



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Sarcoidosis y neoplasias hematológicas

Sarcoidosis and hematological malignancies

G. García García*, R. Pérez Palacio, S. González García, E. Pardo Magro, R. Peña González y D. Magro Ledesma

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

Recibido el 13 de septiembre de 2012; aceptado el 10 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 7 de marzo de 2013

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multistémica de etiología desconocida, que por lo general afecta a adultos jóvenes. Se presenta inicialmente con adenopatías hiliares bilaterales, infiltrados intersticiales pulmonares y/o lesiones en otros órganos como la piel, las articulaciones o los ojos. Se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos involucrados¹. Se ha informado que en su evolución puede asociarse con tumores linfoproliferativos. Para este trabajo se revisaron 44 casos de sarcoidosis diagnosticados en un período de 10 años en nuestro servicio de Medicina Interna y se presentan 3 casos diagnosticados de sarcoidosis que en su evolución desarrollan diferentes tipos de neoplasias hematológicas.

Observación clínica

Se trata de 3 mujeres que se diagnosticaron de sarcoidosis con una edad media de 53 años (tabla 1). La clínica de presentación de la sarcoidosis fue similar, con fiebre, artromialgias y/o artritis, anemia de trastornos crónicos y elevación de reactantes de fase aguda. Los 2 primeros casos presentaron eritema nudoso y el tercero unas lesiones

nodulares subcutáneas compatibles histológicamente con una vasculitis nodular. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) solo estaba elevada en el tercer caso y la autoinmunidad era negativa en las 3 pacientes. La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) mostró adenopatías mediastínicas en los 3 casos, nódulos pulmonares bilaterales en los 2 últimos e infiltrados alveolares mal definidos en el segundo. La gammagrafía con galio⁶⁷ apoyó el diagnóstico en el segundo caso al demostrar una captación moderada a nivel del parénquima pulmonar y también en la última paciente, con captaciones nodulares torácicas y abdominales con una distribución subcutánea. El diagnóstico de sarcoidosis se realizó por biopsia mediastínica en el primer caso, con identificación de granulomas no caseificantes con tinciones y cultivos negativos para micobacterias. En el segundo caso se realizó una biopsia cutánea que demostró una paniculitis septal con un infiltrado con histiocitos, células gigantes multinucleadas y granulomas no caseificantes de predominio septal en la hipodermis. Como se ha comentado en el tercer caso, la biopsia cutánea puso de manifiesto una paniculitis granulomatosa necrotizante con vasculitis nodular.

El primer caso precisó corticoides de forma prolongada por reactivación de la enfermedad en 2 ocasiones. A los 4 años del diagnóstico de sarcoidosis fue ingresada por shock séptico de origen respiratorio con buena evolución en la UCI. Al año siguiente, ingresó por presentar fiebre, astenia, tos seca y una adenopatía cervical dolorosa. La tomografía axial computarizada (TAC) cervico-tóraco-abdominal demostró adenopatías cervicales, subclaviculares, parotídeas,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: geminway21@hotmail.com
(G. García García).

Tabla 1 Características de los casos

Paciente	1	2	3
Edad al diagnóstico de sarcoidosis	38 años	63 años	58 años
Sarcoidosis intratorácica	Ganglionar mediastínica	Ganglionar mediastínica, nódulos pulmonares e infiltrados alveolares	Ganglionar mediastínica, nódulos pulmonares
Sarcoidosis cutánea	Eritema nudoso	Eritema nudoso	Vasculitis nodular subcutánea
Corticoides orales	Sí	Sí	Sí
Neoplasia	Linfoma T periférico	Leucemia mieloide aguda de base mielodisplásica	Linfoma cerebral primario de fenotipo B
Tiempo entre sarcoidosis y neoplasia	5 años	10 meses	5 meses

axilares, mediastínicas e inguinales bilaterales que captaron contraste. Se realizó una biopsia de la adenopatía cervical que mostró una desestructuración difusa de la arquitectura por una neoplasia linfóide polimorfa con invasión de las áreas paracorticales compatible con un linfoma T periférico. Se trató con 6 ciclos de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona y etopósido con remisión completa.

