

CLINICAL NOTE

Pancreatitis and systemic lupus erythematosus

J. Lariño Noia, F. Macías García, S. Seijo Ríos, J. Iglesias García and J. E. Domínguez Muñoz

Gastroenterology Department. University Hospital of Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña, Spain

ABSTRACT

Gastrointestinal symptoms in patients with SLE are common, specifically abdominal pain. However, the rate of pancreatic diseases is much lower and does not reach 5% according to published series in Europe and the USA. This association between SLE and pancreatic disease is basically at the expense of episodes of acute pancreatitis. An association with chronic pancreatitis is much more uncommon, and only four articles have been published showing this relationship.

Three cases of SLE-associated pancreatitis are described, and disease onset, etiological factors, and clinical progression are analyzed. A review of the literature and a brief discussion about pathophysiological mechanisms and the role of corticosteroids are also included.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Acute pancreatitis. Chronic pancreatitis.

Gastrointestinal symptoms in patients with SLE are common, specifically abdominal pain; as described in some series, it has been shown to have a prevalence of 19.2% (2). The rate of pancreatitis in patients with SLE varies depending on individual series from Europe and the United States between 0.7 and 4% (3,4). This association is mainly at the expense of acute episodes of pancreatitis; however only four reports have been published regarding this relationship with chronic pancreatitis (5-7).

Three cases of SLE-associated pancreatitis are described, and disease onset, etiological factors and clinical progression are analyzed. A review of the literature and a brief discussion about the pathophysiological mechanisms and the role of corticosteroids are also included.

METHODS

A retrospective review of hospital admissions at Gastroenterology Department, University Hospital, Santiago de Compostela during 2001-2005 with the dual diagnosis of systemic lupus erythematosus and pancreatitis was made. Demographic data, clinical intervention, and progression parameters of pancreatic disease were identified.

These patients were collected by searching our institution's computer database using the key words "pancreatitis" and "SLE". Demographic information registered from the medical charts included subject age, gender, time (years) from the initial diagnosis of SLE, alcohol abuse, medications, specially corticosteroids, and criteria used for SLE diagnosis.

Clinical data collected included symptoms, SLE activity with a list of organs or systems involved, initial pancreatic enzymes, number of admissions for pancreatitis, and serologies for antinuclear antibodies (ANA) and C-reactive protein levels. All radiological results were documented, including abdominal ultrasounds, helical CT, cholangiopancreatic resonance (MRPC), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERPC), and endoscopic ultrasounds (EUS). Complications related to acute

Lariño Noia J, Macías García F, Seijo Ríos S, Iglesias García J, Domínguez Muñoz JE. Pancreatitis and systemic lupus erythematosus. Rev Esp Enferm Dig 2009; 101: 571-579.

INTRODUCTION

Since the first association between systemic lupus erythematosus (SLE) and pancreatitis was documented by Reifenstein et al. in 1939 (1), very few reports about the prevalence of pancreatic diseases in this rheumatologic disorder have been reported.

Received: 19-01-09.

Accepted: 22-01-09.

Correspondencia: José Lariño Noia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago. C/ Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña, Spain. e-mail: jlarnoi1976@fienad.com

pancreatitis, mode of therapy and progression of disease were also noted.

CASE REPORT 1

A 39-year-old female previously diagnosed with Raynaud syndrome, Buerger's disease, femoral head avascular necrosis and SLE at the age of 27, with hematological (anemia, leukopenia, low complement levels), immunological (ANA, anti-DNA+, anticardiolipin+, anti-Ro+, anti-La+), articular, and cutaneous-mucosal (discoid lupus, Raynaud phenomenon, small-vessel vasculitis) activity.

The medication received until that moment was prednisone, amlodipine, cloroquine, omeprazole, calcium, aspirine, alprazolam, and transdermal fentanyl. She had no toxic habits. There was no cause-effect relationship, and there were no signs of lupus disease activity. Main symptoms included abdominal epigastric pain accompanied by nausea and vomiting. Lipase: 970 IU/L (normal through 295 IU/l), amylase: 168 IU/L, GOT: 10 IU/L, GPT: 9 IU/L, GGT: 26 IU/L, AP: 186 IU/L, bilirubin: 0.2 mg/dl, VSG: 79 mm, Hb: 12.5 g/dL, WBCs: 6230/mm³ (70% PMNs), TG: 115 mg/dL, ANA+: 1/80. There was no evidence of biliary disease on abdominal ultrasounds. On CT scans an acute fluid collection in the pancreas tail seems possible. She was finally diagnosed with a first episode of mild acute idiopathic pancreatitis with a good clinical outcome after with hydroelectrolytic replacement and analgesic administration.

A month after this event another episode of abdominal pain similar to the previous one but without hyperlipasemia (293 IU/l) took place; CT revealed the presence of several large pseudocysts on the pancreatic body and tail as a result of the previous event, which resulted in external compression of the stomach on upper endoscopy. Therefore, an endoscopic ultrasonogram was performed that identified large pseudocysts in the body of the pancreas; however, there was no distortion on parenchymal or ductal structures suggestive of chronic pancreatitis. ERCP confirmed that there was no communication of cysts with the main pancreatic duct; moreover, it also showed the normal appearance of the main and secondary pancreatic ducts. After conservative management the patient was discharged in a few days, with a normal clinical follow-up. A CT scan was performed six months after the first episode, which showed a decrease in cyst size.

