

Caso clínico

Síndrome sarcoidosis-linfoma

Elisabet García Casares^{a,*}, Lourdes Mateo Soria^a, Emma García Melchor^a, Sonia Mínguez Blasco^a, Ferran Vall-Llobera Calmet^b, Gerónima Cañellas Oliver^a y Susana Holgado Pérez^a

^aSección de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.

^bServicio de Hematología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de octubre de 2007

Aceptado el 3 de enero de 2008

Palabras clave:

Adenopatía
Granuloma
Sarcoidosis

Keywords:

Granuloma
Sarcoidosis
Lymphoma

RESUMEN

La combinación de sarcoidosis y linfoma (síndrome sarcoidosis-linfoma) es poco frecuente pero bien conocida. Algunas manifestaciones pueden ser comunes y es un reto para el clínico establecer el diagnóstico diferencial entre ambas entidades o de su verdadera coexistencia. En estos casos ni la presentación clínica ni los parámetros de laboratorio son específicos, por lo que es esencial el estudio anatomopatológico de una adenopatía para llegar al diagnóstico definitivo. El síndrome sarcoidosis-linfoma podría aparecer como consecuencia de algunas alteraciones inmunitarias que acontecen en la sarcoidosis y en algunos pacientes con una neoplasia sólida o hemática que reciben quimioterapia. Se presenta un caso de síndrome sarcoidosis-linfoma y se analizan los aspectos clave en el diagnóstico de esta forma clínica.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sarcoidosis-lymphoma syndrome

ABSTRACT

Sarcoidosis may occur in association with lymphoma (sarcoidosis-lymphoma syndrome), it is an uncommon but well-known association. Some clinical features can be similar and clinicians have the challenge to differentiate between these two diseases or prove their co-existence. Clinical and laboratory data are not characteristic in any of them, and an anatomopathological study of lymphadenopathy is necessary to establish the diagnosis. The sarcoidosis-lymphoma syndrome could occur as a result of a disturbance in the host immune system in sarcoidosis and in some patients with solid tumors or hematologic malignancies who have received chemotherapy. We present a case report of a patient with sarcoidosis-lymphoma syndrome.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los granulomas pueden aparecer en diferentes tipos de enfermedades: infecciones, sarcoidosis, reacciones a cuerpo extraño, enfermedad de Crohn, linfoma, metástasis de carcinoma o reacciones a fármacos, entre otras. La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de causa desconocida y diagnóstico de exclusión. Esta entidad en ocasiones se agrega a un linfoma, combinación conocida como síndrome sarcoidosis-linfoma. Se ha reflejado en la literatura casos en que la sarcoidosis precede al linfoma y viceversa, si bien con menor frecuencia pueden aparecer simultáneamente.

Observación clínica

Mujer de 68 años, hipertensa, con fibrilación auricular crónica, insuficiencia cardíaca, bronquitis crónica simple y anemia ferropénica. A los 58 años fue diagnosticada de un carcinoma ductal de mama derecha, que precisó cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia. Desde entonces la paciente se encuentra libre de enfermedad neoplásica. En junio de 2006, en una tomografía computarizada (TC) de control se detectaron múltiples adenopatías, axilares, pelvianas, retroperitoneales, precarinales, pretraqueales e hiliares (fig. 1A). Se visualizaron dos nódulos pulmonares de menos de 1 cm en lóbulo medio derecho. Se realizó una fibrobroncoscopia con punción transbronquial de una de las adenopatías paratraqueales, cuyo estudio anatomopatológico fue compatible con una linfadenitis reactiva con numerosos granulomas. El estudio del aspirado

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 37710egc@comb.es (E. García Casares).

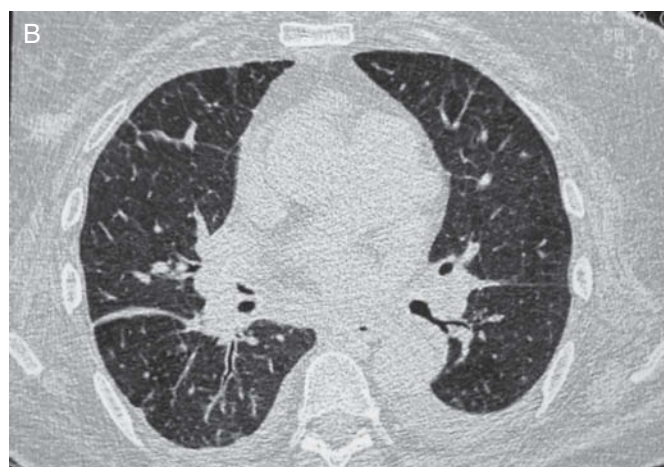
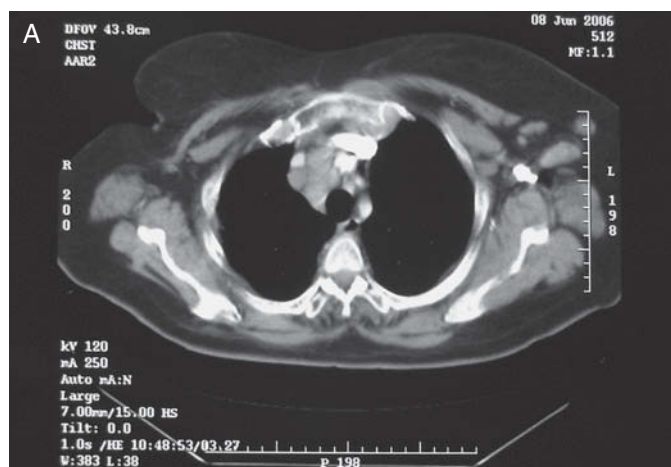


