

## **PRESENTACION DE CASOS**

### ***Linfomas asociados a enfermedades reumatológicas*** ***Lymphomas and rheumatoid diseases***

***Clara María Luna Conde<sup>I</sup>, Yrving Ernesto Figueredo Peguero<sup>II</sup>, Mario Wilford de León<sup>III</sup>, Alberto Gil Reyes Llerena<sup>IV</sup>, Alfredo Hernández Martínez<sup>IV</sup>, Carlos Alfonso Sabatier<sup>V</sup>.***

- I Especialista de I Grado en Hematología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- II Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Urgencias médicas. Profesor Asistente. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- III Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar, Máster en Hematología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- IV Especialista II Grado Reumatología. Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- V Especialista II Grado Anatomía Patológica. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

## **RESUMEN**

Los linfomas son tumores malignos que se originan en las células del sistema inmune y se dividen en dos grandes grupos, enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin y los mismos representan el 4 % de todas las muertes por cáncer. El incremento en la incidencia de los linfomas asociado a enfermedades reumáticas está relacionado con los estados de inmunodeficiencia y autoinmunidad. A continuación se realiza una revisión del tema, partiendo de la presentación de dos pacientes femeninas de 25 y 61 años de edad, a las que se le realizó el diagnóstico de una enfermedad de Hodgkin asociada a una artritis reactiva y psoriatica respectivamente. **Palabras clave:** Enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, Artritis reumatoidea, autoinmunidad.

## **ABSTRACT**

Lymphomas are cancers that originate in the cells of the immune system and are divided into two groups, Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. They represent 4 % of all deaths from cancer. The increased incidence of lymphomas associated to rheumatoid diseases is related with immunodeficiency and autoimmunity states. We review these subject from the presentation of two female patients, 25 and 61 years old, with diagnosis of lymphoma's disease associated with reactive arthritis and psoriatic respectively. **Key words:** Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, rheumatoid arthritis, autoimmunity.

## **INTRODUCCIÓN**

La aparición de una enfermedad linfoproliferativa en pacientes inmunodeprimidos se ha descrito en gran variedad de enfermedades, tales como la psoriasis<sup>(1)</sup> o la dermatomiositis<sup>(2)</sup>. Sin embargo, la mayor parte de los casos han sido descritos asociados a artritis reumatoide (AR) (80 %), sobre todo con el uso del metotrexate (MTX). Por otra parte, es bien conocido que los pacientes diagnosticados de AR presentan un riesgo dos veces mayor de desarrollar linfomas que la población sana, aun en ausencia de tratamiento inmunodepresor<sup>(3)</sup>. La implicación del metotrexate en la aparición de linfomas parece clara, como lo indica su regresión, al menos parcial, tras su retirada<sup>(4,5)</sup>.

El desarrollo de linfomas en pacientes inmunodeprimidos tratados con metotrexato es conocido, aunque son pocos los casos publicados al respecto hasta la fecha. La frecuencia exacta de esta asociación no está establecida, y se han publicado más de 100 casos hasta hoy<sup>(6)</sup>. El tipo histopatológico que aparece con más frecuencia dentro de los LNH es el difuso de células grandes B (LDCGB; 35 %), el linfoma de Hodgkin (25 %) y, con menor frecuencia, otros tipos de linfomas<sup>(6)</sup>.

## **PRESENTACION DE CASOS:**

### **1er caso.**

Motivo de ingreso: Dolores articulares.

Esquema de QT AVBD 8 ciclos, lográndose una remisión completa al finalizar el chequeo de reestadificación.

Al inicio del esquema de QT BEACOPP comienza con dolores articulares de codo y rodillas con importantes signos flogísticos que llegan a establecer una impotencia funcional para deambular con presencia de inmunocomplejos circulantes positivos, se interpreta el caso en aquel momento como un síndrome doloroso poliarticular secundario y se comienza tratamiento con prednisona 40mg diarios sin mejoría evidente. Se realizaron numerosos estudios inmunológicos, entre ellos factor reumatoideo positivo, proteína C reactiva positiva, ANA, Anti DNA de doble cadena e Inmunocomplejos circulantes

negativos; por este motivo se decide por el servicio de Reumatología comenzar tratamiento con fisioterapia y disminuir la dosis de prednisona y se propone incorporar metrotexato oral 5mg semanal, teniendo en cuenta la remisión de su proceso linfoproliferativo y seguimiento estricto por la especialidad de Hematología y Reumatología.