After several months, an amputation of the left foot was performed because of necrotic lesions secondary to vasculitis. In the postoperative period she developed severe abdominal pain and distension, with gas-liquid levels on abdominal radiograms and important dilatation of the ascending colon. Because of her clinical worsening and after visualizing on CT scan signs of cecal perforation, the patient was operated upon (right hemicolectomy

with ileostomy and mucosal fistula). However, the patient died a few days afterwards as a result of abdominal sepsis.

CASE REPORT 2

A 30-year-old female allergic to rifampicin. She had anorexia nervosa and an appendectomy during childhood. Diagnosed at the age of 23 with SLE, within the third term of pregnancy, with serological (ANA+, anti-DNA+, anti-SM+, anticardiolipin+), hematological (autoimmune thrombopenia, anemia, leukopenia, lymphopenia), articular, and cutaneous-mucosal (lupus pernio, malar rash, cutaneous acute lupus, Raynaud syndrome) activity. She also had a history of acute hepatitis (presumably by azathioprine), miliary tuberculosis, and upper gastrointestinal bleeding from a Mallory-Weiss syndrome.

Her first episode of acute pancreatitis was at the age of 24, in correlation with an admission for lupus activity (hematological manifestations) with high levels of transaminases (GOT/GPT 404/291 IU/L), GGT 424 IU/L, AP 421 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dl) ANA+ 1/100, and antiDNA+, considered by physicians within the context of a lupus flare-up (at that moment the patient was azathioprine-free, under treatment with prednisone and cloroquine, and later with cyclophosphamide bolus). She had withdrawn from alcohol but not from tobacco. After six days in hospital she developed severe abdominal pain and biochemical abnormalities consistent with acute pancreatitis: lipase 13706 IU/l, amylase 3124 IU/l, GOT 393 IU/L, GPT 185 IU/L, GGT 478 IU/L, AP 632 IU/L, total bilirubin 2.3 mg/dl, TG 237 mg/dL, Ca 7.8 mg/dL, albumin 3.9 mg/dl, leukocytes 3780 (86% PMNs, 10% lymphocytes), and CRP 0.45 mg/dl. There was no evidence of biliary disease on abdominal ultrasounds. On CT a pancreatic head enlargement with no necrosis was seen, as well as bilateral pleural effusion and massive ascites (ascitic fluid amylase was 6644 mg/dl, 3280 cells with PMN predominance, and 3.3 g of protein). After conservative treatment and empiric antibiotic therapy with imipenem the patient recovered with no complications. She was finally diagnosed with acute mild idiopathic pancreatitis according to the Atlanta classification.

Four years later she developed a second episode of acute pancreatitis (in this case and in the following one with no correlation with a lupus flare-up). At this moment the patient was on prednisone, methotrexate, cloroquine, NSAIDs and lansoprazole. Lipase levels were of 2,532 IU/l, amylase 715, GOT 8 IU/L, GPT 13 IU/L, GGT 55 IU/L, AP 167 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dL, TG 192 mg/dL, VSG 24 mm, CRP 1.44. Once again abdominal ultrasounds did not reveal any biliary abnormality. This event was considered mild AP with idiopathic etiology despite the fact that two weeks before two medications had been introduced: methotrexate and an



Fig. 1. Pancreatic parenchyma with lobularity and hyperechoic foci and strands; main pancreatic duct with hyperechogenic wall and irregular margins.
Parénquima pancreático con evidencia de lobularidad, puntos y bandas hiperecogénicas, con conducto pancreático principal irregular con pared hiperecogénica.

NSAID. With the recommendation of avoiding any potential pancreateotoxic medication the patient was discharged and followed up in our outpatient unit.

Three months later she was readmitted with a third episode of AP. An endoscopic ultrasonogram was then obtained. A small pseudocyst in the pancreas tail and echoendoscopic criteria for chronic pancreatitis (hyperechoic foci and strands with lobularity of the parenchyma with an irregular hyperechoic wall in the main pan-

creatic duct) could also be observed (Fig. 1). These results were confirmed with a cholangiopancreatic MRI scan using secretine and gadolinium (Fig. 2).

On the subsequent six months the patient developed another three events of acute pancreatitis, all of them mild and idiopathic, with a normal reduction in pseudocyst size.

The patient is now asymptomatic and on outpatient follow-up, with no signs of exocrine (triglycerides-mixed 13C test) or endocrine (HbA1c in normal levels) insufficiency.

CASE REPORT 3

A 34-year-old female diagnosed with SLE at the age of 16, with mainly cutaneous (malar rash, lupus pernio, calcinosis cutis), hematological (anemia, thrombopenia, leukopenia), immunological (ANA+, anti-DNA+, anticardiolipin+), serosal (pleuropericarditis), articular, and renal (proliferative glomerulonephritis type III of WHO) involvement.

