

Agrupación estacional de tres casos de síndrome de Löfgren

S. Franco Hidalgo^a, J.M. Prieto de Paula^a, B. Encinas Gaspar^b y E. Alonso Mallo^c

^aServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Palencia. Palencia. España

^bServicio de Radiodiagnóstico. Complejo Hospitalario de Palencia. Palencia. España.

^cServicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Palencia. Palencia. España.

El síndrome de Löfgren es una entidad definida por la presencia de eritema nudoso, adenopatías hiliares bilaterales, poliartralgias, fiebre y, ocasionalmente, iritis. Se trata de una forma habitual de presentación aguda de la sarcoidosis, enfermedad sistémica de etiología desconocida caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos afectados. Clásicamente se ha descrito su aparición preferente en primavera e invierno. Aunque para el diagnóstico de sarcoidosis se requiere, además de un cuadro clínico y una evolución compatibles, la presencia de granulomas no caseificantes en uno o más de los órganos afectados, y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas, infecciosas o no, para el síndrome de Löfgren se acepta el diagnóstico sin confirmación histológica, habida cuenta de su buen pronóstico y su presentación clínica peculiar.

Presentamos tres casos de síndrome de Löfgren de aparición coincidente en el tiempo, y con buena evolución sin tratamiento específico, a pesar de que una de las pacientes mostraba una afectación leve de la función pulmonar con afectación radiológica pulmonar.

Palabras clave: síndrome de Löfgren, sarcoidosis, eritema nudoso.

Löfgren's syndrome is characterized by the presence of erythema nodosum, bilateral hilar adenopathy, polyarthralgias, fever and, occasionally, iritis. It is usually an acute form of sarcoidosis, which is a systemic disease of unknown etiology, characterized by the presence of non-caseificant granulomas in the affected organs. It classically appears in spring and winter. The presence of non-caseificant granulomas on one or more of the affected organs, and the exclusion of any other granulomatous diseases (infectious or not) is necessary to diagnose sarcoidosis in addition to a compatible clinical picture and course. However, in regards to Löfgren's syndrome, the diagnosis can be accepted without histological confirmation because of its good prognosis and its characteristic clinical presentation.

We present three cases of Löfgren's syndrome which had appeared at the same time and with good progress without specific treatment even though one of the patients had a slight impairment of the pulmonary function with pulmonary radiological involvement.

Key words: Löfgren's syndrome, sarcoidosis, erythema nodosum.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Löfgren (SL) es una forma frecuente de presentación aguda de la sarcoidosis. Se refiere a la asociación de eritema nudoso (EN), adenopatías hiliares bilaterales y/o adenopatía paratraqueal derecha -con o sin infiltrados pulmonares-, poliartralgias, fiebre y ocasionalmente iritis^{1,2}. La inflamación periarticular de los tobillos, acom-

pañada o no de EN, se considera también una variante de esta entidad³.

La tendencia de la sarcoidosis a manifestarse preferentemente en los meses de primavera abona la idea de la intervención de factores ambientales en su etiología.

Describimos a continuación tres casos de SL, sin relación alguna entre ellos, atendidos en nuestro Servicio durante los meses de abril y mayo de 2008.

CASOS CLÍNICOS

Observación 1

Varón de 44 años de edad sin antecedentes de interés, que consulta por lesiones nodulares dolorosas en ambas piernas (fig. 1), fiebre alta y deterioro del estado general. Los estu-

Correspondencia: S. Franco Hidalgo.
Complejo Hospitalario de Palencia.
C/ Donantes de Sangre s/n.
34004 Palencia. España.

Correo electrónico: silvi26pras@hotmail.com

Recibido el 23-02-09; aceptado para su publicación el 20-05-09.



Figura 1. Lesiones nodulares en piernas y tumefacción periarticular de tobillos.

dios realizados a los tres pacientes se recogen en la tabla 1. Su evolución con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) fue favorable, estando asintomático y con marcada disminución del tamaño de las adenopatías seis meses después.