Figura 1. A: tomografía computarizada pulmonar. Múltiples adenopatías pretraqueales. B: tomografía computarizada torácica de alta resolución. Afección intersticial pulmonar y derrame pleural bilateral.

broncoalveolar no detectó células malignas y los cultivos para bacterias y micobacterias fueron negativos. En diciembre de 2006 la paciente consultó a reumatología por poliartalgias generalizadas, síndrome tóxico, lesiones cutáneas pruriginosas en las extremidades y adenopatías laterocervicales e inguinales bilaterales. Una TC cervical detectó de nuevo múltiples adenopatías cervicales, intraparietales y mediastínicas de aspecto inespecífico. A la exploración física la paciente se encontraba afebril, se palpaban unas adenopatías laterocervicales bilaterales, dolorosas y adheridas a planos profundos, también axilares e inguinales, y en la ingle izquierda había una de gran tamaño y aspecto tumoral. En la cara dorsal de las manos y los pies se visualizaban unas lesiones eritematovioláceas infiltradas (fig. 2), y en ambos muslos se objetivaron lesiones amoratadas e induradas compatibles con paniculitis. Se auscultaban crepitantes pulmonares, sin otros signos de insuficiencia cardíaca. No se palpaban visceromegalias. Destacaba dolor en la rodilla izquierda y una tumefacción difusa de ambas manos sin artritis franca. Una biopsia cutánea de las lesiones en los pies fue compatible con una reacción del tipo a picadura de insecto.

Las pruebas de laboratorio mostraron: VSG, 12 mm/h; PCR, 5,23 mg/l (<3); leucocitos, 4.300 (fórmula normal); Hb, 10,3 g/dl; plaquetas, pruebas de función renal, hepática, proteinograma y marcadores tumorales, normales; calcio, 8,6 mg/dl; lactatodeshidrogenasa, 558 U/l (240-480); creatinina, 28 U/l (30-220); enzima de conversión de angiotensina, 67 U/l (8-55); microglobulina β_2 , 3,6 mg/l (0,7-3,4); ANA, 1/160 moteado; el resto de la autoinmunidad, normal; paratiрина y hormonas tiroideas, normales; serologías de hepatitis, VIH, lúes y brucela, negativas. Se realizó una prueba de la tuberculina, que fue negativa. La radiografía de tórax evidenció un derrame pleural bilateral, cuyo estudio mostró un exudado hemático, con presencia de células mesoteliales reactivas, población de linfocitos T de predominio CD4 y cultivo negativo. La gammagrafía con ^{67}Ga detectó depósitos patológicos laterocervicales, paratraqueales, axilares, inguinales y crurales. Con base en la presencia de adenopatías, artalgias, paniculitis, granulomas no caseificantes, enzima de conversión elevada y gammagrafía con galio compatible, se estableció el diagnóstico de probable sarcoidosis, por lo que se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Una TC torácica de alta resolución a la semana de iniciar el tratamiento con glucocorticoides mostró una afección intersticial pulmonar y derrame pleural bilateral, con desaparición de los nódulos pulmonares y disminución del tamaño de las adenopatías (fig. 1B). Finalmente, se realizó una punción con aguja fina del conglomerado adenopático inguinal izquierdo, que dio el diagnóstico de linfoma no hodgkiniano. Se practicó exéresis del ganglio. El estudio anatomopatológico, junto con la po-

sitividad de las técnicas de inmunohistoquímica (CD23, CD20, bcl2, bcl6, MUM1 y Ki67), fue compatible con un linfoma difuso de células grandes tipo B.

Discusión

El síndrome sarcoidosis-linfoma fue descrito por primera vez en 1986 por Brincker, en un grupo de 46 casos en los que existía relación entre la sarcoidosis y el desarrollo de una enfermedad linfoproliferativa¹. Un linfoma puede desarrollarse años después del diagnóstico de una sarcoidosis, pero también puede precederla o puede exacerbarla el efecto inmunosupresor de la quimioterapia²⁻⁴. Por otro lado, se han descrito casos en que la sarcoidosis coexiste con el linfoma y se presenta como un síndrome paraneoplásico. Por otra parte, es posible detectar granulomas no caseificantes en pacientes oncológicos que no cumplen criterios de sarcoidosis sistémica (*sarcoid-like reaction*). Los granulomas *sarcoid-like* pueden aparecer en asociación con un linfoma de Hodgkin (96,4%) o no hodgkiniano (3,6%)⁵, y pueden ser tan extensos que enmascaren el diagnóstico del proceso maligno. Estos granulomas no caseificantes pueden detectarse de forma concomitante a la enfermedad linfoproliferativa maligna, aunque las manifestaciones clínicas no aparezcan hasta meses más tarde. Se estima que el intervalo medio de aparición entre la sarcoidosis y el linfoma es de 24 meses⁶, aunque ha habido casos en que ocurrió décadas después. Las personas de mediana edad que padecen una sarcoidosis crónica activa tienen una incidencia 5 veces superior de enfermedades linfoproliferativas⁶, y en la mitad de los casos se trata de linfomas de bajo grado de localización pulmonar. También es elevada la frecuencia de tumores sólidos, especialmente de cervix, hígado, pulmón, piel, testículos y útero.