La evolución clínica ha sido muy favorable con mejoría de su calidad de vida.

Exámen físico al diagnóstico:

Mucosas: húmedas e hipocoloreadas.

Aparato respiratorio: M.V conservado, no estertores, F.R: 20´.

Aparato cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos y de buen tono, no soplos, F.C: 80´.

T.A: 130 / 85 mmHg.

Abdomen: globuloso, ruidos hidroaéreos dentro de límites normales, no visceromegalias.

Exámenes complementarios:

- Reactantes de fase aguda positivos (Ferritina /Proteína C reactiva/eritrosedimentación /Fibrinógeno).
- Hemoglobina: 9 g/l, Hto. 28, Leuc.  $10 \times 10^9/l$ , Net. 65 % Linf. 22 % Mo. 7.9 % Eos. 3.5 % Bas. 0.4 %.
- Función hepática: dentro de límites normales Función renal: Creatinina elevada (193 mmol/l)
- Proteínas totales: 53 g/l y albúmina: 19 g/l.
- Estudios virales (HIV/Eptein Barr/Citomegalovirus/Herpes Simple y Zoster) Negativos.
- Coagulación: dentro de límites normales.
- Beta 2 microglobulina: elevada.
- LDH: Elevada.
- Electroforesis de proteínas en suero: patrón inflamatorio crónico.
- Estudios inmunológicos: (Anti DNA doble cadena/ANA/Factor reumatoideo) Negativos.
- Rx de Tórax A.P: ICT dentro del límite superior normal. Ensanchamiento del contorno superior derecho del mediastino ligeramente policíclico en relación con su enfermedad de base.
- Ultrasonido abdominal: bazo se muestra heterogéneo con imágenes de baja ecogenicidad de bordes mal definidos, el bazo mide 115 mm. No se definen adenopatías retroperitoneales.
- TAC de tórax contrastado: se observan múltiples masas hiperdensas en relación con tejido ganglionar en la región del cuello, supraclaviculares, axilar mayor en el lado izquierdo y a nivel del mediastino en relación con su enfermedad de base. Hacia la base derecha llama la atención pequeña zona de

hiperdensidad en vidrio deslustrado que pudiera estar en relación con toma parenquimatosa de su enfermedad. No se definen lesiones óseas.

- TAC de Abdomen contrastado: impresiona existir adenopatías periaórticas y pericavas.
- Ecocardiograma: fracción de eyección 75 %. Insuficiencia mitral ligera. Resto normal.
- Biopsia de ganglio linfático: enfermedad de Hodgkin celularidad mixta.
- Biopsia de médula ósea: positiva.
- Biopsia hepática: negativa.

Se concluye el caso como:

- Enfermedad de Hodgkin celularidad mixta. Estadío IV B en asociación a un Síndrome poliarticular inflamatorio: Artritis reumatoidea.

**2do caso.**

Motivo de ingreso: Dolor abdominal.

Se trata de una paciente de 63 años de edad con antecedentes de artritis reactiva en marzo del 2010 y una artritis psoriática desde el 2011, que ha llevado tratamiento específico durante 26 meses con prednisona 10 mg diarios y metrotexate 3 tabletas de manera semanal con una dosis acumulada de 0.8 gramos como secuela del tratamiento específico. Es portadora de un Síndrome de Cushing y endocrinometabólico por la obesidad que presenta de tipo endógeno.

En junio del 2012 comenzó a presentar dolor en fosa iliaca izquierda, permanente que aumentaba al deambular y con una duración de 40 días. En enero del 2013 reaparece la misma sintomatología, pero con aparición de prurito generalizado y sudoraciones nocturnas. Por este motivo se decide llevar a la paciente al hospital y realizarle un estudio clínico humoral con ultrasonido abdominal y ginecológico, observándose una imagen quística con alta celularidad que mide 68 x 61 mm y una eritrosedimentación acelerada.

Exámen físico al diagnóstico:

Mucosas: Húmedas e hipocoloreadas.

Aparato respiratorio: M.V conservado, no estertores, FR: 20´.

Aparato cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos y de buen tono, no soplos, FC: 80´.

TA: 130 / 85 mmHg.

