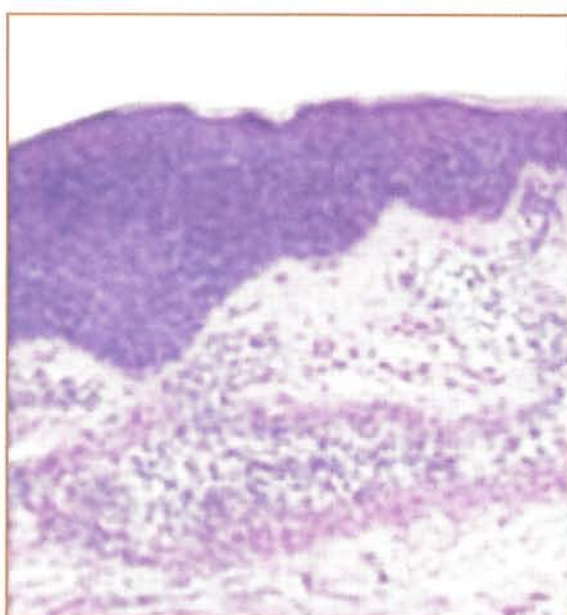


Figura 4. Histopatología de la piel: infiltrado inflamatorio con leucocitos peri-vasculares en vasos de pequeño calibre del tejido celular subcutáneo. Hematoxilina-eosina.



Abstract

Rowell syndrome is a rare entity first described in 1963 by Rowell and coworkers. It consists in erythema multiforme-like lesions associated with lupus erythematosus. Major criteria are lupus erythematosus, erythema multiforme-like lesions and speckled pattern of antinuclear antibody. Minor criteria include chilblains, positive anti-Ro/SS-A or anti-La/SS-B antibodies and positive rheumatoid factor. We report a case of a 39-year-old man, with previous history of autoimmune hepatitis and no history of lupus erythematosus who developed erythema multiforme-like lesions, serological and

histopathological findings consistent with Rowell syndrome. Rowell syndrome and its relation to lupus erythematosus and erythema multiforme are discussed.

Key Words: *Cutaneous Lupus Erythematosus, Discoid Lupus Erythematosus, Autoimmune Hepatitis, Systemic Lupus Erythematosus, Erythema Multiforme.*

Introducción

Rowell describió en 1963 una rara forma de presentación de Lupus Eritematoso Discoide (LED) asociado a lesiones dermatológicas pruriginosas similares al Eritema Multiforme (EM), en presencia de

Figura 5. Lesiones eritematosas sobre-elevadas anulares en cara.



anticuerpos antinucleares con patrón moteado, anticuerpos anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B y factor reumatoideo positivos¹. Subsecuentemente el síndrome de Rowell (SR) fue descrito en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC)²⁻⁴; aunque la primera asociación de LES a EM fue descrita por Scholtz y data de 1922⁵. Diversos autores sugieren que este síndrome correspondería a una particular variante de LEC; si bien otros intentan diferenciarla como una entidad clínico-inmunológica definida y que podría estar desencadenada por infecciones o fármacos^{6,7}.

Recientemente, Zeitouni et al² definieron criterios diagnósticos para el SR y en nuestro conocimiento, hasta la actualidad, una treintena de casos asociados a LES han sido comunicados, pero ninguno en presencia de enfermedad hepática autoinmune. Comunicamos un paciente con SR, hepatitis autoinmune (HAI) y Lupus borderline.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, de 39 años de edad con antecedente de aumento progresivo de transaminasas de 2 años de evolución (ASTx5,5 y ALT x6,7); trombocitopenia (cifras inferiores a 100.000 por mm³), lesiones purpúricas palpables en miembros inferiores (Figuras 1 y 2) y artralgias en tobillos de 3 meses de evolución. El laboratorio inmunológico evidenció AAN 1/1280 moteado, FR, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B positivos en altos títulos, anti-Sm, anti-DNAc y ANCA negativos, hipo-

complementemia (a expensas de C3 y C4), crioglobulinas negativas e hipergamaglobulinemia policlonal. La serología para hepatitis B, C y HIV fue negativa. El estudio hemodinámico hepático evidenció hipertensión portal severa (12 mmHg). La biopsia hepática fue compatible con hepatitis autoinmune (Figura 3) y la biopsia cutánea con vasculitis leucocitoclástica (Figura 4). Inició tratamiento con meprednisona 40 mg/día y azatioprina 50 mg/día.