At the age of 32 she was admitted for a lupus flare-up (leukopenia and lymphopenia, ANA+ 1/640, anti-DNA+, anti-SM+, anticardiolipin+). She was under treatment with prednisone, cloroquine, pentoxiphilene, and omeprazole. She had never drunk or smoked. During admission she developed fever and oropharyngeal candidiasis, with leukopenia and lymphocyte levels below 200/mm³, reason why fluconazole (good response) and *P. carinii* prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-STX) were introduced. After 72 hours from treatment onset she complained of abdominal pain and developed

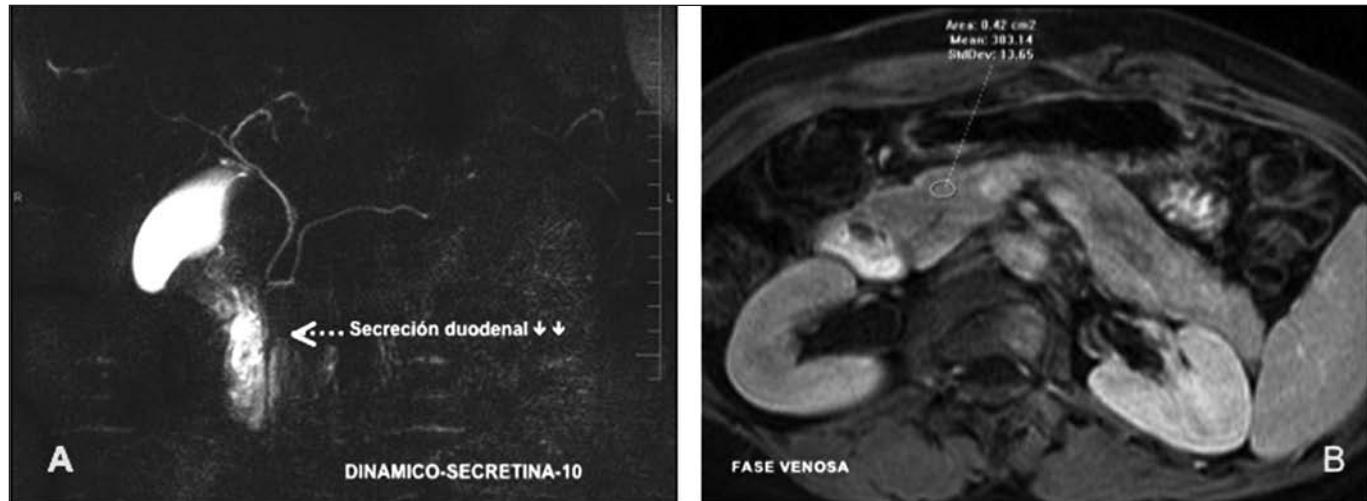


Fig. 2. A. Dynamic MRCP study, after secretin injection, demonstrating decreased duodenal secretion, estimated semi-quantitatively. B. Dynamic MRI study after gadolinium injection, demonstrating a peak of tissue enhancement during the venous phase, and a signal intensity ratio of 1.3 (lower than normal value [1.7]) indicating the presence of fibrosis, which suggests early chronic pancreatitis.

A. En el estudio dinámico mediante CPRM, tras inyección de secretina, se observa una disminución de la secreción duodenal, estimada de forma semi-quantitativa. B. En el estudio dinámico mediante RM abdominal, tras inyección de gadolinio, el pico de máximo realce tisular se produce en la fase venosa y la relación intensidad de señal fase arterial/sin contraste es de 1,3 (menor a la normal de 1,7), lo que indica la presencia de fibrosis, sugiriendo pancreatitis crónica temprana.

biochemical alterations compatible with AP: lipase 2139 IU/L, amylase 534, GOT 67 IU/L, GPT 195 IU/L, GGT 661 IU/L, PA 169 IU/L, total bilirubin 0.39 mg/dL, Ca 8.7 mg/dL, CRP < 0.4, VSG 45 mm, TG 474 mg/dL, 11.7 g/dL hemoglobin, 4740 leukocytes (90% PMNs, 8% lymphocytes). Abdominal ultrasounds did not show any biliary abnormalities. CT showed small areas of focal edema, and acute fluid collections next to the pancreas tail, in the paracolic space and in the pararenal left anterior space. TMP-STX was discontinued and the patient recovered in a few days with conservative treatment and empiric antibiotherapy based on imipenem. She finally was diagnosed with acute mild idiopathic pancreatitis, according to the Atlanta classification and APACHE-II score, and possible etiological factors considered included treatment with sulfamides and high-level triglycerides (never previously documented and probably related to parenteral nutrition).

Discharged from hospital and classified as idiopathic pancreatitis, an echoendoscopy was made. In this exploration signs of chronic pancreatitis were observed (lobular pattern with hyperechoic foci and strands, and an irregular pancreatic duct with hyperechogenic wall). However no signs of exocrine (triglyceride-mixed ¹³C test normal) or endocrine (HbA1c normal) insufficiency were present. Moreover, nutritional parameters such as retinol-binding protein (RBP) and prealbumin were within normal ranges.

The patient is now asymptomatic with normal oral intake and on follow-up in our outpatient pancreas unit. A pancreatic cholangioresonance supported echoendoscopic results.