Abdomen: globuloso, ruidos hidroaéreos dentro de límites normales, no visceromegalias, se palpa masa tumoral en región infraumbilical izquierda que se extiende desde el mesogastrio al flanco izquierdo, de 1 cm de diámetro, movable, de bordes irregulares, de consistencia dura y adherido a planos superficiales.

Exámenes complementarios:

- Reactantes de fase aguda positivos (Ferritina /Proteína C reactiva/eritrosedimentación/Fibrinógeno).
- Hemoglobina: 98 g/l Hto. 28.9 Leuc.  $7.26 \times 10^9/l$  Net. 80 % Linf. 10.7 % Mo. 8.7 % Eos. 0.2 % Bas. 0.1 %.
- Función hepática y renal dentro de límites normales.
- Proteínas totales y Albúmina: dentro de límites normales.
- Estudios virales (HIV/Eptein Barr/Citomegalovirus/Herpes Simple y Zoster) Negativos.
- Coagulación: dentro de límites normales.
- Beta 2 microglobulina: elevada.
- LDH: elevada.
- Marcadores tumorales: dentro de límites normales.
- Electroforesis de proteínas en suero: patrón inflamatorio crónico.
- Estudios inmunológicos: (Anti DNA doble cadena / ANA / Factor reumatoideo) Negativos.
- Colonoscopia: Normal.
- Estudios radiológicos:

Rx de Tórax A.P: ICT dentro del límite superior normal con abombamiento del arco medio. Aorta elongada. Acentuación de la trama pulmonar de aspecto vascular. Cambios artrósicos dorsales con puentes interóseos.

Ultrasonido abdominal: hígado con aumento de la ecogenicidad hepática, páncreas no se observa por gases superpuestos. Riñón izquierdo con imagen ecogénica puntiforme en cortical parte medial cara anterior. Bazo mide 88 mm.

Ultrasonido ginecológico: histerectomizada. Vejiga parcialmente llena que es comprimida por las imágenes que se describen a continuación. Se observa imagen de baja ecogenicidad de bordes definidos de aproximadamente 50 mm con vascularización central y periférica, existiendo otras dos adyacentes más pequeñas que se localizan en proyección del ovario izquierdo. No líquido en el fondo de saco.

TAC de tórax contrastado: se observan múltiples adenopatías, las de mayor tamaño entre 2.1 a 2.2 cm que se definen muy bien por el aumento de la grasa mediastinal. Ateromatosis de la aorta y artrosis cervico-dorsal.

TAC de Abdomen contrastado: se visualiza imagen tumoral que ocupa el flanco izquierdo que desplaza el músculo ilio-psoas izquierdo, borra la grasa y en algunas zonas impresiona infiltrado, esta lesión crece hasta la pelvis desplazando estructuras hacia la derecha como recto y vejiga, midiendo 108 x 93 x 85mm y su densidad oscila en el estudio simple de 60-70 UH. Con la administración de contraste la densidad es de 135 UH y presenta vasos de tipo neofornativo. Existen algunas adenopatías intrabdominales, la mayor de 20 mm, así como en región inguinal izquierda de 39 mm.

- Ecocardiograma: fracción de eyección 75 %. Insuficiencia mitral ligera. Resto normal.
- Laparotomía: tumor retroperitoneal de 10-12 cm, de consistencia dura, se reseca a nivel del borde interno del músculo psoas, además se reseca adenopatía parailíaca. Impresión diagnóstica: Linfoma.
- Biopsia de ganglio linfático: Enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular.
- Biopsia de médula ósea: Negativa.
- Biopsia hepática: Negativa.

Se concluye como una enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular Estadío III B. Se decide comenzar con esquema de QT AVBD a cumplimentar 6 ciclos de inducción y 2 de consolidación. Al finalizar el tratamiento como criterio de respuesta se cataloga a la paciente en remisión completa. Durante el tratamiento aparecieron nuevas lesiones en piel y crisis dolorosa poliarticular (tobillos y manos) por reactivación de su enfermedad reumatológica.

Se concluye el caso como:

- Artritis psoriática en asociación con una enfermedad de Hodgkin esclerosis nodular Estadío IIIB.

