

Enfermedad granulomatosa sistémica: sarcoidosis

Granulomatous systemic disease: Sarcoidosis

Walter David Abramonte Tene¹, Fernando de Jesús Gross Melo², Daniela Idrogo Sánchez¹, Juan Manuel Gonzales Moreno²

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente varón de 65 años de edad con tiempo de enfermedad de 18 meses caracterizado por lesiones dérmicas maculo papulares en miembros inferiores, lesiones nodulares pulmonares y compromiso intersticial pulmonar, lesiones nodulares hepáticas y en bazo, extensa masa retroperitoneal y flanco, ascitis sero hemática de gran volumen. Los estudios anatomopatológicos de biopsias revelaron la presencia de proceso granulomatoso crónico no caseificante, cuyo diagnóstico final fue Sarcoidosis sistémica.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad granulomatosa sistémica, Granulomas hepáticos no caseosos, Sarcoidosis sistémica.

ABSTRACT

We describe the case of a 65-years-old man with a disease of eighteen months of evolution, characterized by maculo-papular exantema in the lower limbs, nodular lung lesions and interstitial lung compromise, nodular lesions in liver and spleen, an extensive retroperitoneal mass irradiated to loins and massive serohematic ascites in a big volumen. Anatomopathological study showed a non-caseating chronic granuloma, whith sarcoidosis as a final diagnosis.

KEYWORDS: systemic granulomatous disease, non-caseating liver granuloma, systemic sarcoidosis.

INTRODUCCIÓN

Los desórdenes granulomatosos ocurren debido a la persistencia de productos no degradables y de una hipersensibilidad mediada por células T principalmente. Dichos desórdenes son secundarios a procesos como infecciones, vasculitis, aberraciones inmunológicas, deficiencia de oxidasa leucocitaria, hipersensibilidad, químicos y neoplasias, entre otros¹.

Se presenta el caso de un paciente varón de 65 años de edad, natural y procedente de Trujillo, de profesión arquitecto, niega viajes recientes

fuera del país; con un tiempo de enfermedad de 18 meses de evolución, caracterizado por lesiones dérmicas tipo maculo - papulares, eritematosas, en miembros inferiores, siendo tratado con corticoides y antihistamínicos en cursos cortos con remisión temporall. 8 meses antes de ingreso se adiciona dolor y distensión abdominal, hiporexia y pérdida de peso. Se le realiza una ecografía abdominal evidenciando: Hepatoesplenomegalia, múltiples nódulos en hígado, adenopatías intra y retroperitoneales, ascitis a pequeño volumen; por lo que es ingresado para estudios en un centro oncológico en la ciudad de Lima.

Los estudios endoscópicos alto y bajo fueron no contributorios; a su vez se le realiza una Tomografía tóraco-abdomino-pélvica encontrándose derrame pleural laminar izquierdo, intersticiopatía en ambos campos pulmonares, presencia de escasos nódulos pulmonares, lesiones sólidas en hígado y bazo con efecto de masa, adenomegalias intra y retroperitoneales, así como ascitis a moderado volumen. Se le realiza biopsia de retroperitoneo e hígado guiado por ecografía, cuyo informe anatomopatológico reveló tejido hepático con infiltrado inflamatorio crónico granulomatoso con células gigantes tipo Langhans. Reacción PAS: negativo para parásitos y hongos. Estudio anatomopatológico de ganglio reveló: tejido fibroso con presencia de infiltrado inflamatorio inespecífico con presencia de células gigantes multinucleadas;

1. Médico. Residente de Medicina Interna. Hospital Victor Lazarte Echeagaray. Facultad de Medicina Universidad Nacional de Trujillo.
2. Médico Internista. Asistente del Departamento de Medicina. Hospital Victor Lazarte Echeagaray. Trujillo.