En la sarcoidosis se produce una alteración en el sistema inmunitario en forma de una reacción celular contra antígenos tumorales⁷ que condiciona un aumento del número de células T-helper en los tejidos granulomatosos y una disminución secundaria de estas células circulantes; esto determina una disminución de la reacción contra antígenos tumorales y de la resistencia a los virus oncogénicos⁸. Además hay una hiperactividad del sistema de células B que conlleva un aumento en la actividad mitótica de los linfocitos, con lo que aumenta el riesgo de mutación y transformación maligna^{9,10}. Tanto en la sarcoidosis como en el linfoma, se discute el papel del virus de Epstein-Barr como causa de la transformación genética e inductor de la enfermedad¹¹.

La hipercalcemia y el aumento de la enzima de conversión de angiotensina se asocian con la sarcoidosis, pero también se han descrito casos en pacientes con un linfoma aislado¹².



Figura 2. Lesiones cutáneas tipo picadura de insecto en las extremidades.



La sarcoidosis se diagnostica por criterios clínicos e histológicos, tras descartarse la existencia de una enfermedad linfoproliferativa mediante el estudio anatomopatológico de una adenopatía¹³, definiendo sus características morfológicas con ayuda de las técnicas inmunofenotípicas con inmunoperoxidasa como CD20, CD3, bcl2, CD5, entre otras⁶.

La reacción cutánea similar a una picadura de insecto o dermatosis eosinofílica es una entidad descrita en asociación a síndromes mieloproliferativos y consiste en la aparición de pápulas eritemato-violáceas en zonas fotoexpuestas, caracterizadas por un infiltrado inflamatorio de la dermis con abundantes eosinófilos. Se asocian de forma característica a una leucemia linfática crónica y a otras neoplasias hemáticas, una vez excluidas otras causas¹⁴.

Conclusiones

La sarcoidosis y algunos linfomas comparten no sólo diversas manifestaciones clínicas, sino también hallazgos analíticos e incluso histológicos. Ante la presencia de múltiples adenopatías, debemos descartar un proceso linfoproliferativo subyacente mediante el estudio anatomopatológico y las técnicas de inmunohistoquímica, incluso en presencia de un diagnóstico fundamentado de sarcoidosis.

Bibliografía

1. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer.* 1986;54:467-73.
2. Simsek S, Van Leuven F, Bronsveld W, Ooms GH, Groeneveld ABJ, Graaff CS. Unusual association of Hodgkin's disease and sarcoidosis. *Neth J Med.* 2002;60:438-40.
3. Cohen PR, Krzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol.* 2007;25:326-33.
4. Kornacher M, Kraemer A, Leo E, Ho AD. Occurrence of sarcoidosis subsequent to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Ann Hematol.* 2002;81:103-5.
5. Kim H, Dorfman RF. Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer.* 1974;33:657-74.
6. Dunphy CH, Panella MJ, Grosso LE. Low-grade B-cell lymphoma and concomitant extensive sarcoidlike granulomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:152-6.
7. Reich JM, Mullooly JP, Johnson RE. Linkage analysis of malignancy-associated sarcoidosis. *Chest.* 1995;105:605-13.
8. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Int Med.* 1980;92:406.
9. Louie S, Schwartz RS. Immunodeficiency and the pathogenesis of lymphoma and leukemia. *Semin Hematol.* 1978;15:117.
10. Karakantza M, Matutes E, McLennan K, O'Connor NTJ, Srivastava PC, Catovsky D. Association between sarcoidosis and lymphoma revisited. *J Clin Pathol.* 1996;49:208-12.
11. Linnenberg HS, Medici TC, Rhyner K. The "sarcoidosis-lymphoma syndrome" — A lymphocyte dysregulation? *Pneumologie.* 1992;46:229-35.
12. De Remeé RA, Banks PM. Non-Hodgkin's lymphoma associated with hypercalcemia and increased activity of serum angiotensin-converting enzyme. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:714-8.
13. Suvajdzic N, Milenkovic B, Perunicic M, Stojic J, Jankovic S. Two cases of sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Med Oncol.* 2007;24:469-71.
14. Mangas C, Bielsa I, Mate JL, Fernández-Figueras MT, Ribera M, Ferrándiz C. Dermatitis eosinofílica asociada a leucemia linfática crónica: estudio clínico, microscópico e inmunohistoquímico de 5 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:165-70.