Observación 2

Mujer de 19 años sin antecedentes de interés que consulta por lesiones nodulares dolorosas en ambas piernas, sin otra sintomatología acompañante. Debido a la presencia de un patrón micronodular fino (fig. 2) y a la ligera alteración de la función pulmonar que presentaba (tabla 1), se planteó a la paciente la posibilidad de abstención terapéutica con seguimiento estrecho o el inicio de tratamiento con corticoides. De común acuerdo se optó por la primera opción. Dos meses después, la función pulmonar se había normalizado, y las adenopatías habían disminuido llamativamente de tamaño.

Observación 3

Mujer de 28 años sin antecedentes de interés que consulta por lesiones nodulares dolorosas en ambas piernas, tumefacción de tobillos, febrícula y deterioro del estado general. La evolución clínica, tras tratamiento con AINE, fue favorable. Las adenopatías han desaparecido en la tomografía computarizada (TC) de control.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica con afectación predominantemente pulmonar, de etiología desconocida,

Tabla 1. Características de los pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)/sexo	44/varón	19/mujer	28/mujer
Tabaquismo	No	No	No
Inicio de la sintomatología	Mayo 2008	Mayo 2008	Abril 2008
Hemoglobina (g/dl)	11,5	14	13,8
Velocidad de sedimentación globular (mm a la 1. ^a hora)	48	28	17
Proteína C reactiva (vn: 0-9 mg/l)	153,7	73,7	36,2
Bioquímica elemental ¹	Normal	Normal	Normal
Serología ²	Negativa	Negativa	Negativa
Anticuerpos antinucleares/factor reumatoide	Negativos	Negativos	Negativos
Enzima convertidora de la angiotensina (vn 8-52 U/l)	61,4	72,7	47,3
Prueba de tuberculina	Negativa	Negativa	Negativa
Cultivos para micobacterias	Negativos	Negativos	Negativos
Radiografía de tórax	Adenopatías hiliares bilaterales	Adenopatías hiliares y patrón micronodular	Adenopatías hiliares bilaterales
FEV ₁ (ml) [% teórico]	4.010 [97,5]	3.330 [92,6]	2.480 [83,1]
FVC (ml) [% teórico]	5.070 [94,5]	3.560 [81,3]	3.100 [85,6]
FEV ₁ /FVC [% teórico]	102,4	111,9	99,2
TLC (ml) [% teórico]	6.880 [96,4]	4.270 [80,6]	
RV (ml) [% teórico]	2.880 [99,2]	1.160 [80,9]	
RV/TLC [% teórico]	85	99,4	
TLCO (mmol/min/kPa) [% teórico]	10.960 [93,8]	6.450 [65,9]	7.440 [84,8]
KCO (mmol/min/kPa) [% teórico]	1.670 [91,8]	1.410 [76,3]	2.070 [96,3]
Tomografía computarizada	Adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales	Adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales. Patrón micronodular ³	Adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales
CD4/CD8 en lavado bronquioalveolar	1,8	—	—
Biopsia bronquial	Inflamación crónica inespecífica	Granulomas no necrotizantes	No realizada
Biopsia adenopatías mediastínicas	Granulomas no necrotizantes	No realizada	No realizada
Tratamiento	AINE	AINE	AINE
Evolución	Favorable	Favorable	Favorable

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; KCO: relación capacidad de difusión de monóxido de carbono/volumen alveolar. TLC: capacidad pulmonar total; TLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono;

¹Glucosa, urea, creatinina, úrico, proteínas totales, colesterol total, triglicéridos, Na, K, Cl, P, bilirrubina total, aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa, gammaglutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y calciuria. ²Serología frente a *Brucella*, *Francisella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumonia*, *Bartonella henselae*, virus de Epstein Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus B y C de la hepatitis. ³Ver figura 2.

