



Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Informe de caso

El síndrome de Löfgren como presentación aguda de la sarcoidosis

Mariana Montoya Castillo^{a,*}, Sebastián Herrera Uribe^b y Juan David Berlinghieri Pérez^a

^a Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Medicina Interna y Reumatología, Hospital General de Medellín «Luz Castro de Gutiérrez», Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de enero de 2017

Aceptado el 25 de abril de 2017

On-line el 7 de junio de 2017

Palabras clave:

Sarcoidosis
Artritis
Adenopatías
Eritema nudoso

Keywords:

Sarcoidosis
Arthritis
Enlarged lymph node
Erythema nodosum

R E S U M E N

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica, que se ha relacionado con la exposición a antígenos ambientales entre los que se incluye el contacto previo con agentes infecciosos y variedad de partículas orgánicas e inorgánicas. Existe una forma de presentación aguda de esta enfermedad que cursa con hallazgos clínicos estereotípicos denominada síndrome de Löfgren. Nosotros presentamos un caso de una paciente con todos los hallazgos característicos de este síndrome.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Löfgren syndrome as an acute presentation of sarcoidosis

A B S T R A C T

Sarcoidosis is a chronic granulomatous disease that has been linked to exposure to certain environmental antigens, including previous contact with infectious agents, and a variety of other organic and inorganic particles. There is an acute form of presentation of this disease that courses with stereotypical clinical findings known as Löfgren's syndrome. A case is presented of a female patient with all the characteristic features of this syndrome.

© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida, caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes en diferentes tejidos corporales, de los cuales los más frecuentemente afectados son los ganglios linfáticos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marimontoya13@gmail.com
(M. Montoya Castillo).
<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2017.04.005>

0121-8123/© 2017 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



Figura 1 – Múltiples nódulos eritematosos en miembros inferiores que tienden a confluir.

y los pulmones¹. Su etiología no está por completo entendida; se sabe que la exposición a diferentes tipos de material particulado orgánico e inorgánico, y a antígenos microbianos, está relacionada con la formación de los granulomas². Una forma de presentación aguda de esta entidad, caracterizada por la intercurencia de adenopatías pulmonares hiliares, eritema nudoso y artralgias, se conoce como síndrome de Löfgren. Este afecta a ambos sexos en proporción similar (55% hombres, 45% mujeres), con una mayor incidencia para ambos sexos entre los 30 y los 40 años de edad, y con un segundo pico en las mujeres de entre 45 y 65 años³. En Colombia, en 1977, un reporte de 51 casos de sarcoidosis describió 27 casos en hombres y 24 en mujeres; solo se documentó un caso de una mujer que inició con hallazgos compatibles con síndrome de Löfgren⁴. A continuación, describimos el caso de una paciente que se presentó con hallazgos característicos de esta entidad a nuestro servicio.

Reporte de caso

Mujer de 34 años de edad de raza negra con antecedente personal de hidradenitis supurativa en el 2008, quien ahora consulta por cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en osteomiasias generalizadas, artralgias de tipo inflamatorio en muñecas, codos, rodillas y tobillos, que posteriormente se asocia a oligoartritis de muñeca derecha y ambos tobi-

llos. Simultáneamente con fiebre objetiva de hasta 39°C y nódulos eritematosos dolorosos en miembros inferiores por debajo de las rodillas y de localización pretibial. Al examen físico se aprecia artritis de tobillo izquierdo y múltiples nódulos eritematosos dolorosos a la palpación en miembros inferiores, en región pretibial, los cuales tienden a confluir (fig. 1).

En los paraclínicos, como únicos hallazgos relevantes se encuentra un ensanchamiento del mediastino observado en rayos X de tórax (fig. 2), secundario a múltiples adenopatías de localizaciones paratraqueales, hiliares derechas, paraesofágicas y en estación 6, descritas en tomografía de tórax (fig. 3), e hipercalcemia correspondiente a un valor de 416 mg en 24 h. Se descartan otros procesos autoinmunes con negatividad para anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) tinción perinuclear y citoplasmática, anticuerpos antiácido desoxirribonucleico (anti-ADN) nativo, y factor reumatoide. Se excluyen también enfermedades infecciosas como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis y virus de las hepatitis B y C (tabla 1).

