

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 18, Número 2, Suplemento 1; 2016 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ESTUDIO DE CASOS

Lupus eritematoso sistémico y linfoma no Hodgkin de células T. Presentación de caso y revisión de la literatura

Systemic lupus erythematosus and lymphoma not Hodgkin of cells T. Presentation of case and revision of the literature

Miguel Angel. Serra Valdés^I, Alain Landrian Davis^{II}, Ana Ibis Ramos Rivero^{III}, Yunaykis Reyes Prolong^{IV}, Otmara Aranguren Barreto^V, Yanet Herrera Calderón^{VI}

^I MSc . Especialista de 2do. Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de 1er. Grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral y Hematología. Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{IV} Especialista de 1er. Grado Medicina General Integral y Reumatología. Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^V Especialista de 1er grado en Medicina Interna. Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{VI} Médico Residente especialidad Medicina Interna. Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El incremento en la incidencia de los linfomas asociado a enfermedades reumáticas está relacionado con los estados de inmunodeficiencia y autoinmunidad. Se presenta una mujer mestiza de 28 años con fiebre, adenopatías, artralgias, lesiones vasculíticas en piel, úlceras en el paladar, hepatoesplenomegalia y marcadores de anticuerpos para el Lupus Eritematoso Sistémico. Antecedentes de historia de cáncer familiar. El tamaño de algunos ganglios determinó biopsia del mismo, tomografía computarizada multicorte, medulograma y otros exámenes. Se diagnosticó además linfoma no Hodgkin de células T con patrón

periférico. Se concluye un caso cuya forma de debut concomitante de un Lupus Eritematoso Sistémico y un Linfoma no Hodgkin de células T constituye una extraña y poco frecuente presentación en la clínica.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin de células T, lupus eritematoso sistémico, diagnóstico histopatológico, enfermedad autoinmune, adulto.

ABSTRACT

The increment in the incidence of the lymphomas associated to rheumatic illnesses is related with the states of immunodeficiency and autoimmunity states. It presents a half-breed 28-years woman with fever, linphadenopathy, arthralgias, vasculitis in skin, ulcerates in the palate, hepatoesplenomegalia and marking of antibodies for the systemic lupus erythematosus. History of familiar cancer. The size of some ganglions decided biopsy of the same, multicorte computerized tomography, Medulograma and other examines. It diagnosed to him moreover lymphoma not Hodgkin of T cells with peripheral owner. It is concluded a case whose form of concomitant debut of systemic lupus erythematosus and a lymphoma not Hodgkin of T cells constitutes a strange and little frequent presentation in the clinic.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lymphoma not Hodgkin of T cells, histopathological diagnostic, autoimmune disease, adult.

INTRODUCCIÓN

El incremento en la incidencia de los linfomas asociado a enfermedades reumáticas está relacionado con los estados de inmunodeficiencia y de autoinmunidad. En condiciones de buena salud no hay respuesta inmune o solo respuestas mínimas atenuadas frente a lo que es propio y peculiar del individuo. La ruptura de este estado de tolerancia provoca la aparición de respuestas frente a lo propio, la elevación de las ya existentes a un nivel cuantitativamente superior o su modificación cualitativa, lo que da lugar a los estados de autoinmunidad, que pueden convertirse eventualmente en causa de enfermedad.

Los estados de inmunodeficiencia y autoinmunidad incrementan la incidencia de linfoma no Hodgkin, entre ellas las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, la psoriasis, el síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto y el lupus eritematoso sistémico (LES). La linfomagénesis se establece por un conjunto de factores genéticos, ambientales, por estimulación inmune crónica y también por tratamientos impuestos. Las variedades histológicas de los linfomas no Hodgkin (LNH) 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 %).^{1,2,3}

En los casos en los cuales la linfadenopatía se presenta como la manifestación primaria del LES casi siempre se acompañan de síntomas constitucionales adicionales, sobre todo si se trata de pacientes jóvenes y su presencia se ha

asociado a mayor actividad de la enfermedad. Pero las adenopatías no alcanzan grandes tamaños. Otros hallazgos en esta forma de presentación son la fatiga, fiebre, pérdida de peso, lesiones cutáneas, hepatomegalia, esplenomegalia, anticuerpos anti-DNA incrementados y niveles disminuidos de complemento.^{3,4}

Se ha descrito la relación con la aparición de LNH algunos agentes infecciosos como: virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis C, herpes virus humano-8, HTLV-1, Helicobacter pylori y borrelia burgdorferi.⁵