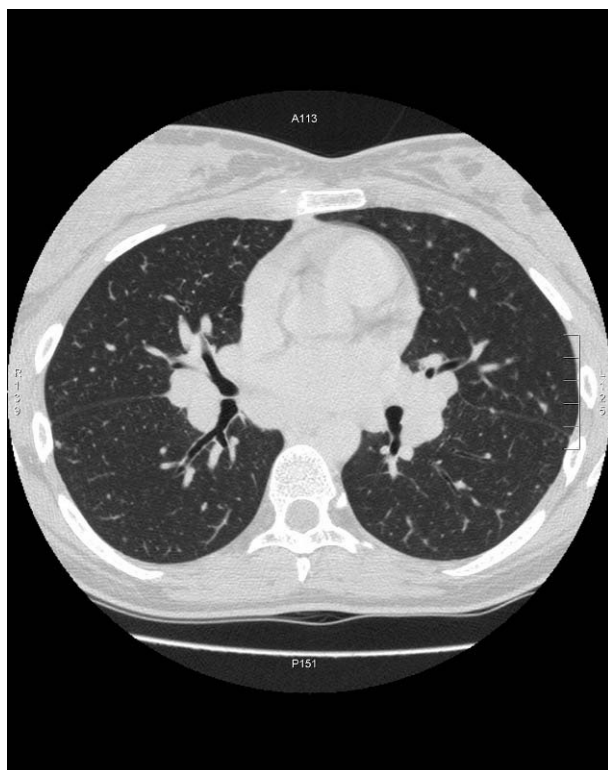


Figura 2. Adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales, con patrón micronodular difuso.

probablemente resultado de agentes ambientales al actuar sobre personas genéticamente predispuestas⁴, y caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos afectados.

Predomina ligeramente en el sexo femenino y en personas de raza negra, con una desviación de la edad en las últimas décadas, hacia los 40 años⁵. Se ha descrito, por otra parte, una mayor agregación de la enfermedad en los meses de invierno y, especialmente, de primavera^{6,7}.

Los datos disponibles sobre la incidencia de la sarcoidosis en España nos sitúan en cifras alrededor de 1,36 casos por 100.000 habitantes⁸, claramente inferiores a las de Estados Unidos y los países nórdicos.

La sarcoidosis es una enfermedad generalmente benigna, especialmente en su forma de presentación como síndrome de Löfgren que, en nuestro país, llega a suponer hasta el 48% de los casos⁹. Así, por ejemplo, las tasas de mortalidad no superan el 6% de los casos, no siendo infrecuentes las remisiones espontáneas incluso en estadios avanzados de la enfermedad¹⁰.

El diagnóstico de sarcoidosis requiere, además de un cuadro clínico y una evolución compatibles, la presencia de granulomas no caseificantes en uno o más de los órganos afectados, y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas, infecciosas o no (tabla 2). Sin embargo, en el SL, habida cuenta su buen pronóstico y su característica presentación clínica, puede aceptarse el diagnóstico sin confirmación histológica, siempre y cuando el diagnóstico

Tabla 2. Clasificación de las enfermedades granulomatosas

Agentes infecciosos

Bacterias

- Brucelosis
- Fiebre Q
- Infección por *Chlamydiae*
- Tularemia

Espiroquetas

- Sífilis

Hongos

- Histoplasmosis

Micobacterias

- Tuberculosis
- Micobacteriosis atípicas

Parásitos

- Leishmaniasis
- Toxoplasmosis

Agentes ambientales

Agentes orgánicos o inorgánicos

- Neumonitis por hipersensibilidad (bacterias, hongos, proteínas, isocianatos...)
- Enfermedad crónica por berilio
- Enfermedades crónicas por otros metales (titanio, aluminio, zirconio)
- Talco
- Neumonitis por metotrexato

Otras condiciones

Neoplasias

- Linfomas
- Granulomas relacionados con tumores

Enfermedades autoinmunes

- Cirrosis biliar primaria
- Enfermedad de Churg-Strauss
- Granulomatosis de Wegener

Otros

- Sarcoidosis

Tomada de Martín Santos JM. Sarcoidosis. *Medicine*. 2001;8(33):1715-22.

diferencial sea correcto y el seguimiento adecuado³. A pesar de lo anterior, a la hora de mantener la actitud terapéutica expuesta hay que considerar la gravedad de otros diagnósticos alternativos, tales como la tuberculosis y los linfomas.