DISCUSSION

Despite the fact that the association between SLE and acute pancreatitis is well known (8), just four cases in the literature report chronic pancreatic disease in association with SLE. In our small series two patients were diagnosed with this disorder – one diagnosis was made MRCP and EUS, and both cases were suspected using the latter exploration, which highlights the importance of this procedure in the context of pancreatic diseases of unknown etiology (9). Case 2 is recurrent acute pancreatitis that finally led to the development of chronic pancreatitis, supporting Whitcomb's SAPE hypothesis (10). These two cases could be considered as early chronic pancreatitis, since none of them had calcifications or developed exo-endocrine pancreatic insufficiency, and were free of pain during outpatient follow-up.

Another point of discussion is related to the fact that the disease could appear in the context of a generalized flare-up or during a quiescence period. Indeed, some reports consider it an initial presentation of SLE (11). In our experience all forms of presentation are possible, but

just one woman had the disease during an SLE flare-up. None of them were first presentations.

The pathogenic mechanism responsible for pancreatic damage in SLE awaits definition, but vascular damage as a cause has been stressed. This includes necrotizing vasculitis syndrome (12), occlusion of arteries and arterioles by thrombi resulting from severe hypotension or antiphospholipid syndrome (13,14), intimal thickening/proliferation (15), and immune complex deposition with complement activation in the wall of pancreatic arteries (16). None of our cases had antiphospholipid syndrome but perhaps case 1 is the clearest evidence of vascular involvement, considering the amount of vascular complications she had, one of them leading to her death. Moreover, despite the contribution of the immune system to pancreatic disease, these cases cannot be considered autoimmune pancreatitis *per se*, as they do not fulfill many international criteria for this well-documented disease (17).

Although common causes of pancreatitis such as biliary disease, alcohol abuse, or hypertriglyceridemia can occur in SLE patients, they have not appeared in our series. Other reports notice the possibility of drug toxicity (as we discuss below) or viral infection in an immunodepressed context (18).

Many SLE patients are on steroids, diuretics or immunosuppressive therapy, all of which have been implicated in the etiology (19). The role of corticosteroids is difficult to ascertain due to the natural coexistence of disease activity with high doses of prednisone (20). Initial studies support the negative effect of this drug on pancreatic disease, leading to considering corticoids as possibly related to acute pancreatitis (21,22). However, Saab et al. (23) published a series of 8 SLE patients with inactive disease whose AP episodes improved biochemically and clinically with an increase in corticosteroid doses. From this idea, and concerning our case series, in which the patients were on steroids in most cases, we support the therapeutic effect of this drug in the global context of the disease.

In our first case the AP episode started three days after an epoprostenol bolus injection, a prostaglandin analogue used as vasodilator in other diseases such as arterial pulmonary hypertension; by this fact, and the absence of previously documented cases, the potential association of the drug with pancreatic involvement is not considered.

In opposition to previous reports concerning the severity of SLE-AP episodes (24,25), and excluding pseudocysts as Atlanta criteria of severity, all cases reported were mild as noted from hospital stays and short recovery periods without intensive treatment measures. It is also important to take into account the recurrence of admissions of case 1 without fitting acute pancreatitis diagnosing criteria, with a clinical presentation of abdominal severe pain with normal values of pancreatic enzymes, pointing to the high incidence of gastrointestinal symptoms in SLE patients.

In summary, SLE is a known and infrequent cause of pancreatic disease in which a vascular mechanism is supposed to be involved in the pathogenesis. Corticosteroids do not seem to be involved in the development of the disease. Although the most common presentation is acute pancreatitis, the possibility of chronic disease is also important, pointing to the importance of high suspicion and the usefulness of imaging procedures such as EUS to achieve an early diagnosis.

REFERENCES

- Reifenstein EC, Reifenstein GH. A variable symptom complex of undetermined etiology with fatal termination. *Arch Intern Med* 1939; 63: 552-74.
- Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104-11.
- Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the consensus study group of the European workshop for rheumatology research. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. *Clin Exp Rheum* 1992; 10: 527-39.
- Di Vitorio G, Wees S, Koopman WJ, Ball GV. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus (abstract). *Arthritis Rheum* 1982; 25(Supl.): S6.
- Borum M, Steinberg W, Steer M, Freedman S, White P. Chronic pancreatitis: a complication of systemic lupus erythematosus. *Gastroenterology* 1993; 104: 613-5.
- Hortas C, de las Heras G, López-Arias MJ, Martín L, Pons-Romero F. Chronic calcifying pancreatitis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 77-8.
- Penalva JC, Martínez J, Pascual E, Martí Palanca V, Lluís F, Peiró F, et al. Chronic pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus in a young girl. *Pancreas* 2003; 27: 275-7.
- Watts RA, Isenberg D. Pancreatic disease in the autoimmune rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19: 158-65.
- Yusoff IF, Raymond G, Sahai AV. A prospective comparison of the yield of EUS in primary vs. recurrent idiopathic acute pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 60: 673-8.
- Whitcomb DC. The spectrum of complications of hereditary pancreatitis. Is this a model for future gene therapy? *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 525-42.
- Al-Hakeem MS, McMillen M. Evaluation of abdominal pain in systemic lupus erythematosus. *Am J Surg* 1998; 176: 291-4.
- Pollak VE, Grove WJ, Kark RM, Muehrcke RC, Piarani CL, Steck IE. Systemic lupus erythematosus simulating an acute surgical condition of the abdomen. *N Engl J Med* 1958; 259: 258-65.
- Dreiling DA, Robert J, Toledo AE. Vascular pancreatitis. A clinical entity of growing importance. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 3-6.
- Wang CR, Hsiech HC, Lee GL, Chuang CY, Chen CY. Pancreatitis related to antiphospholipid antibody syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 1123-5.
- Serrano López MC, Yebra Bango M, López Bonet E, Sánchez Vega zo I, Albarrán-Hernández F, Manzano-Espinosa L, et al. Acute pancreatitis and systemic lupus erythematosus: necropsy of a case and review of the pancreatic vascular lesions. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(6): 764-7.
- Seeling R, Seelig HP. The possible role of serum complement system in the formal pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta Hepatogastroenterol* 1975; 22: 263-8.
- Japan Pancreas Society. Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis 2002. *Japan Pancreas Soc* 2002; 17.
- Ikura Y, Matsuo T, Ogami M, Yamazaki S, Okamura M, Yoshikawa J, et al. Cytomegalovirus associated pancreatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(11): 2715-7.
- Eaker EY, Toskes PP. Systemic lupus erythematosus presenting initially with acute pancreatitis and a review of the literature. *Am J Med Sci* 1989; 297: 38-41.
- Pascual-Ramos V, Duarte-Rojo A, Villa AR, Hernández-Cruz B, Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J, et al. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol* 2004; 31: 4.
- Runzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 100-9.
- Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD 2nd. Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 2001; 120: 708-17.
- Saab S, Corr MP, Weissman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. *J Rheumatol* 1998; 801-6.
- Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Choung JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 25-32.
- Le Thi Huong D, Papo T, Laraki R, et al. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus. Review of the literature a proposal of 5 cases. *Rev Med Interne* 1994; 15: 89-94.

