

## caso clínico

# Poliadenopatías mediastinales y diagnósticos diferenciales en lupus eritematoso sistémico. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Rosana Quintana<sup>1</sup>, M. Emilia Sattler<sup>2</sup>, Marisol Ferrer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional en Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas del Grupo Oroño (GO-CREAR).

<sup>2</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Escuela Eva Perón, Gro. Baigorria, Argentina.

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio Parque, Rosario, Argentina.

## RESUMEN

### Palabras clave:

poliadenopatías, mediastino, lupus eritematoso sistémico.

Paciente varón de 59 años de edad con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y cuadro de consolidación pulmonar asociada a poliadenopatías mediastinales y derrame pleural, con evolución crónica y tórpida. Se discuten diagnósticos diferenciales e implicancia clínica.

## ABSTRACT

### Key words:

polyadenopathies, mediastinum, systemic lupus erythematosus.

A 59-year-old male patient with a diagnosis of systemic lupus erythematosus and pulmonary consolidation associated with mediastinal polyadenopathies and pleural effusion, with chronic and torpid evolution. Differential diagnoses and clinical implications are discussed.

## Caso clínico

Paciente varón, de 59 años de edad, que consulta en abril del 2011 por un cuadro de meses de evolución caracterizado por astenia, fatiga, pérdida de peso (aproximadamente 5-8 kg en 6 meses) y poliartritis de grandes y pequeñas articulaciones. De igual tiempo de evolución tos seca, irritativa y disnea grado II-III. Además, refería haber presentado episodio de poliadenopatías cervicales, por lo cual se habían realizado biopsias en dos oportunidades con diagnóstico anatomopatológico de un proceso inflamatorio inespecífico. Sin ningún otro antecedente personal de

jerarquía. Antecedentes familiares: padre y hermano fallecidos a causa de procesos linfoproliferativos. Al examen físico: adenopatías en cuello, sin rango megálico. hipoventilación generalizada, sin ruidos agregados. Úlceras orales. Resto de los parámetros normales. En esta primera consulta, los exámenes complementarios demostraron: ensanchamiento mediastinal en la radiografía de tórax y una tomografía axial computada (TAC) de tórax que informaba: poliadenopatías mediastinales, imagen nodular de 11 mm derecha y otra subpleural basal posterior derecha de 11 mm. Esplenomegalia. Derrame pleural y pericárdico de leve a moderado. En el laboratorio presentaba: linfopenia, anticuerpos antinucleares (FAN) 1/1280 (patrón homogéneo,

técnica Help 2) y Anti-ADN 1/160, hipogammaglobulinemia e hipocomplementemia.

Cumpliendo criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>1</sup> de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), comienza tratamiento con hidroxicloroquina 400 mg/día vía oral (VO), protección gástrica y calcio más vitamina D. El score de actividad SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) fue de 16. Se decide aumentar la dosis de glucocorticoides a 1 mg/kg/VO, e infusión endovenosa de rituximab (día 0 y 14, 1000 mg), previa consulta con infectología con chequeo de serologías virales negativas y esquema de vacunación completo. El paciente presentó remisión clínica luego de la infusión con rituximab. Se realizó infusión de gammaglobulinas endovenosas (EV) por episodio de hipogammaglobulinemia.

En enero del año 2012, el paciente presenta una reactivación con: fiebre, poliadenopatías, úlceras orales, poliartritis de manos. Se realizan como exámenes complementarios: ecocardiograma que evidenció un derrame pericárdico leve y radiografía de tórax mostró derrame pleural bilateral. En este momento el score de SLEDAI fue de 16, excluyendo proceso infeccioso y tumoral y por persistencia de episodio de hipogammaglobulinemia luego de la infusión con rituximab; se decide modificar el tratamiento de base y comenzar con belimumab 10 mg/kg/EV más glucocorticoide a dosis de 1 mg/kg. El paciente evolucionó con adecuada tolerancia, sin eventos adversos y remisión de la mayoría de los síntomas. Score de SLEDAI de 2.