Se realiza biopsia de piel que reporta proceso inflamatorio de localización septal en tejido celular subcutáneo, caracterizado por acúmulo de linfocitos, plasmocitos y células gigantes multinucleadas, además de escasos polimorfonucleares neutrófilos, hallazgos acordes con eritema nudoso



Figura 2 – Ensanchamiento del mediastino en rayos X de tórax.

(fig. 4). Posteriormente, se reseca adenopatía del mediastino por toracoscopia, en la cual se observa inflamación granulomatosa crónica sin necrosis de caseificación (fig. 5); ambas enfermedades con estudios negativos para infecciones y neoplasias, confirmando así el diagnóstico de síndrome de Löfgren.

Durante la hospitalización se decide iniciar manejo con colchicina y cloroquina, tanto para controlar los síntomas de la paciente como para mejorar la hipercalcemia. Debido a la

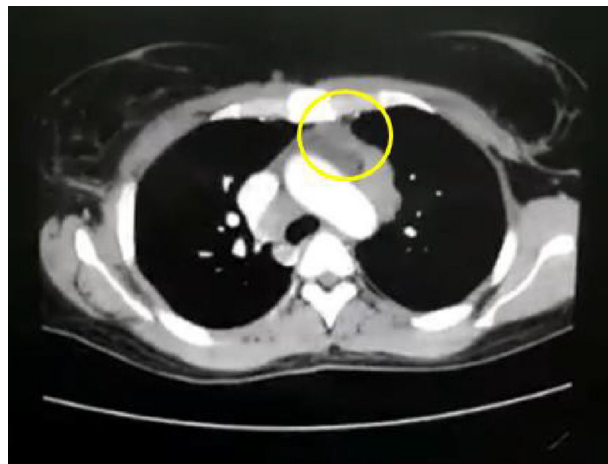


Figura 3 – Lesión sólida en mediastino anterior en relación con conglomerado de adenopatías.

evolución satisfactoria, se decide dar de alta adicionando esteroides a su tratamiento.

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad de difícil diagnóstico debido a los posibles diferenciales con características clínicas similares, a la ausencia de una prueba diagnóstica específica y a las diferentes condiciones que pueden presentar hallazgos similares en la histopatología. Dentro de los posibles diferenciales encontramos etiologías que puedan causar una reacción granulomatosa (incluyéndose infecciones por micobacterias, hongos, malignidad, enfermedad inflamatoria intestinal, granulomatosis con poliangeítis, linfogranulomatosis, arteritis de células gigantes, lupus eritematoso, poliarteritis nudosa,

Tabla 1 – Resultados de exámenes de laboratorio

Paraclínico	Resultado	Intervalo de referencia
Calcio en orina 24 h	416 mg	100-300 mg/24 h
Calcio sérico	8,5 mg/dl	8,4-10,2 mg/dl
Ac anticardiolipina (IgG)	4,52 U/ml	0-10 U/ml
Ac anticardiolipina (IgM)	4,39 U/ml	0-10 U/ml
Ac antinucleares (ANA)	Negativo	–
Ac extraíbles del núcleo (ENA)	Negativo	–
Ac anticitoplasma de neutrófilos patrón citoplasmático (cANCA)	1:20 (Negativo)	–
Ac anticitoplasma de neutrófilos patrón perinuclear (pANCA)	1:20 (Negativo)	–
Ac anti-ADN nativo	1:10 (Negativo)	–
Complemento fracción C3	114 mg/dl	88-165 mg/dl
Complemento fracción C4	35 mg/dl	14-44 mg/dl
Factor reumatoide	8,6 UI/ml	0-12 UI/ml
Virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2 (ELISA)	0,1 (No reactivo)	> 1,0 Reactivo
Sífilis (RPR)	No reactivo	–
PCR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ganglio)	No detectado	–
PPD	0 mm	0 mm
Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C	0,05 (No reactivo)	> 1,0 Reactivo
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B	0,08 (No reactivo)	> 1,0 Reactivo
Proteína C reactiva	5 mg/dl	0-1 mg/dl
Velocidad de sedimentación globular	52 mm/h	0-20 mm/h

Ac: anticuerpo; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; PCR: polymerase chain reaction; PPD: purified protein derivative; RPR: rapid plasma reagin.