Pancreatitis y lupus eritematoso sistémico

J. Lariño Noia, F. Macías García, S. Seijo Ríos, J. Iglesias García y J. E. Domínguez Muñoz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

RESUMEN

Los síntomas gastrointestinales en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) son comunes, específicamente el dolor abdominal. Sin embargo la tasa de enfermedades pancreáticas es mucho menor, una tasa que no alcanza ni al 5% según las series publicadas en Europa y EE. UU. Esta asociación entre enfermedades pancreáticas y LES es fundamentalmente a expensas de episodios de pancreatitis aguda. La asociación con pancreatitis crónica es muchísimo más infrecuente, teniendo en cuenta que tan sólo cuatro artículos han sido publicados reflejando esta asociación.

Describimos tres casos de asociación entre pancreatitis y LES, analizando el debut de la enfermedad, los factores etiológicos y también la evolución clínica. Hemos realizado, además, una breve discusión de la fisiopatología y del papel de corticosteroides, así como una revisión de la literatura.

Palabras clave: Pancreatitis aguda. Pancreatitis crónica. Lupus eritematoso sistémico.

INTRODUCCIÓN

Desde la primera asociación entre el lupus eritematoso sistémico (LES) y la pancreatitis, descrita por Reifenstein y cols. en 1939 (1), muy pocos han sido los artículos publicados acerca de la prevalencia de las enfermedades pancreáticas en esta entidad reumatólogica.

Los síntomas gastrointestinales en los pacientes con LES son comunes, y específicamente el dolor abdominal, tal y como se ha descrito en algunas series presenta una prevalencia de un 19,2% (2). La tasa de pancreatitis en estos pacientes varía dependiendo de la series de Europa a EE. UU. entre 0,7 y 4% (3,4). Esta asociación es fundamentalmente a expensas de episodios de pancreatitis aguda, dado que tan sólo cuatro artículos han sido publicados reflejando asociación con pancreatitis crónica (5-7).

Describimos tres casos de asociación entre pancreatitis y LES, analizando el debut de la enfermedad, los factores etiológicos y, también, la evolución clínica. Hemos realizado, además una breve discusión de la fisiopatología y del papel de corticosteroides, así como una revisión de la literatura.

MÉTODOS

Se ha realizado una revisión retrospectiva de los ingresos hospitalarios en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico de Santiago de Compostela entre los años 2001 y 2005 seleccionado aquellos pacientes con los diagnósticos conjuntos de lupus eritematoso sistémico y pancreatitis. Los datos demográficos, clínicos y los parámetros de progresión de su enfermedad pancreática han sido recogidos.

Estos pacientes han sido seleccionados mediante una búsqueda sistematizada de la base de datos de nuestra institución usando las palabras clave *pancreatitis* y *lupus eritematoso sistémico*. La información demográfica registrada en la historia médica incluye edad, sexo, tiempo en años cumplidos desde el diagnóstico del LES, consumo de alcohol, toma concomitante de fármacos, especialmente corticosteroides, así como los criterios empleados para el diagnóstico de LES.

Los datos clínicos recogidos incluyen los síntomas en el momento del diagnóstico, la actividad del LES con enumeración de los órganos afectos, enzimas pancreáticas al inicio, número de asistencias hospitalarias a causa de enfermedades pancreáticas, así como medición de niveles de anticuerpos antinucleares (ANA) y proteína-C reactiva. Todas las pruebas de imagen han sido documentadas, incluyendo ecografía abdominal, TC helicoidal, colangiopancreatrizón (CPRM), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la ultrasonografía endoscópica (USE). Las complicaciones debidas a la pancreatitis aguda, el tratamiento instaurado y la evolución clínica de la enfermedad han sido también documentadas.