En enero del año 2014, presenta nueva reactivación con fiebre, tos seca, mal estado general, úlceras orales, fatiga, anorexia y poliartritis en manos. Se realizan los siguientes métodos complementarios: radiografía de tórax que evidenció una condensación en campo medio e inferior derecho, ensanchamiento mediastinal y derrame pleural derecho (Figura 1); ecocardiograma que mostró un derrame pericárdico leve. El score de actividad del LES SLEDAI fue de 16. Se decidió suspender el tratamiento con belimumab, interpretándolo como falta de respuesta clínica. Se realizó tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) de tórax, que informó: múltiples nódulos pulmonares y ensanchamiento mediastinal. Se decide internación, tratamiento con antibióticos de amplio espectro e interconsulta con neumonología, quien sugiere realizar biopsia pulmonar. Los cultivos resultaron



**Figura 1.** Radiografía de tórax: condensación en campo medio e inferior derecho, ensanchamiento mediastinal y derrame pleural derecho.

negativos durante la internación. Se realizó biopsia de uno de los nódulos pulmonares, el informe de anatomía patológica describió una neumopatía nodular tipo esclero hialina, asociada a neumonitis crónica activa congestiva y pleuritis congestiva. Se interpretó el cuadro clínico como reactivación de su enfermedad de base y se realizaron pulsos de metilprednisolona, sumado a su medicación de base. Además de la infusión de gammaglobulina EV, la cual se programó en forma mensual, debido a la persistencia de la hipogammaglobulinemia. El paciente evolucionó favorablemente, se agregó al esquema terapéutico mofetil micofenolato en dosis ascendente hasta 2000 mg/día/VO.

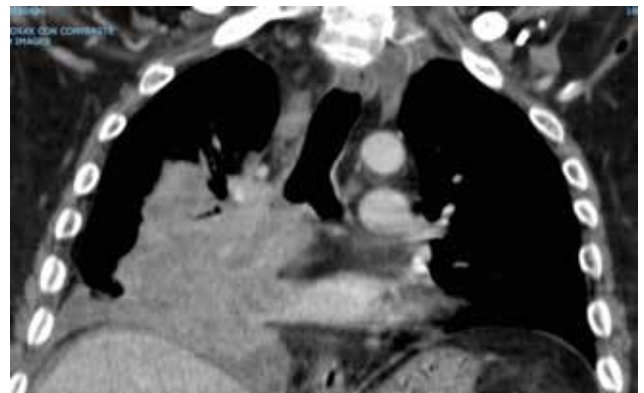
En mayo del 2015 se rechequeó serología virológica, con detección directa del ADN del Virus de la Hepatitis B (HBV-DNA) y carga viral mayor a 80.000.000 copias. Se decidió comenzar tratamiento con entecavir 0,5 mg/día/VO.

En diciembre del año 2015, reinició tratamiento con rituximab, por persistencia de las lesiones pulmonares, luego de la determinación indelectable de carga viral del HBV. A la semana de la infusión, el paciente presentó episodios de hemoptisis con empeoramiento de su disnea habitual, y requerimiento de internación. Se realizó tratamiento empírico antibiótico con cultivos negativos. Una nueva TAC de tórax informó empeoramiento de la consolidación del campo pulmonar medio e inferior derecho, obstrucción del bronquio para el lóbulo superior derecho (Figura 2). Angio TAC, normal. Se decidió realizar broncofibroscopia rígida, con toma de biopsia de una lesión protruyente endobronquial a nivel del bronquio derecho. El diagnóstico anatomopatológico (Figura 3): linfoma difuso a células grandes B con compromiso de la mucosa bronquial. Se inició tratamiento de quimioterapia. En marzo del año 2016, el paciente fallece debido a empeoramiento de su estado general.

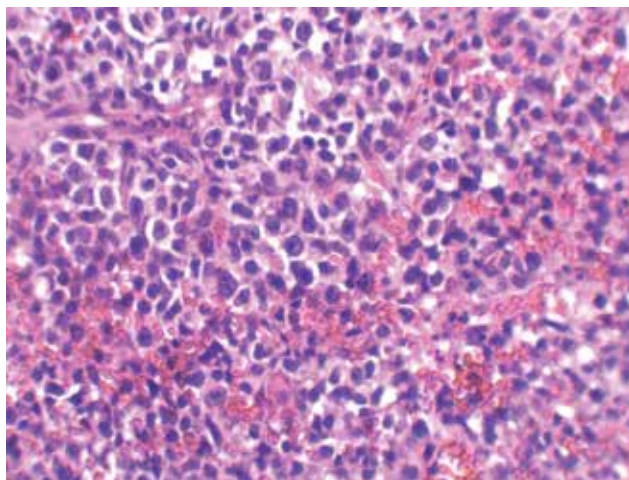
## Discusión

Se presenta un paciente varón de 59 años de edad con diagnóstico de LES que evoluciona con compromiso predominantemente pulmonar acompañado de fiebre, astenia, anorexia, poliadenopatías y destacándose al laboratorio una hipogammaglobulinemia persistente.