estudio de inmunohistoquímica positivo en CD 68 indicando la presencia de histiocitos. Estudio BAAR negativo, y estudio de reacción en cadena de polimerasa para BK positivo en ganglio. Paciente recibió tratamiento antituberculoso esquema I por 2 meses no evidenciando mejoría; por persistencia de sintomatología acude a nuestro nosocomio, donde muestra mayor deterioro con: anemia moderada de enfermedades crónicas, monocitosis, colestasis disociada (F.A: 1132 U/L, GGTP: 1013 U/L, Bilirrubinas total: 0.7mg/dl, TGO:156, TGP:78), calciuria: 250 mg/24 hrs, desnutrición proteica severa (Albúmina : 1.9 gr/dl), ascitis a gran volumen sin hipertensión portal, serohemática; con producción diaria de hasta 4000 cc / día, siendo necesario colocación de drenaje peritoneal permanente, resultados como ADA: negativo, BAAR directo negativo, PAP y BLOCK CELL en 5 oportunidades : negativo.

Estudios tomográficos revelaron incremento de lesiones nodulares pulmonares a predominio subpleural, compromiso intersticial bilateral, adenopatías parahiliares y pretraqueales; hepatomegalia con lesiones nodulares, hipodensas, coalescentes; extensa masa retroperitoneal que mide 13 cms de diámetro mayor, que infiltra la aorta, arterias renales, mesentérica; a su vez compromete cabeza, cuerpo y parte de cola del páncreas. A su vez masa mesentérica en flanco izquierdo que mide 7 cm de diámetro mayor.

Se realizó estudios de perfil reumatológico: negativo (ANA, Anti DNA, FR, C3-C4, VSG: 15 mmHg), infecciosos (Serología VHB, VHC, ELISA, HTLV1, FTA negativo, VEB, CMV, Brucella). Oftalmología: No uveítis anterior. Estudio de espirometría: Patrón sugestivo de restricción.

Se realizó laparatomía exploratoria se obtuvieron 2 muestras de masa retroperitoneal, 1 muestra de ganglio de mesenterio. Los resultados fueron:

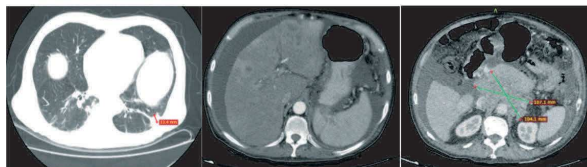


Figura 1. A: Tomografía pulmonar que evidencia compromiso intersticial, nódulo pulmonar subpleural con atelectasia. **B:** TAC abdomen evidencia de nódulos hepáticos, líquido libre. **C:** Masa retroperitoneal que se proyecta hacia páncreas y grandes vasos, líquido libre.

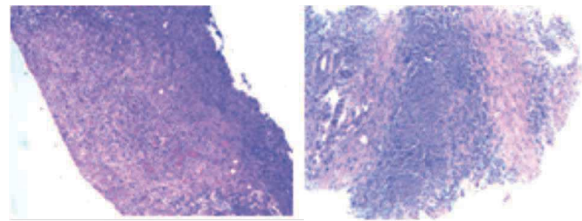


Figura 2. A. Tejido hepático con infiltrado inflamatorio crónico granulomatoso con células gigantes tipo Langhans. **B.** Tejido fibroso con presencia de infiltrado inflamatorio inespecífico con presencia de células gigantes multinucleadas.

proceso inflamatorio crónico granulomatoso tuberculoide no caseificante, con focos de fibrosis y focos de proceso reparativo. Ziehl Neelsen: negativo. Inmunohistoquímico: CD 3, CD 20, CD 68 positivo en un 30 % para cada uno de ellos, panqueratina: negativo.