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 39 años de edad, diagnosticada previamente de síndrome de Raynaud, enfermedad de Buerger, necrosis avascular de la cabeza del fémur y LES a la edad de 27 años, con afectación hematológica (anemia, leucopenia, niveles bajos de complemento), inmunológica (ANA, anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anticardiolipina, anti-Ro y

anti-La presentes), articular y cutáneo-mucosa (lupus discorde, fenómeno de Raynaud y vasculitis de pequeño vaso). La medicación administrada hasta el momento ha sido prednisona, amlodipino, cloroquina, omeprazol, calcio, aspirina, alprazolam y fentanilo transdérmico. En el momento del ingreso no existían datos de actividad lúpica. La paciente no refiere hábitos tóxicos. Los síntomas incluyen dolor abdominal epigástrico, acompañado de náusea y vómitos. Los niveles de lipasa son de 970 UI/l (normal 295 UI/l), amilasa 168 UI/l, GOT 10 UI/l, GPT 9 UI/l, GGT 26 UI/l, fosfatasa alcalina 186 UI/l, bilirrubina 0,2 mg/dl, VSG 79 mm, 12,5 g/dl de hemoglobina, 6.230/mm³ leucocitos (70% PMN), triglicéridos 115 mg/dl, ANA+ 1/80. La ecografía abdominal no demuestra patología biliar concomitante. En el TC abdominal realizado es posible evidenciar colecciones agudas fluidas en la cola del páncreas. Finalmente la paciente ha sido diagnosticada de un primer episodio de pancreatitis aguda (PA) idiopática con una buena evolución clínica tras reposición hidroelectrolítica y administración de analgesia.

Un mes posteriormente a este evento, un nuevo episodio de dolor abdominal de características similares al previo, pero sin hiperlipasemia (293 UI/l), ha tenido lugar, con presencia en el TC abdominal de varios pseudoquistes en el cuerpo y cola pancreática, como resultado del episodio previo, produciendo una compresión extrínseca del estómago, tal y como se podía observar en la endoscopia digestiva alta. Por este motivo se decidió la realización de una ecografía endoscópica (USE), lo que permitió identificar un gran pseudoquiste en el cuerpo, pero sin observar una distorsión del parénquima y las estructuras ductales circundantes que pudieran sugerir la presencia de pancreatitis crónica. Mediante CPRE confirma la ausencia de comunicación entre el mismo y el conducto pancreático principal, y además se demuestra la apariencia normal del conducto pancreático principal y sus ramas. Tras un manejo conservador la paciente fue dada de alta en pocos días. Un TC abdominal realizado 6 meses tras el primer episodio mostraba un descenso del tamaño de los pseudoquistes.

Meses más tarde fue sometida a una amputación del pie izquierdo debido a lesiones necróticas secundarias a vasculitis. En el postoperatorio la paciente desarrolló un severo dolor abdominal y distensión con niveles líquido-gas en la radiografía simple y una importante dilatación del colon ascendente. Debido a un empeoramiento clínico se realiza un TC abdominal que muestra signos de perforación cecal, por lo que se realiza hemicolecotomía con ileostomía y fistula mucosa. Sin embargo, la paciente fallece escasos días más tarde como resultado de una sepsis abdominal.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 30 años de edad, alérgica a la rifampicina, ha presentado anorexia nerviosa en la infancia y appendicectomía como antecedentes personales. Ha sido diagnosti-

cada de LES a la edad de 23 años, durante el tercer trimestre de su embarazo, con actividad serológica (ANA+, anti-ADN+, anti-SM+, anticardiolipina+), hematológica (trombopenia autoinmune, anemia, leucopenia, linfopenia), articular y cutáneo-mucosa (lupus pernio, rash malar, lupus cutáneo agudo, síndrome de Raynaud). Además, ha presentado una hepatitis aguda en debida probablemente a azatioprina, tuberculosis miliar y un episodio de hemorragia digestiva alta secundaria a síndrome de Mallory-Weiss.

Su primer episodio de PA ocurrió a la edad de 24 años, en relación a un brote de actividad del LES (con manifestaciones hematológicas), mostrando altos niveles de transaminasas (GOT/GPT 404/291 UI/l), y colestasis (GGT 424 UI/l, fosfatasa alcalina 421 UI/l, bilirrubina total 0,5 mg/dl), y positividad de los autoanticuerpos ANA y anti-ADN. Por todo ello este episodio fue considerado en el contexto de un brote de lupus, encontrándose la paciente en ese momento bajo tratamiento con prednisona y cloroquina, y, posteriormente, con bolos de ciclofosfamida, pero libre de azatioprina. La paciente niega consumo de alcohol o tabaco. Tras 6 días de estancia hospitalaria la paciente comienza con un intenso dolor abdominal y un patrón analítico que concuerda con PA (lipasa 13706 UI/l, amilasa 3124 UI/l, GOT 393 UI/l, GPT 185 UI/l, GGT 478 UI/l, fosfatasa alcalina 632 UI/l, bilirrubina total 2,3 mg/dl, triglicéridos 237 mg/dl, calcio 7,8 mg/dl, albúmina 3 g/dl, hemoglobina 9 g/dl, 3780 leucocitos (86% PMN, 10% linfocitos), proteína C reactiva 0,45 mg/dl). La ecografía abdominal no evidencia alteraciones biliares. El TC revela la presencia de una cabeza pancreática agrandada sin datos de necrosis, acompañado de derrame pleural bilateral y ascitis en gran cuantía. La bioquímica del líquido ascítico muestra un nivel de amilasa de 6.644 mg/dl, 3.280 células con predominio de PMN y 3,3 g de proteínas. Se inicia tratamiento médico conservador, tras lo cual la paciente evoluciona favorablemente sin complicaciones. Finalmente ha sido diagnosticada de PA idiopática leve según la Clasificación de Atlanta.