El segundo caso mejoró clínica y radiológicamente con los corticoides, pero sin desaparición completa de las lesiones. A los 10 meses presentó más astenia y disnea de esfuerzo, por lo que reingresó para reevaluación de la enfermedad. En la analítica destacaba una pancitopenia con 8,5 g/dl de hemoglobina, 3.600 leucocitos por mm³ y 81.000 plaquetas por mm³. Se repitió una TACAR que demostró una disminución de las adenopatías mediastínicas, de los nódulos y de los infiltrados pulmonares. Se realizó una biopsia de médula ósea que fue compatible con una leucemia mieloide aguda con una base mielodisplásica. Se trató con idarrubicina y citarabina con buena evolución.

El tercer caso presentó una evolución tórpida con varios ingresos por persistencia de las lesiones nodulares subcutáneas a pesar del tratamiento con esteroides, por lo que precisó drenaje quirúrgico de alguna de ellas. A los 5 meses reingresó por crisis parciales tónicas secundarias a una lesión cerebral en la región prerrolándica derecha que histológicamente se correspondía con un linfoma de fenotipo B. Se inició tratamiento con metotrexato a altas dosis sin respuesta y actualmente está en tratamiento radioterápico.

Discusión

La etiología de la sarcoidosis es desconocida, pero se cree que un antígeno específico desencadena la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. Se han relacionado infecciones, exposiciones ocupacionales y diferentes marcadores genéticos como posibles agentes etiológicos^{1,2}. Estos antígenos pueden desencadenar una respuesta inmunológica desproporcionada mediada por los linfocitos T en un huésped susceptible, principalmente por alteraciones inmunológicas subyacentes que se producen en la enfermedad granulomatosa, como una disminución de linfocitos citotóxicos CD8+ y una activación de las células T helper CD4+³. Varias

citocinas como la IL-2 producidas por las células CD4+ parecen ser importantes en la formación de granulomas y en la proliferación de células T activadas en la enfermedad temprana³. Los linfocitos T *natural killer* tienen actividad contra las células tumorales y podrían estar disminuidos o ausentes en la sangre periférica de los pacientes con sarcoidosis, lo que podría desencadenar la oncogénesis³. Como consecuencia de estas alteraciones, la mayoría de los casos de sarcoidosis preceden al tumor.

Los primeros casos de sarcoidosis y linfomas fueron descritos en la serie de Brincker et al. en 1986, donde el diagnóstico de la enfermedad neoplásica se realizaba tras unos 10 años de media del de la sarcoidosis⁴. Posteriormente, se han publicado diferentes series en las que se describen la relación de sarcoidosis y neoplasias³⁻⁷. En nuestro estudio, la enfermedad hematológica se desarrolló a los 5 años en el primer caso y en menos de un año en el resto.

Las neoplasias hematológicas son las que más frecuentemente se han descrito, sobre todo el linfoma Hodgkin³⁻⁵. Sin embargo, el linfoma no-Hodgkin parece ser más frecuente en los casos de sarcoidosis que aparecen durante el tratamiento quimioterápico o posteriormente^{3,5,6}. Nuestras pacientes desarrollaron otros síndromes linfoproliferativos menos comunes⁷, un linfoma T periférico, una leucemia mieloide aguda de base mielodisplásica y un linfoma cerebral primario de fenotipo B. También se han descrito casos de sarcoidosis asociados a tumores cutáneos, seminomas o a cáncer de pulmón^{5,7}. Se ha relacionado la aparición de los linfomas con la cronicidad y la actividad persistente de la sarcoidosis^{3,5}. No obstante, en nuestros casos la sarcoidosis estaba controlada y en el segundo y tercer caso la neoplasia apareció a los pocos meses.

Nuestra descripción de casos apoya esta asociación entre sarcoidosis y tumores hematológicos, probablemente con una base patogénica común, la disregulación de los linfocitos T. Son necesarios más estudios que puedan aportar información sobre la etiopatogenia de esta relación.

Bibliografía

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153–65.
2. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al., ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1324–30.
3. Maayan H, Aahkenazi Y, Nagler A, Izbicki G. Sarcoidosis and lymphoma: case series and literature review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28:146–52.
4. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer*. 1986;54:467–73.
5. Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. *Am J Med*. 2012;125:118–25.
6. Kornacker E, 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.
7. Gooneratne L, Nagi W, Lim Z, Ho AY, Devereux S, Pagliuca A, et al. Sarcoidosis and haematological malignancies: is there an association? *Br J Haematol*. 2008;141:260–2.