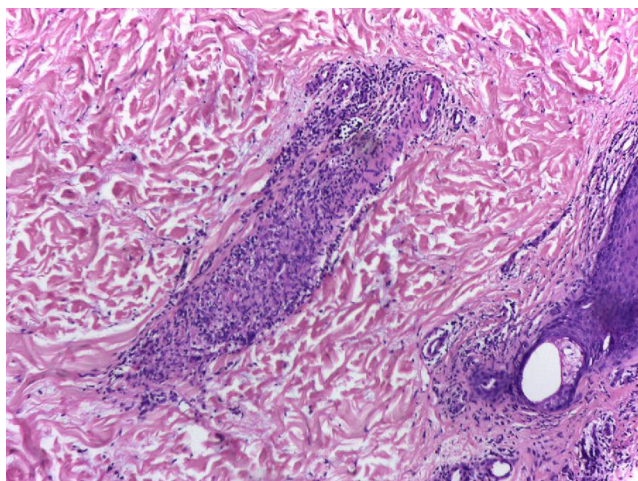


Figura 4 – Se observa gran proceso inflamatorio de localización septal en tejido celular subcutáneo, caracterizado por acúmulo de linfocitos, plasmocitos y células gigantes multinucleadas, además de escasos polimorfonucleares neutrófilos.

granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, entre otras)^{2,5}. Se debe indagar por exposición a partículas ocupacionales y ambientales para excluir entidades como la beriliosis, que puede pasar desapercibida en el 40% de los casos, y otras entidades como la silicosis y la asbestosis⁶. La interacción con aerosoles orgánicos juega un papel muy importante a la hora de descartar otras enfermedades, pues esto es potencial causante de la neumonitis de hipersensibilidad, ocasionando así síntomas respiratorios similares a los de la sarcoidosis⁶.

Aunque no hay estudios específicos para realizar el diagnóstico de sarcoidosis, se han desarrollado pruebas para intentar excluir otras causas o para evaluar la actividad de la enfermedad. La enzima convertidora de angiotensina está elevada en el 60% de los pacientes con sarcoidosis de presentación aguda y en el 10% con sarcoidosis crónica. Además, niveles superiores a 2 veces el límite normal disminuyen la probabilidad de enfermedades, como causas neoplásicas (linfoma)⁷. Desafortunadamente, la falta de especificidad y sensibilidad de dicha prueba⁸, adicionado al polimorfismo del gen que sintetiza esta enzima, ha causado que no sea útil como prueba de tamiz⁶.

Una de las formas agudas que puede presentar esta enfermedad es el síndrome de Löfgren, originalmente descrito por Löfgren y Lundback en 1952⁹. Típicamente incluye concurrentemente eritema nudoso (forma más frecuente en las mujeres)¹, el cual fue reportado en el 58% de los pacientes estudiados en una serie de casos en el Hospital Universitario de Karolinska en Suecia; artralgias inflamatorias, las cuales estaban asociadas al eritema nudoso en el 79,8% de los pacientes de esta serie; y adenopatías hiliares bilaterales, encontradas en el 100% de los pacientes con presentación aguda¹⁰. Al encontrarse los elementos que configuran el síndrome, la especificidad para el diagnóstico de sarcoidosis es de hasta el 95%¹¹; sin embargo, este diagnóstico es de exclusión y no representa la única causa identificable de eritema nudoso, siendo, en la mayoría de los casos, idiopático¹². La

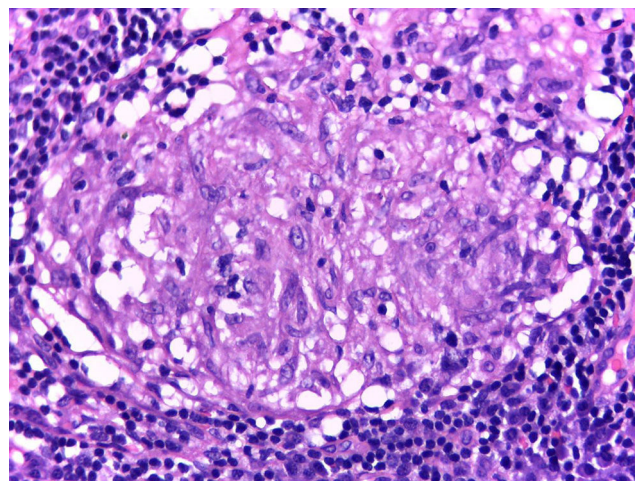


Figura 5 – Inflamación granulomatosa crónica sin necrosis de caseificación en ganglio mediastinal.

triada puede estar presente desde el inicio en el 60% de los casos, las recurrencias son poco frecuentes (17%) y generalmente no hay compromiso grave de órganos, por lo que se considera una forma relativamente benigna de la presentación de sarcoidosis^{13,14}.