Nos parece de relevancia discutir cuatro eventos en este caso clínico:



**Figura 2.** TAC tórax: consolidación del campo pulmonar medio e inferior derecho. Obstrucción del bronquio para el lóbulo superior derecho.



**Figura 3.** Imagen de microscopia: mucosa bronquial con proliferación difusa de células linfoides atípicas de núcleos grandes, irregulares e hiperocrómicos con citoplasmas poco definidos.

#### 1- El compromiso respiratorio:

- a. La neumonitis crónica es una complicación poco frecuente con una prevalencia del 3-9%. En la TACAR prevalece el patrón tipo vidrio esmerilado que corresponde anatómicamente a neumonía intersticial no específica (NINE), seguido por neumonía intersticial usual (NIU). También se han observado neumonía intersticial linfocítica (NIL) y neumonía organizada criptogenética (NOC); sin embargo, esto es aún menos frecuente<sup>3,4</sup>.
- b. Otro grupo de patologías que debe mencionarse son las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) que incluye la granulomatosis con poliangeítis, la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis<sup>5</sup>. Comparten características clínicas e histológicas sumado a la presencia de anticuerpos ANCA y la presencia de hemorragia alveolar<sup>6,7</sup>.
- c. Infecciones crónicas como micosis profundas (aspergilosis, histoplasmosis, coccidioomicosis, paracoccidioomicosis, blastomicosis) y las enfermedades por micobacterias (tuberculosis y lepra) debido a la disfunción del sistema inmune sumado a los tratamientos inmunosupresores<sup>8</sup>.

2- Infección crónica por VHB, se caracteriza por la detección del antígeno de superficie del virus (Ags VHB) en sangre al menos durante 6 meses. Sin embargo, también puede detectarse la existencia del DNA del virus B en suero en ausencia del Ags VHB; es lo que se denomina infección oculta<sup>9</sup>. Conceptualmente se trata de enfermos que muestran un perfil serológico de hepatitis B resuelta o con ausencia de marcadores de VHB. En la infección oculta, tanto el Ags VHB como el anticuerpo anti Ags VHB son negativos, pero el anticuerpo anti-core VHB es positivo<sup>9</sup>. En lo que respecta al Ags VHB, la posibilidad de falsos negativos no supera el 1%. La posibilidad de que exista infección siendo este marcador serológico negativo sólo se puede dar en tres circunstancias excepcionales. La primera, durante el primer mes del período de incubación de la infección. La segunda, en la fase de resolución de la infección cuando se ha negativizado

el antígeno sin llegar a desarrollarse anti-Ags VHB. Por último, en el caso de mutación del VHB que determina una incapacidad de éste para sintetizar el Ags VHB<sup>10</sup>. Se han descrito casos de reactivación del virus luego de la infusión de rituximab en pacientes con tumores oncohematológicos pero también en pacientes con patologías autoinmunes<sup>9,11</sup>.

3- Hipogammaglobulinemia persistente. debe mencionarse que la inmunodeficiencia y autoinmunidad constituyen dos polos de la respuesta inmunitaria que pueden interrelacionarse con cierta frecuencia. La relación tiene un carácter bidireccional, pues una enfermedad autoinmune puede ser causa de inmunodeficiencia y viceversa<sup>12</sup>. Las inmunodeficiencias pueden clasificarse en primarias y secundarias, según su origen etiológico. Dentro de estas últimas podemos nombrar: neoplasias, infecciones, malnutrición, relacionadas a drogas. De las inmunodeficiencias primarias, la inmunodeficiencia común variable (IDCV)<sup>13</sup> es la más frecuente en el adulto; su diagnóstico se basa en la disminución en suero de IgG asociada a la disminución de IgA y/o IgM con conteo normal de células B, en pacientes mayores de 2 años. Presenta dos fenotipos clínicos: uno con manifestaciones predominantemente infecciosas, y otro con linfoproliferación policlonal y autoinmunidad. Los linfomas B y el cáncer gástrico son enfermedades asociadas a considerar<sup>13-15</sup>.