Tras el descarte de enfermedades infecciosas y neoplásicas, se plantea el diagnóstico de Sarcoidosis, de acuerdo al diferencial discutido líneas abajo, y se decide iniciar tratamiento con prednisona 40 mg/día, Azatioprina 50 mg/Día. Tras 28 días de tratamiento se realiza dosaje sérico de Enzima Convertidora de Angiotensina siendo esta positiva (84 U/L). Paciente cursó con pancitopenia asociado a inmunosupresor corroborado por la ausencia de granulomas en médula ósea tras mielograma, por lo que se suspende Azatioprina. Tras 35 días de tratamiento con corticoide se evidencia reducción de producción de líquido ascítico de 4000 cc en 24 hrs a 400 cc, reducción del tamaño de masa tumoral en un 40 % de diámetro mayor, mejoría clínica con tolerancia a alimentos y reducción de colestasis disociada (F.A: 695 U/L, GGTP: 653 U/L, BT: 0.3, Calcio orina: 100 mg/24 hrs). Por el compromiso multisistémico y no tolerancia a fármaco de segunda línea, se indicó tratamiento con Infliximab, fármaco no recibido por la no disponibilidad del mismo para este tipo de patologías en nuestra institución. Paciente cursó con ascitis quillosa e, hipoproteinemia severa (Alb: 1,2 gr/dl) y peritonitis secundaria a infección por Klebsiella spp. resistente, que comprometió la vida del paciente. Se realizó biopsia hepática postmortem la cual reveló cambios degenerativos en los que se evidencia además áreas de esteatosis, colestasis focal e infiltrado inflamatorio crónico leve difuso.

DISCUSIÓN

El granuloma es el resultado final de una compleja interacción entre el organismo invasor o antígeno, químicos, drogas u otros irritantes, antigenemia prolongada, actividad de macrófagos, una respuesta celular Th 1 incrementada, sobreactividad celular B y una amplia gama de mediadores inmunológicos, siendo este un sitio activo de numerosas enzimas y citoquinas. La etiología es diversa siendo necesario la interpretación exhaustiva de hallazgos clínicos e histológicos¹.

La lesión típica de TB, entidad de alta prevalencia en nuestro medio, es la inflamación granulomatosa con necrosis central, siendo de elevada especificidad y justifica iniciar tratamiento; sin embargo las lesiones no necróticas, en un contexto de sospecha elevada de TBC, sugieren diagnóstico probable; debiéndose contrastar con estudios de tinción, cultivo; a su vez el descarte de otras lesiones no necróticas^{2,3}.

Dentro del estudio para TB se obtuvieron negatividad para tinción BAAR en tejidos, principalmente de las muestras obtenidas de las masas retroperitoneales, ganglios e hígado, teniendo dicha prueba una sensibilidad para tinción BK de biopsias de tejidos del 70 – 80 %; siendo menor en líquido ascítico (5- 20 %)^{2,4,5}.

Con respecto a las técnicas de amplificación genómica de ganglio que resultó positiva, esta técnica es considerada coadyuvante de la baciloscopia y del aislamiento del cultivo por su falta de estandarización en cuanto al proceso; siendo útil en casos de sospecha moderada o alta (mayor del 40%) para evitar resultados falsos positivos. Su especificidad es dependiente del grado de sospecha: 80 % si sospecha moderada o alta y del 50 % si la sospecha es baja. Algunos estudios consideran que en las formas extra pulmonares no pleural, ni meníngea, no existen evidencias suficientes que avalen su rentabilidad diagnóstica⁶.

Considerando lo previo, a su vez la no respuesta al tratamiento antituberculoso tras 2 meses de tratamiento; asociado a la patología no caseosa tras 18 meses de evolución, indicaría la etiología no tuberculosa del proceso.

Otras causas de granulomas no caseosos tenemos reacción a cuerpo extraño, síndrome Sarcoidosis Like, principalmente en pacientes con Linfoma como enfermedad de fondo, denominado Síndrome “Sarcoidosis Linfoma”; secundario a metástasis de carcinoma o reacciones a fármacos, datos encontrados desde los años 80^{7,8}. Los granulomas sarcoidosis –like pueden aparecer en asociación con un linfoma de Hodgkin (96,4%) o no

TABLA 01. COMPARACIÓN HISTOLÓGICA DE VARIOS DESÓRDENES GRANULOMATOSOS :