El eritema nudoso es una forma de paniculitis neutrofílica de etiología no completamente entendida; no obstante, se le ha vinculado al depósito de complejos inmunes en las venas de los septos de la grasa subcutánea¹⁵. Se ha descrito su vinculación a sarcoidosis como una variación genética de locus de LTA/TNF, en población caucásica del estudio ACCESS¹⁶.

La sarcoidosis, por su parte, es una enfermedad granulomatosa sistémica, de etiología no completamente entendida. Se ha propuesto que, al ser los pulmones, los ojos y la piel los órganos más afectados, hay una asociación entre antígenos transportados por el aire y la génesis de la enfermedad. Al parecer, diversos agentes infecciosos y agentes orgánicos o inorgánicos tienen la capacidad de depositar antígenos no degradables que inducen una respuesta contra antígenos propios. Lo anterior causaría activación de las células T por células presentadoras de antígenos, con posterior reclutamiento de macrófagos que al compactarse forman los granulomas de células epitelioides¹. Se han vinculado a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* como potenciales agentes causantes de sarcoidosis¹⁷, aunque en esta paciente no se demostró infección por la misma. Por lo anterior, siempre se deben realizar estudios para descartar infección activa por tuberculosis que pueda simular la enfermedad o contraindicar inmunosupresión. Generalmente, se han propuesto la prueba de derivado proteico purificado (PPD) o pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA)⁵ como parte del tamizaje. Sin embargo, se ha encontrado que los péptidos ESAT-6 y KatG de las micobacterias inducen mayor producción de interferón gamma por las células T comparado con la PPD¹⁸, y en diferentes series se han reportado falsos negativos de la PPD frente al IGRA que sugieren un estado de anergia hacia estos derivados proteicos en la enfermedad^{19,20}, con un rendimiento del IGRA que parece no ser afectado por el tratamiento ni la actividad de la

sarcoidosis^{21,22}, por lo que la literatura sugiere que en caso de tamización para tuberculosis se prefiera el IGRA antes que la PPD.

Un hallazgo asociado importante, documentado en nuestra paciente, fue la hipercalcemia. Esta se puede encontrar entre el 40 y el 62% de los casos de sarcoidosis; la hipercalcemia es menos frecuente y suele ser asintomática, afectando alrededor del 5% de los pacientes^{23,24}. Los trastornos del calcio en el contexto de la sarcoidosis al parecer son favorecidos por la conversión de 25 hidroxivitamina-D en 1.25 hidroxivitamina-D, por la expresión de alfa 1 hidroxilasa en los granulomas. Se ha propuesto también la presencia de un péptido similar a la paratohormona originado de igual manera en los granulomas^{24,25}.

El tratamiento de la sarcoidosis depende de la gravedad de las manifestaciones y de los órganos comprometidos²⁶. Cuando la afección es principalmente cutánea, están indicados los esteroides y el tacrolimus tópicos. A medida que se considere que haya mayor impacto sistémico, se pueden utilizar medicamentos inmunomoduladores (cloroquina, hidroxicloroquina) e inmunosupresores (prednisona, metotrexato, azatioprina, micofenolato mofetilo), e incluso fármacos biológicos antifactor de necrosis tumoral (adalimumab, infliximab)^{26,27}, siendo estos últimos reservados para pacientes con sarcoidosis pulmonar o extrapulmonar que no han respondido a tratamientos previos^{28,29}. En el caso de la hipercalcemia, generalmente, el manejo se ha basado en esteroides y antimaláricos³⁰, los cuales fueron administrados a nuestra paciente. Además, se ha descrito el uso de colchicina en pacientes que presenten síndrome de Löfgren y eritema nudoso²⁸.