## **DISCUSIÒN**

La asociación entre malignidad y enfermedad reumática es compleja. El sistema musculoesquelético puede presentar manifestaciones de neoplasias que pueden ser confundidas con enfermedades reumáticas descritas, así mismo, el tratamiento de enfermedades reumáticas con inmunosupresores puede resultar en malignidad o la quimioterapia combinada para el tratamiento de las neoplasias puede desencadenar un síndrome reumático.

Los mecanismos que han sido mencionados para explicar estas asociaciones incluyen:

1. Complejos inmunes que causan sinovitis.
2. Mediadores generados por el tumor que provocan una reacción en el tejido conectivo.
3. Factores en el huésped que resultan en la expresión de neoplasia.

La manifestación musculoesquelética más común de los linfomas es el dolor óseo, pero también puede presentarse monoartritis, poliartrosis y compromiso de la médula espinal<sup>(7)</sup>.

Los desórdenes reumáticos paraneoplásicos son aquellos síndromes reumáticos asociados a cáncer que ocurren a distancia del tumor primario y son inducidos a través de hormonas, péptidos, mediadores autocrinos y paracrinos, anticuerpos y linfocitos citotóxicos.

Aproximadamente 15 % de los pacientes hospitalizados con una neoplasia presentan un síndrome paraneoplásico. El riesgo que un paciente con cáncer desarrolle un síndrome paraneoplásico es de 50-75 %<sup>(8)</sup>.

Del 5-7 % de los pacientes con síndrome de Sjögren con seguimiento por un período de más de 5 años desarrollaron un linfoma maligno, este se desarrolla como un proceso multipaso en el cual la policlonalidad es seguida por monoclonalidad. Claves adicionales para la progresión hacia malignidad incluyen una disminución en el nivel de Inmunoglobulina M y desaparición de factor reumatoide. La presentación de linfoma no Hodgking de células B representa una complicación importante en la evolución de los pacientes con Síndrome de Sjögren(SS), el riesgo de linfoma en estos pacientes es equivalente para SS primario y secundario (44 veces más alto que en una población normal) en 136 mujeres con SS seguidas por 8.1 años<sup>(9)</sup>.

El incremento de malignidad en artritis reumatoide y artritis psoriásica ha sido reconocida en neoplasias hematopoyéticas en Europa Occidental y en Estados Unidos y orofaríngeas en Japón. El riesgo aumentado de malignidad linfoproliferativa en AR aparece independiente a la terapia citotóxica. El desarrollo de linfomas parece más relacionado a la duración que a la severidad<sup>(10)</sup>.

El primer informe de esta asociación entre quimioterapia y reumatismo fue descrito entre 8 pacientes de cáncer de mama quienes recibieron quimioterapia adyuvante. Todos los pacientes recibieron ciclofosfamida combinada con metotrexate y fluorouracilo o doxorubicina y fluorouracilo. Los síntomas reumáticos se presentaron 2-16 meses después de completar la quimioterapia e incluyeron mialgias, artralgiás, artritis, inflamación periarticular y tenosinovitis. En todos estos pacientes la eritrosedimentación (VSG) fue normal y el factor reumatoide no fue detectado en suero<sup>(11)</sup>.

La psoriasis es una enfermedad de la piel frecuente en la que se forman zonas cutáneas de eritema cubiertas de escamas.

Las zonas donde más frecuentemente aparecen son el cuero cabelludo, los codos, las rodillas y la parte baja de la espalda. Algunos casos son tan leves que pueden pasar inadvertidos. En otros casos, la psoriasis puede ser muy extensa, afectando a grandes áreas de la piel<sup>(12)</sup>.

A pesar de que la psoriasis es una enfermedad básicamente cutánea, hasta una tercera parte de los pacientes que se ven afectados de esta enfermedad pueden padecer una afectación de diversas articulaciones en forma de artritis. Cuando esto sucede se dice que el paciente padece una artritis psoriásica<sup>(12)</sup>.

El tratamiento de la artritis psoriásica se basará inicialmente en el control del dolor, mediante el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) o bien con corticoides a dosis bajas. En caso de que la afectación articular sea severa se usarán fármacos moduladores de la enfermedad, especialmente el metotrexato.

Los fármacos como la hidroxycloroquina, que podrían mejorar la afectación articular, no se utilizan en pacientes con artritis psoriásica porque su uso puede empeorar las lesiones cutáneas<sup>(12)</sup>.