MANIFESTACION	GRANULOMA SARCOIDEO	NECROSIS	CUERPOS DE SCHAUMANN	INFLAMACIÓN CELULAR INTERSTICIAL	CAVIDADES	VASCULITIS	ADENOPATÍA MEDIASTINAL
Sarcoidosis	+	--	+++	±	±--	±	+
Tuberculosis	+	++ Caseosa	±-	±	+	±	+(Primario)
Alveolitis extrínseca alérgica	+(Estadio inicial)	--	±	++	--	++	--
Beriliosis	+	±	++	++	--	--	--
Granulomatosis de Wegener	±	++ Infarto	--	++ Células gigantes	++	++	Raro
Granulomatosis linfomatoidea	±	++	--	++ Eosinófilos Inmaduros	±	±	Raro
Granulomatosis broncocéntrica	+	+	--	++	±	±	Raro
Granulomatosis sarcoidea necrótica	+	++	--	++	+	++	±
Granulomatosis de Churg Strauss	++	++	--		--	++	Raro

A clinicopathological classifications of granulomatous disorders ⁽¹⁾



Hodgkin (3.6%), pudiendo ser tan extensos que enmascaren el diagnóstico del proceso maligno^{9,10}. Estos granulomas no caseificantes pueden detectarse de forma concomitante a la enfermedad linfoproliferativa maligna, como un síndrome paraneoplásico, o pueden preceder al diagnóstico de linfoma, estimándose que el intervalo medio de aparición entre la sarcoidosis y el linfoma es de 24 meses, incluso los pacientes con diagnóstico de sarcoidosis crónica tienen 5 veces mayor riesgo de desarrollar linfoma, hasta años posteriores, siendo generalmente linfomas de bajo grado de localización pulmonar^{11,12,13}.

La positividad de LCA (Antígeno leucocitario común) permite determinar la naturaleza hematológica de la neoplasia, cuya positividad equitativa para las 3 series: Linfocitos T (CD3), Linfocitos B (CD20) e histiocitos (CD 68), indica la naturaleza reactiva de las lesiones, reportadas en nuestra paciente. A su vez la negatividad de las Panqueratinas, asociado a los PAP y Block cell negativos descartaría la neoplasia de páncreas y otras de estirpe epitelial^{14,15}.

El diagnóstico de sarcoidosis es establecido en base a hallazgos radiológicos y clínicos compatibles, a su vez asociados a la evidencia histológica de granulomas epitelioides no caseificantes, descartando otras etiologías que podrían simular dicho cuadro histológico; criterios que pudieron corroborarse en el presente caso^{16,17}.

El curso y el pronóstico se correlaciona con el modo de inicio, un inicio agudo usualmente tiene un curso autolimitado con resolución espontánea, mientras que un inicio insidioso puede ser seguido por una marcada y progresiva fibrosis; puede afectar a cualquier órgano, pero en más del 90 % de los pacientes la sarcoidosis clínica es manifestada como linfonodos intratorácicos, afectación pulmonar (principalmente intersticial) con patrón restrictivo, afectación de piel y ojos^{16,17}. La presencia de lesiones hepáticas son descritas en 5% de los pacientes, presentando la mayoría de estos compromiso sistémico: síntomas constitucionales, fiebre, sudores nocturnos, anorexia y pérdida de peso^{18,19,20}.

La tasas de mortalidad es menor al 5 %, básicamente debido a compromiso pulmonar intersticial y cardíaco¹⁷.

Los marcadores de actividad incluyen niveles elevados de enzima convertidora de angiotensina

y proteína-1 quimioatrayente del monocito, metabolismo anormal de calcio y captación intratorácica de galium radioactivo; con respecto al ECA los valores se van a encontrar elevados en el 60 % de pacientes, con valores mayores a 100 U/L; siendo en este paciente reducido sus valores por el tratamiento suministrado, pero sobre el rango normal, que apoya el diagnóstico. A su vez la hipercalcemia presente en este caso, está descrita en aproximadamente 30 a 50% de los pacientes con esta enfermedad, y 10 a 20% cursan a su vez con hipercalcemia. La anomalía primaria resulta de un incremento en la absorción intestinal de calcio, inducido por la elevación de los niveles de calcitriol que se produce en el tejido granulomatoso, los valores de calcio también descendieron en la evolución de nuestro paciente^{17,18,19}.