La importancia de este reporte radica en atraer la atención del clínico hacia una enfermedad poco frecuente como es la sarcoidosis y, en el contexto de esta, el síndrome de Löfgren. En estos casos se puede impactar de forma favorable en la salud del paciente con una terapéutica basada en medicamentos básicos³, con una respuesta clínica satisfactoria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Sebastián Herrera Uribe, médico reumatólogo del Hospital General de Medellín, por las facilidades para la investigación del caso y aportes clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153-65.
2. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011;305:391-9.
3. Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Löfgren's syndrome. *Br J Hosp Med*. 2015;76:154-8.
4. Valovis R. Sarcoidosis estudio clínico de 51 casos y revisión de la literatura. *Acta Med Colomb*. 1977;2:101-10.
5. Govender P, Berman JS. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36:585-602.
6. Nin CS, de Souza VVS, do Amaral RH, Neto RS, Tronco Alves GR, Marchiori E, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med*. 2016;112:10-7.
7. Chopra A, Kalkanis A, Judson MA. Biomarkers in sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1191-208.
8. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic utility of angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis: a population-based study. *Lung*. 2016 [consultado 28 Mar 2017]; 194:91-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563332>
9. Löfgren Sven LH. The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study of the relation to age and sex in 212 cases. *Acta Med Scand*. 1951;142:259-64.
10. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:40-4.
11. O'Regan A. Sarcoidosis. *Ann Intern Med*. 2012;156:ITC5.
12. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: A sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:695-700.
13. Lemos-Silva V, Araújo PB, Lopes C, Rufino R, da Costa CH. Epidemiological characteristics of sarcoidosis patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011 [consultado 28 Mar 2017]; 37:438-445. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21881733>
14. Tejera Segura B, Holgado S, Mateo L, Pego-Reigosa JM, Carnicero Iglesias M, Olivé A. Síndrome de Löfgren: estudio de 80 casos. *Med Clin (Barc)*. 2014 [consultado 28 Mar 2017]; 143:166-169. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775314002784>
15. Dunn JH, Koo J. Psychological stress and skin aging: A review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatol Online J*. 2013;19:18561.
16. Hutchinson D, Ho V, Dodd M, Dawson HN, Zumwalt AC, Schmitt D, et al. Quantitative measurement of postural sway in mouse models of human neurodegenerative disease. *Neuroscience*. 2007;148:825-32.
17. Mortaz E, Adcock IM, Barnes PJ. Sarcoidosis: Role of non-tuberculosis mycobacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Mycobacteriol*. 2016;3:225-9.
18. Ahmadzai H, Cameron B, Chui JY, Lloyd A, Wakefield D, Thomas PS. Peripheral blood responses to specific antigens and CD28 in sarcoidosis. *Respir Med*. 2012;106:701-9.
19. Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, Verma I, Agarwal R. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis, Vasc Diffus*

- Lung Dis. 2011 [consultado 28 Mar 2017]; 28:95-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117500>
20. Vyas S, Thangakunam B, Gupta R, Michael JS, Christopher DJ. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. *Lung India*. 2015 [consultado 28 Mar 2017]; 32:91-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624613>
 21. Milman N, Søbørg B, Svendsen CB, Andersen AB. Quantiferon test for tuberculosis screening in sarcoidosis patients. *Scand J Infect Dis*. 2011 [consultado 28 Mar 2017]; 43:728-735. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619424>
 22. Kempisty A, Białas-Chromiec B, Borkowska D, Kuś J. Testy oparte na wydzielaniu interferonu gamma pod wpływem antygenów swoistych dla M. tuberculosis u chorych na sarkoidozę. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015 [consultado 28 Mar 2017]; 83:126-134. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754054>
 23. Baughman RP, Janovcik J, Ray M, Sweiss N, Lower EE. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus Lung Dis*. 2013 [consultado 28 Mar 2017]; 30:113-120. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071882>
 24. Conron M, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:707-13.
 25. Raalte DH van, Goorden SM, Kemper EA, Brosens LAA, ten Kate RW. Sarcoidosis-related hypercalcaemia due to production of parathyroid hormone-related peptide. *BMJ Case Rep*. 2015 [consultado 28 Mar 2017]; 2015:bcr2015210189. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160550>
 26. Yee AMF. Sarcoidosis rheumatology perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 [consultado 28 Mar 2017]; 30:334-356. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27886804>
 27. Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36:685-702.
 28. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7:196-205.
 29. Drent M, Cremers JP, Jansen TL. Pulmonology meets rheumatology in sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 [consultado 28 Mar 2017]; 26:276-284. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614277>
 30. Hilderson I, van Laecke S, Wauters A, Donck J. Treatment of renal sarcoidosis: Is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1841-7.