- 4- Desórdenes linfoproliferativos: se debe remarcar que los pacientes diagnosticados de alguna enfermedad autoinmune, en particular LES, tienen un riesgo aumentado 3 a 4 veces mayor respecto de la población general de padecer enfermedades malignas, en particular linfomas no hodgkin; incluso hasta un tercio de los pacientes pueden presentar la neoplasia antes del LES o en forma concomitante<sup>16,17</sup>. Entre los procesos linfoproliferativos malignos podemos nombrar:
  - a. Linfoma angioinmunoblástico: es un linfoma no hodgkin periférico de alto grado. Clínicamente se caracteriza por poliadenopatías generalizadas, no voluminosas, síntomas B, serositis y poliartralgias, acompañado de hipergammaglobulinemia policlonal con lactato deshidrogenasa (LDH) elevada<sup>18,19</sup>.
  - b. Linfoma folicular: linfoma de bajo grado con baja frecuencia de compromiso pulmonar. Presentan poliadenopatías periféricas.
  - c. Linfoma de células grandes B primario de mediastino: enfermedad de alto grado. Muy agresivo. Más frecuente en adultos jóvenes y sexo femenino. Afecta mediastino en forma de masa bulki (>10 cm) con invasión de pleura, pulmones y/o pericardio. Presentándose clínicamente con tos, disnea, opresión torácica asociada a síntomas B<sup>18,19</sup>.
  - d. Linfoma primario intravascular de células B grandes de pulmón: es extremadamente raro. Clínicamente suele presentarse con fiebre y síntomas respiratorios<sup>20</sup>.
  - e. Linfoma pulmonar primario: patología muy infrecuente, representó menos del 1% de todos los linfomas extranodales<sup>21</sup>. Actualmente catalogado como linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) o linfoma de tejido linfoide asociado al bronquio (BALT), representando el 80% de los linfomas pulmonares primarios<sup>22</sup>. En menor porcentaje, como el caso que presentamos, el linfoma endobronquial primario asociado a las células B de la

zona marginal. Puede tener tres patrones diferentes: compromiso traqueal, compromiso de bronquio lobar; o compromiso difuso de tráquea y ambos bronquios<sup>23</sup>.

En conclusión, nuestra interpretación del presente cuadro clínico fue la asociación poco frecuente entre inmunodeficiencia primaria y enfermedades autoinmunes. El desarrollo de la enfermedad linfoproliferativa pudo deberse a la interrelación de ambas patologías. Es importante remarcar que los pacientes lúpicos con altos títulos de ANA, positividad del anti-ADN, manifestaciones articulares y hematológicas, son aquellos que deben ser seguidos cuidadosamente en el tiempo, porque tienen más posibilidades de desarrollar la patología linfoproliferativa asociada. Del mismo modo, la presencia de este tipo de linfoma está asociado a peor pronóstico y mayor mortalidad<sup>16</sup>.

Creemos además que la presentación de este caso es de relevancia en la práctica clínica de los médicos que diariamente evaluamos pacientes con enfermedades autoinmunes.

### Financiación

Ninguna.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
2. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):479-88.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
4. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology.* 2004;44(6):585-96.
5. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):603-6.
6. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. Elsevier. 2014.
7. Battagliotti C. et al. Vasculitis. Toma de decisiones. Buenos Aires, 2012.
8. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;22(12):1286-94.
9. Zachou K, Sarantopoulos A, Gatselis NK, Vassiliadis T, Gabeta S, Stefos A, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus surface antigen negative patients receiving immunosuppression: A hidden threat. *World J Hepatol.* 2013;5(7):387-92.
10. Guías de hepatitis virales. Ministerio de Salud de la Nación. 2016.
11. Salman-Monte TC, Lisbona MP, Garcia-Retortillo M, Maymo J. Reactivation of hepatitis virus B infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *Reumatol Clin.* 2014;10(3):196-7.
12. T LS. Conexión entre inmunodeficiencia y autoinmunidad. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2010;26(1):198-205.
13. D FR. Inmunodeficiencia común variable. *Epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. MEDICINA (Buenos Aires)* 2013;73:315-323.
14. Adeleye A, Kelly M, Wright NA, Yu W, Anselmo MA. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in infancy. *Can Respir J.* 2014;21(1):20-2.
15. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2:77.
16. Knight JS, Blayney DW, Somers EC. Patients with systemic lupus erythematosus and haematological malignancy at a tertiary care centre: timing, histopathology and therapy. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):e000051.
17. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus.* 2009;18(6):479-85.
18. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1507-9.
19. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(1):51-60.
20. Chen Y, Ding C, Lin Q, Yang K, Li Y, Chen S. Primary intravascular large B-cell lymphoma of the lung: a review and case report. *J Thorac Dis.* 2014;6(10):E242-5.
21. Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW. Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(4):1248-53.
22. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN, Banks PM, Miller TP, Grogan TM. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 1995;85(4):1075-82.
23. Yoon RG, Kim MY, Song JW, Chae EJ, Choi CM, Jang S. Primary endobronchial marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: CT findings in 7 patients. *Korean J Radiol.* 2013;14(2):366-74.