Cuatro años más tarde ha desarrollado un segundo episodio de PA (en este caso, así como los siguientes, no presentan relación alguna con brote de actividad del LES). En ese momento el tratamiento que recibía era prednisona, metotrexato, cloroquina, AINE y lansoprazol. Los niveles de lipasa eran de 2.532 UI/l, amilasa 715 UI/l, GOT 8 UI/l, GPT 13 UI/l, GGT 55 UI/l, fosfatasa alcalina 167 UI/l, bilirrubina total 0,5 mg/dl, triglicéridos 192 mg/dl, VSG 24 mm, proteína C reactiva 1,44. Nuevamente la ecografía abdominal no mostraba alteraciones biliares. Este episodio fue considerado nuevamente una PA idiopática leve aunque en las dos semanas previas dos medicaciones nuevas habían sido introducidas: metotrexate y AINE. Con la recomendación de evitar cualquier medición potencialmente pancreatotóxico la paciente fue dada de alta y seguida en consultas externas.

Tres meses más tarde ingresa de nuevo con un tercer episodio de PA. En este momento se realiza una ultrasono-

grafía endoscópica que muestra un pequeño pseudoquiste en la cola del páncreas así como criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica (bandas y puntos hiperecogénicos, lobularidad del parénquima, hiperecogenicidad e irregularidad de la pared del conducto pancreático principal) (Fig. 1). Estos hallazgos han sido confirmados con la colangiopancreatortresonancia (CPRM) con secretina y gadolinio realizada (Fig. 2).

En los siguientes 6 meses la paciente desarrolla otros tres episodios más de PA, todos ellos idiopáticos, leves, objetivándose una disminución progresiva del tamaño del pseudoquistes.

Hoy en día la paciente se encuentra asintomática bajo seguimiento ambulatorio, sin signos de insuficiencia pancreática exocrina (evaluado mediante el test de triglicéridos marcados con C-13) ni endocrina (HbA1c normal).

CASO CLÍNICO 3

Mujer de 34 años, diagnosticada de LES a la edad de 16, con manifestaciones principalmente cutáneas (rash malar, lupus pernio, calciosis cutis), hematológicas (anemia, trombopenia, leucopenia), inmunológicas (ANA+, anti-ADN+, anticardiolipina+), serosas (pleuropericarditis), articulares y renales (glomerulonefritis proliferativa tipo III de la OMS).

A la edad de 32 años ingresa en el hospital por un brote de actividad de su enfermedad de base (leuco y linfopenia, ANA positivos a un título de 1/640, anti-ADN, anti-SM anticardiolipin positivos). La paciente se encontraba bajo tratamiento con predisona, cloroquina, pentoxifilina y omeprazol. Niega consumo de alcohol y tabaco. Durante el presente ingreso desarrolla fiebre, candidiasis orofaríngea con leucopenia y unos niveles de linfocitos inferiores a 200/mm³, motivo por el cual se inicia tratamiento con fluconazol y profilaxis frente a *P. carinii* con trimetoprim-sulfametoazol (TMP-STX). A las 72 horas de su inicio presenta dolor abdominal y alteraciones analíticas, compatibles con PA: lipasa 2139 UI/l, amilasa 534 UI/l, GOT 67 UI/l, GPT 195 UI/l, GGT 661 UI/l, fosfatasa alcalina 169 UI/l, bilirrubina 0,39 mg/dl, calcio 8,7 mg/dl, proteína C reactiva < 0,4, VSG 45 mm, triglicéridos 474 mg/dl, hemoglobina 11,7 g/dl, 4.740 leucocitos (90% PMN, 8% linfocitos). La ecografía abdominal no mostraba alteración biliar alguna. El TAC realizado evidenciaba pequeñas áreas de edema focal, colecciones agudas próximas a la cola del páncreas, espacio paracístico y espacio pararrenal anterior izquierdo. El TMP-STX fue suspendido y la paciente presentó una recuperación completa en pocos días con tratamiento médico conservador y antibioterapia empírica. Finalmente la paciente fue diagnosticada de PA idiopática leve, según la Clasificación de Atlanta, considerando como posible factor etiológico el tratamiento con sulfamidas o los altos niveles de triglicéridos (no presente previamente, pudiendo estar en probable relación a nutrición parenteral). Durante el se-

guimiento ambulatorio se realiza una ultrasonografía endoscópica que muestra signos de pancreatitis crónica (lobularidad del parénquima, puntos y bandas hiperecogénicas, irregularidad e hiperecogenicidad de la pared del conducto pancreático principal), resultados respaldados por la colangiopancreatotresonancia realizada. Sin embargo no existía evidencia insuficiencia pancreática exocrina ni endocrina (test de triglicéridos marcados con C-13 y HbA1c normales).