Evolucionó con lesiones acneiformes en cara, tronco y dorso asociadas a la terapia esteroidea. A los 3 meses de iniciado el tratamiento (durante el descenso de dosis de esteroides) fue admitido en el Hospital Británico por neumonía lobar de la comunidad por la cual recibió tratamiento con ceftriaxona, claritromicina y oseltamivir. En dicho contexto presentó edema en manos, artritis en tobillos y rash eritematoso maculo-papular pruriginoso localizado en cara, cuero cabelludo, tronco y dorso (Figuras 5 a 7) durante la internación. El laboratorio inmunológico presentaba hallazgos similares al anterior persistiendo los mismos autoanticuerpos positivos e hipocomplementemia sostenida.

El examen histopatológico de las lesiones en piel fue compatible con EM (Figura 8). No presentó mejoría tras suspensión de azatioprina pero se obtuvo una respuesta paulatina con el aumento de dosis de meprednisona.

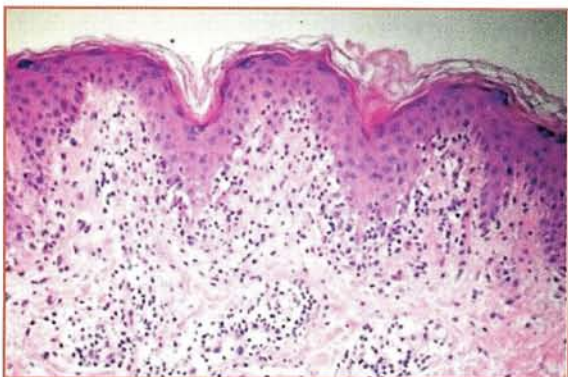
Discusión

El SR es una rara entidad comunicada en pacientes lúpicos que desarrollan lesiones de EM. En su primera descripción, Rowell et al. llamaron la atención sobre la presencia en cuatro pacientes de sexo femenino con LED y lesiones de EM que presentaban un patrón serológico particular que incluía la detección de AAN moteado, FR positivo, y anticuerpos contra el extracto de una solución salina de tejidos humanos (anti-SJT)¹. Dado que los pacientes con EM por lo general no presentan un perfil inmunológico característico, esta entidad fue clasificada como una enfermedad distinta². Desde entonces, el SR ha sido comunicado en pacientes con distintas variantes de lupus, incluyendo LES y

Figuras 6 y 7. Lesiones policíclicas consistentes en pápulas de distribución simétrica, bien definidas con vesículas centrales en tórax y dorso.



Figura 8. Histopatología de la piel donde se observan áreas de paraqueratosis focal, áreas de espongirosis, disqueratosis intensa e infiltrado linfocitario dérmico y peri-vascular. Hematoxilina-eosina.



LEC, la mayoría de los cuales eran mujeres de mediana edad^{4,8}.

Distintos autores han reiterado que algunos de los casos descriptos, no cumplían con los criterios originales^{2,4,8} así como también no todos presentaban los hallazgos histopatológicos característicos de EM^{4,9}. Esta entidad comunicada únicamente en mujeres condujo a Fiallo et al a describir el primer caso en un paciente de sexo masculino con LES y AAN con patrón homogéneo³. Por otra parte, existen reportes de casos con FR negativos^{2,10}.

En la actualidad, la determinación de anticuerpos anti-SJT no se realiza en la práctica clínica; aunque se los considera equiparables al anti-La/SS-B.

En vista de estas controversias, varias publicaciones intentaron redefinir los criterios diagnósticos

de SR. En 1995, Lee et al. sugirieron la inclusión del eritema pernio como una manifestación característica¹¹. Zeitouni et al. proponen en el año 2000 los criterios diagnósticos para el SR (Tabla 1). Entre los criterios mayores se hallan la presencia de alguna variante de lupus (LES, LED, o LEC), lesiones de EM (con y/o sin afectación de mucosas), y AAN con patrón moteado. Los criterios menores incluyen eritema pernio, anticuerpos anti-Ro/SS-A o anti-La/SS-B y FR positivo². Para el diagnóstico de SR se requieren tres criterios mayores o dos mayores y al menos un criterio menor. La biopsia, aunque no se considera dentro de los criterios, es indispensable para confirmar el diagnóstico.

Una de las revisiones publicadas en los últimos años, mostró que el patrón moteado del AAN es el hallazgo más prevalente y se describe en el 88 % de los casos, mientras que el FR es menos característico hallándose en sólo el 41 %. Los anticuerpos anti-Ro/SS-A y La/SS-B se detectan hasta en el 53 % de estos pacientes⁸. Y aunque el eritema pernio había sido descrito en los cuatro casos originales de Rowell, esta característica se encontró en sólo cinco de los 15 casos notificados entre 1982 y 2008⁷.