Dentro de las enfermedades reumatoideas más frecuentes asociadas a linfomas post tratamiento con Metrotexate se encuentran la psoriasis, la dermatomiositis y la artritis reumatoidea, esta última en un 80%, donde los pacientes diagnosticados presentan un riesgo dos veces mayor que la población sana<sup>(13)</sup>.

Las variedades histológicas de los linfomas no Hodgkin asociadas a enfermedades reumatológicas podemos encontrar el linfoma de células grandes B (35 %), la enfermedad de Hodgkin (25 %), los linfomas foliculares (10 %), el linfoma de Burkitt (4 %) y el linfoma T periférico (4 %)<sup>(14)</sup>.

Se han encontrado casos de linfoma de Burkitt posterior al tratamiento con MTX en la artritis reumatoidea y que al suspender el mismo e imponer tratamiento con Rituximab por dos años se logró respuesta clínica favorable<sup>(12)</sup>.

Al retirar el MTX aproximadamente el 60 % de los casos experimentan una remisión al menos parcial en el caso del linfoma de células grandes B y en la enfermedad de Hodgkin. En el caso que no remitieran se instaura el tratamiento quimioterapéutico habitual con supervivencias globales en el linfoma de células grandes B un 50 % y en la enfermedad de Hodgkin un 75 %.

Se han reportado casos de enfermedad linfoproliferativa asociada a Inmunosupresores utilizados en enfermedad reumática como el Tracolimus, como en el caso del linfoma no Hodgkin de células grandes y el linfoma de Burkitt y entidades como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea y el síndrome de Sjögren pueden desarrollar linfomas no Hodgkin de extirpe B<sup>(11-12)</sup>

Los estados de inmunodeficiencia y autoinmunidad incrementan la incidencia de linfoma no Hodgkin, entre ellas las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, el síndrome de inmunodeficiencia humana (sida) y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, la psoriasis, el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto. La linfomagénesis se establece por el conjunto de factores genéticos, ambientales, por estimulación inmune crónica y el tratamiento impuesto.

La relación existente entre autoinmunidad y neoplasias puede ser la resultante de un origen etiológico común como factores genéticos, hormonales y/o ambientales o de forma alternativa desde un síndrome paraneoplásico. Una búsqueda extensa de paraneoplasias ocultas en la evaluación inicial de manifestaciones reumáticas no se considera costo-eficiente y no se recomienda excepto en los casos en los que estas manifestaciones sean atípicas en su presentación, no respondan al tratamiento convencional o que tengan hallazgos específicos que sugieran malignidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paul C, Le Tourmeau A, Cayuela JM, Devidas A, Robert C, Molinié V, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease during methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1997;133(7):867-71. Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Kamel OW, Van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA, et al. Brief report: reversible



lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;328(18):1317-21.

3. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):963-70.
4. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Medicine* 2001;2:350-56.
5. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawki J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood.* 2002;99(11):3909-15.
6. Harris NL, Swerdlow SH. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. *Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon: IARC Press 2001;p. 270-1.
7. Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JF. Erythema nodosum and –Hodgkin’s lymphoma. *J Rheumatol.* 1990;17:383-85.
8. Caldwell D. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. *Textbook of Rheumatology.* 4th Ed. Philadelphia 1993. p. 94.
9. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89:888-92.
10. Kelly C, Sykes H. Rheumatoid arthritis, malignancy and paraproteins. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:657-59.
11. Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol.* 1993;11:768-70.
12. Husni ME. Psoriatic arthritis. *Cleveland Clinic.* 2nd Ed. *Current Clinical Medicine.* Philadelphia, 2010. Elsevier.p.123-45.
13. Pérez A. *Medicina Clínica.* Artritis reumatoide, metotrexato y linfoma no hodgkiniano. Estudio de 3 pacientes. *Med Clin Barc.* 2005;125(16):637.
14. Szekanecz Z, Szekanecz E, Shoenfeld Y. Malignancies in Autoimmune Rheumatic Disease. A Mini-Review. *Gerontology* 2011;57:3-10.

Recibido: 12 de Enero 2014

Aceptado: 15 de marzo del 2014

Clara María Luna Conde, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas 216 y 11 B, Siboney, La Habana, Cuba.

Teléfonos: 858-1231

E.mail: [claralunainfomed.sld.cu](mailto:claralunainfomed.sld.cu).