DISCUSIÓN

La asociación entre LES y enfermedades pancreáticas es bien conocida (8), pero a pesar de ello tan sólo cuatro artículos en la literatura muestran una asociación entre la pancreatitis crónica (PC) y el LES. En nuestra serie dos de las mujeres han sido diagnosticadas de PC. Uno de los diagnósticos ha sido alcanzado mediante CPRM y USE, y sospechado en los dos casos gracias a esta última exploración, lo que resalta la importancia de este procedimiento en el contexto de enfermedades pancreáticas de etiología incierta (9). El caso número 2 muestra una pancreatitis aguda recidivante que finalmente desemboca en PC, apoyando la SAPE hipótesis (necrosis-fibrosis) de Whitcomb (10). Estos dos pacientes podrían ser consideradas una fase precoz de la PC, ya que ninguno de ellos presenta calcificaciones o ha desarrollado insuficiencia pancreática endoexocrina y se encuentran sin dolor bajo seguimiento ambulatorio hasta el momento actual.

Otro punto de discusión se encuentra en relación al hecho de que la enfermedad puede aparecer en el contexto de un brote generalizado o durante un periodo quiescente. Es más, existen algunas publicaciones que lo consideran la manifestación principal del LES (11). En nuestra experiencia, todas las formas de presentación son posibles, pero tan sólo una de nuestras paciente ha presentado la enfermedad durante un periodo de latencia del LES y en ninguna de ellas ha sido la primera manifestación.

Los mecanismos patogénicos responsables del daño pancreático en el LES permanecen sin esclarecer, pero el daño vascular ha sido enfatizado como uno de los principales responsables. Esto incluye la vasculitis necrotizante (12), la oclusión arterial y arteriolar por trombos resultantes tanto de la hipotensión severa o como del síndrome antifosfolípido (13,14), engrosamiento y proliferación intimal (15) y depósito de inmunocomplejos con activación del complemento en la pared de las arterias pancreáticas (16). Ninguno de nuestros casos padecía síndrome antifosfolípido, pero quizás el caso 1 muestra la más clara evidencia de la implicación vascular, considerando la amplia cantidad de complicaciones vasculares que la paciente había presentado, incluso llevándola a la muerte una de ellas. Además, a pesar de la contribución del sistema inmune en la enfermedad pancreática, estos tres casos no pueden considerarse como pancreatitis autoinmune *per se*,

ya que no cumplen los criterios de esta bien documentada enfermedad (17).

Aunque causas comunes de PA como enfermedad biliar, consumo de alcohol o hipertrigliceridemia pueden tener lugar en pacientes con LES, estas no aparecen en nuestra serie. Otros artículos inciden en la posibilidad de la toxicidad medicamentosa, dato sobre el que hablaremos más delante, o la infección viral en el contexto de la inmunosupresión (18).

Muchos de los pacientes con LES se encuentran bajo tratamiento esteroideo, diuréticos o inmunosupresores, todos ellos implicados en la etiología de la PA (19). El papel de los corticoides es difícil de establecer debido a la coexistencia natural de la actividad de la enfermedad con las altas dosis de prednisona (20). Estudios iniciales sostienen el efecto negativo de esta droga sobre la enfermedad pancreática, llevando a considerar los corticoides como fármacos “posiblemente relacionados” con la PA (21,22). Sin embargo, Saab y cols. (23) han publicado una serie de 8 casos de LES sin actividad cuyos episodios de PA presentaban una mejoría paralela de la bioquímica y la clínica con la dosis de corticoesteroides. Partiendo de esta idea, y con respecto a nuestros casos, en los que en la mayor parte los pacientes se encontraban bajo tratamiento esteroideo, nosotros apoyamos el efecto terapéutico de este fármaco en el contexto global de la enfermedad poniendo en duda su probable relación con el desarrollo de la PA.

Nuestro primer caso de PA comienza tres días tras la administración de un bolo de epoprostenol, un análogo de la prostaglandina usado como vasodilatador de la hipertensión pulmonar arterial. En este caso, dada la ausencia de casos previos documentados y de una relación causa-efecto evidente, la posible asociación de este fármaco en la participación de la pancreatitis no ha sido considerada.

En contraste con artículos previos, en relación a la gravedad de la PA en el LES (24,25), si excluimos los pseudoquistes como criterio de Atlanta de severidad, todos los casos descritos son leves, siendo posible constatarlo por el tiempo de estancia hospitalaria y el corto periodo de recuperación sin requerir de terapia intensiva. Es también importante tener en cuenta que los reingresos hospitalarios del caso 1, a pesar de no cumplir criterios de PA, con una presentación clínica de dolor abdominal intenso y valores de enzimas pancreáticas dentro de la normalidad, señalan la alta incidencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con LES.

En resumen, el LES es una causa infrecuente de enfermedad pancreática, en el que el mecanismo vascular se cree que está implicado en la patogénesis. Aunque la principal forma de presentación es la pancreatitis aguda, la posibilidad de enfermedad crónica es muy relevante, destacando por tanto, la importancia de un alto grado de sospecha y la utilidad de las técnicas de imagen, como la USE, para alcanzar un diagnóstico temprano.