En todo caso, el estudio histológico depende del órgano afecto. La biopsia del músculo gastrocnemio tiene una rentabilidad superior al 50% en el SL, pero el procedimiento de elección en la mayor parte de los supuestos es la biopsia transbronquial, que alcanza una rentabilidad del 90% o muy cercana a ella, aun cuando no exista afectación radiológica del parénquima. La biopsia de la mucosa endobronquial es positiva en torno al 50% de los casos. Estas técnicas permiten la realización simultánea de un lavado bronquial, en donde la presencia de un cociente linfocitario CD4/CD8 superior a 3,5 es muy específico (94%) aunque poco sensible. La biopsia ganglionar por mediastinoscopia debe realizarse ante la necesidad de descartar procesos linfomatosos³.

Son frecuentes las alteraciones analíticas inespecíficas tales como anemia crónica, elevación de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C reactiva, hipercalcemia/hipercalciuria, hipergammaglobulinemia o presencia de factor reumatoide o de anticuerpos antinuclea-

res. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se encuentra elevada en más del 60% de los pacientes, pero su especificidad es escasa, no es útil para decidir la actitud terapéutica y es de poca ayuda en el seguimiento de la enfermedad¹¹.

En casos muy seleccionados puede llevarse a cabo la prueba de Kveim-Siltzbach, de alta especificidad, pero en la práctica de uso restringido por su complicada realización.

El estudio completo de la función respiratoria –incluyendo volúmenes y difusión– es obligado en todos los casos, ya que, por una parte, tiene un papel definitivo a la hora de decidir el inicio de tratamiento y, por otra, puede estar alterado aun con radiología normal.

El tratamiento de la sarcoidosis sigue siendo objeto de debate. El SL, salvo en aquellos casos con afectación funcional respiratoria significativa o progresiva, y en los supuestos con mala evolución de los síntomas sistémicos, no debe tratarse con corticoides⁸. El eritema nudoso suele resolverse con antiinflamatorios no esteroideos o con yoduro potásico.

La pauta recomendada de prednisona en la afectación pulmonar es de 0,5 mg/kg/día en dosis decrecientes y, al menos, durante un año. Los corticoides inhalados, aunque de resultados contradictorios, pueden ser útiles cuando existe hiperreactividad bronquial o tos persistente^{12,13}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. *Acta Med Scand*. 1953; 145:424-31.
2. James DG, Thomson AD, Willcox A. Erythema nodosum as a manifestation of sarcoidosis. *Lancet*. 1956;2:218-21.
3. Mañá J. Sarcoidosis. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:307-11.
4. Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:92-100.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCCESS) research group. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1885-9.
6. Badrinas F, Morera J, Fité E, Plasencia A. Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet*. 1989;2:455-6.
7. Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. *Eur Respir J*. 1998;12:1197-9.
8. Mañá J, Badrinas F, Morera J, Fité E, Manresa F, Fernández-Nogués F. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis*. 1992;9:118-22.
9. Badrinas F, Morera J, Fité E, Mañá J, Vidal R, Ruiz Manzano J. Sarcoidosis en Cataluña: análisis de 425 casos. *Med Clin (Barc)*. 1989;93:81-7.
10. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16:149-73.
11. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:65-111.
12. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Seiroos O. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*. 1999;116:424-31.
13. Alberts C, Van der Mark TW, Cansen HM, Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 1995;8:682-8.