Debido al escaso conocimiento sobre su etiología y fisiopatología⁴; surge un interrogante clínicamente relevante y la consiguiente controversia de si realmente el SR reúne méritos para ser considerado como una entidad clínica distintiva. El patrón de AAN moteado, que se correlaciona con anticuerpos dirigidos contra diferentes ribonucleoproteí-

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Rowell.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso en cualquiera de sus variedades: sistémico, discoide, cutáneo. • Lesiones de tipo eritema multiforme • Anticuerpos anti-nucleocitoplasmáticos con positivos con patrón moteado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema pernio • Anti-Ro/SS-a y/o anti-La/SS-B positivos • Factor reumatoideo positivo

Se requiere la presencia de al menos tres criterios mayores o dos mayores y uno menor para el diagnóstico de síndrome de Rowell.

nas, no sería atribuible al SR, ya que puede ser hallado en el LES, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la esclerodermia y otras enfermedades autoinmunes^{4,8}. Del mismo modo, los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B pueden ser detectados en el síndrome de Sjögren, LES, artritis reumatoidea y esclerodermia entre otros, hallándose fuertemente asociados a la presencia de fotosensibilidad y vasculitis¹²; por otra parte la positividad del FR puede verse en múltiples situaciones clínicas y enfermedades del tejido conectivo⁴. Rowell y Beck documentaron que los AAN eran más comunes en pacientes con eritema pernio asociado a LES y estos pacientes eran además más propensos a presentar FR positivo¹³.

Como se mencionó antes, este síndrome ha sido raramente comunicado en hombres. En el paciente comunicado el diagnóstico se sustenta en hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos característicos. El paciente presentaba dos criterios mayores que se requieren para el diagnóstico como son los AAN con patrón moteado y lesiones de tipo EM y todos los criterios menores; además de la biopsia de piel compatible. Inicialmente se consideró que el EM fuera secundario a una farmacodermia debido al antecedente de ingesta de antibióticos y antivirales durante la internación, pero en base a los hallazgos histológicos esto fue rápidamente descartado. Por otra parte, el paciente reunía tres criterios de clasificación para LES, entre estos: positividad de AAN, artritis y compromiso hematológico (trombocitopenia) aunque al menos dos de éstos son también atribuibles al compromiso de la HAI.

La mayoría de los pacientes con SR responden al tratamiento con esteroides en dosis medias y altas y/o azatioprina o hidroxicloroquina, si bien esta última ha sido comunicada como inductora del SR⁶⁻⁸; existiendo casos aislados que han sido tratados exitosamente con otros agentes como la dapsona². El régimen terapéutico, la respuesta al mismo y el pronóstico del SR son similares a los del LES⁴ y a su vez éste último posee numerosos puntos de contacto con la HAI.

Teniendo en cuenta la ausencia de características distintivas entre el SR y el LES, Kuhn et al. sugieren que no se trataría de una entidad singular y que debería ser considerado como una variante del lupus¹⁴; aunque esto continua siendo controvertido.

En nuestro conocimiento esta es la primera descripción de un caso de SR asociado a HAI en un paciente con lupus borderline. Hasta la actualidad, existe un continuo debate con respecto a si el SR representa en realidad una entidad propia o meramente describe la ocurrencia coincidente de dos enfermedades en un mismo paciente. Será necesario el análisis de un mayor número de casos para aclarar esta asociación.

Bibliografía

1. Rowell NR, Beck S, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. Arch Dermatol 1963; 88:176-80.
2. Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, et al. Redefining Rowell syndrome. Br J Dermatol 2000; 142:343-6.
3. Fiallo P, Tagliapietra AG, Santoro G, et al. Rowell's

- syndrome. *Int J Dermatol* 1995; 34: 635-6.
4. Shteyngarts AR, Warner MR, Camisa C. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: does Rowell's syndrome exist? *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:773-7.
 5. Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminatus haemorrhagicus. *Arch Dermatol Syphilol* 1922; 6:466.
 6. Shadid NH, Thissen CA, van Marion AM, et al. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Rowell's syndrome. *Int J Dermatol* 2007; 46:30-2.
 7. Duarte AF, Mota A, Pereira M, et al. Rowell syndrome-case report and review of literature. *Dermatol Online J* 2008; 14:15.
 8. Khandpur S, Das S, Singh MK. Rowell's syndrome revisited: report of two cases from India. *Int J Dermatol* 2005; 44:545-9.
 9. Maciejewski W. Annular erythema as an unusual manifestation of chronic disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1980; 116:450-3.
 10. Parodi A, Drago EF, Varaldo G, Rebora A. Rowell's syndrome. Report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:374-7.
 11. Lee S, Schloss E, Kowichi J. Rowell's syndrome: a case report with subacute cutaneous lupus erythematosus and erythema multiforme. *Can J Dermatol* 1995; 7: 807-10.
 12. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in the evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:147-69.
 13. Rowell NR, Beck JS. The diagnostic value of an anti-nuclear antibody test in clinical dermatology. *Arch Dermatol* 1967; 96:290-5.
 14. Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6:48-59.