El tratamiento con corticoides e inmunosupresor son la base del tratamiento, los cuales mejoran los síntomas, suprimen la formación de granulomas y normalizan ambos niveles de enzima convertidor de angiotensina y la captación de galium. Como se logró evidenciar en nuestro paciente con la reducción del tamaño tumoral hasta un 40 % y reducción de los nódulos pulmonares y hepáticos vistos por TAC así como en la biopsia hepática post mortem¹⁷.

El factor de necrosis tumoral es una citoquina proinflamatoria ampliamente reconocida e implicada en desórdenes inflamatorios como la sarcoidosis, el cuál ha sido centro de atención de la terapia con fármacos anti factor necrosis tumoral en pacientes con sarcoidosis refractaria o intolerantes al tratamiento inmunosupresor, presentándose a la fecha reporte de casos de uso exitoso de Infliximab en este tipo de pacientes^{20,21,22}. Limitante importante a considerar, siendo dicho medicamento no aprobado para el manejo de este tipo de patologías en nuestra institución; a su vez el alto costo de su adquisición.

El presente caso de Sarcoidosis constituye el prototipo de enfermedad granulomatosa con afectación multisistémica de difícil control y manejo, de lenta evolución y pronóstico fatal no usual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geraint J. A clinicopathological classifications of granulomatous disorders. *Postgrad Med J* 2000; 76: 457 – 465.
2. Gonzalez J, García J, Anibarro L, Vidal R, Blanquer R, Moreno S, Ruiz J. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento

- y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(5):255–274.
3. El-Zammar A, Katxenstein A. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology.* 2007;50:289–310.
 4. Fernández de Vega A, Moreno E, González M, Palacios JJ. Micobacterias. Cantón R editores. *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones SEIMC.* 2.a ed.; 2005.
 5. Pfyffer GE. Mycobacterium: general characteristics, laboratory detection and staining procedures. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of clinical microbiology.* 9th ed. Washington DC: ASM Press; p. 543–72.
 6. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess.* 2007;11:1–196.
 7. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma síndrome. *Br J Cancer.* 1986;54:467-73.
 8. 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.
 9. Dunphy CH, Panella MJ, Grosso LE. Low-grade B-cell lymphoma and concomitant extensive sarcoidlike granulomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:152-6.
 10. Suvajdzic N, Milenkovic B, Perunicic M, Stojisic J, Jankovic S. Two cases of sarcoidosis- lymphoma syndrome. *Med Oncol.* 2007;24:469-71.
 11. 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.
 12. Cohen PR, Krzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol.* 2007;25:326-33.
 13. 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.
 14. David Dabbs. *Immunohistology of Hodgkin Lymphoma. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications.* 3rd ed. Elsevier; 2010. p137-188.
 15. Lara C, Ortiz C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patología* 2009;47(1):35-45
 16. Lanuzzi M, Rybicki B, Teirstein A. SARCOIDOSIS- Medical Progress. *N engl j med* 357;21 November 22, 2007
 17. Judson M. Advances in the diagnosis and treatment of sarcoidosis. *Fl000Prime Reports* 2014, 6:89.
 18. Sharma OP: Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest* 109: 535-539, 1996.
 19. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis — its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1989;26:13-8.
 20. Crommelin H, Vorselaars A, Moorsel C, Korenromp I, Deneer V, Grutters J. Anti TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy* (2014) 6(10), 1127–1143.
 21. Baughman R, Drent M, Kavuru M, Judson M, Costabel U, Bois R. et al. Infliximab Therapy in Patients with Chronic Sarcoidosis and Pulmonary Involvement. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 795–802, 2006.
 22. Croft A, Situnayake A, Khair O, Gavin G, Carruthers D, Sivaguru A, Gordon C. Refractory multisystem sarcoidosis responding to infliximab Therapy. *Clin Rheumatol* (2012) 31:1013–1018.

Correspondencia: Walter David Abramonte Tene

Correo electrónico: abramonte.david@gmail.com

Fecha de recepción del trabajo: 4 de Octubre 2016

Fecha de aceptación para la publicación: 27 de Octubre 2016