Se presenta un caso cuya forma de debut concomitante de LES y un LNH constituye una extraña y poco frecuente presentación en la clínica.⁵ Resulta de interés para la comunidad médica, especialmente para las especialidades clínicas como la Medicina Interna, Reumatología, Onco-Hematología, Inmunología y Genética y aquellos en formación, tanto de pregrado como de postgrado.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer mestiza de 28 años, con antecedentes de salud, que hace 4 meses tuvo un parto fisiológico; pero tuvo sepsis puerperal por restos placentarios estando recibiendo tratamiento médico por 10 días. Es dada de alta bien. Posteriormente al mes comienza con fiebres de 38-38.5 grados centígrados, decaimiento, dolores de cabeza y articulares y aparición de unas lesiones rojizas en piel. Le diagnosticaron Dengue; pero se negó a ingresar. La IgM para dengue resultó negativa. Continúa con la misma sintomatología y le plantea un facultativo infección urinaria imponiendo tratamiento antimicrobiano por vía oral. Persiste la sintomatología y aparecen "ganglios grandes" a los lados

del cuello, regiones supraclaviculares, axilas y regiones inguinales, estado nauseoso, inapetencia. Se presenta al Servicio de Urgencias donde deciden ingresarla al constatar palidez mucosa y lesiones vasculíticas en miembros con el diagnóstico presuntivo de un LES y anemia secundaria.

Antecedentes familiares: paternos cáncer de colon, maternos cáncer cervicouterino y de mamas. Transfusiones no. Alergias no. Reacción a medicamentos no. Hábitos tóxicos no.

Datos de valor al examen físico en sala: Mucosas hipocoloreadas. Ulceras indoloras en el paladar (Figura 1). Lesiones vasculíticas en pulpejo de los dedos, tronco superior y en miembros inferiores algo pruriginosas. No lesiones cutáneas en la cara.

Figura 1. Ulceras en paladar.



Respiratorio: sin alteraciones. FR 20 x min.

Cardiovascular: Ruídos rítmicos taquicárdicos 106 x min. Soplo sistólico débil aórtico. TA: 110-70 Pulsos periféricos todos presentes y normales.

Abdomen: Blando, no doloroso. Hepatomegalia de aproximadamente 1-2 cms a predominio del lóbulo izquierdo, lisa y no dolorosa. Matidez del área esplénica. Impresiona palparse punta de bazo a la inspiración.

Hemolinfopoyético: Adenopatías pre auriculares, laterales en cuello y en fosas supraclaviculares, de consistencia aumentada, lisas, regulares, no dolorosas, movibles, siendo la mayor de 3-4 cms aproximadamente.

Con las mismas características en las axilas y regiones inguinales. No edemas periféricos. No alteraciones neurológicas. Examen ginecológico y ano rectal sin alteraciones. No inflamación articular aunque dolor a los movimientos.

Análítica de laboratorio: Hb 8,9 gr/l, Leucograma: 3,2 x 10⁹/l, Plaquetas: 117 x 10⁹/l. Velocidad de sedimentación

globular (VSG) 128 mm x h. Factor reumatoideo negativo. Proteína C reactiva positiva.

Lámina periférica: hipocromía, anisocitosis, leucopenia, Plaquetas agregadas y desagregadas. No células anormales. Prueba de Coombs negativa. C-3 del complemento 1,90, C-4 del complemento 0,42. ANA positivo, ANCA negativo, Anti DNAdc positivo, Anti Sm positivo, anti RNP positivo, Anti UN positivo, Anti SSA positivo. IgA: 168,75 mg x 100 ml, IgG: 1217,2 mg x 100 ml, IgM 196,42 mg x 100 ml. Serología para sífilis no reactiva. VIH negativo.

Creatinina 126 mmol/l, Ac.úrico 563 mmol/l, Glicemia 5,2 mmol/l, TGP 58 Uds., TGO 92 Uds., GGT 298 Uds., Fosfatasa alcalina 403, Bilirrubina Total 26,4, Bilirrubina directa 16,0, Bilirrubina indirecta 10,4, Proteínas totales 69,7 gr/l, Albumina 44,2 gr/l, Globulinas 25 gr/l. Colesterol 3,10 mmol/l, Triglicéridos 0,92 mmol/l, Hierro sérico 22,2 mmol/l. Cuento de Addis: Proteínas 0,3 g/l, leucocitos 25280, hematíes 5820, cilindros no. Proteinuria 0,25 g/en 24 horas.

Ecografía del cuello, axilas y regiones inguinales: Paquetes de adenopatías en cadenas laterales del cuello, pre auricular y supraclavicular de características patológicas de 30 x 10 mms. En regiones axilares siendo la mayor de 36 x 15 mms. En regiones inguinales siendo la mayor de 36 x 30 mms.

Ecografía abdominal: Hígado homogéneo con aumento de la ecogenicidad y de tamaño de 1 cm. Vesícula contraída, vías biliares no dilatadas, páncreas normal, riñones normales con micro litiasis, bazo mide 120 mms homogéneo, existen adenopatías peri pancreáticas y par aórticas. Genitales internos de caracteres normales.

Radiología del tórax: área cardiaca en límites normales. Existe ligera reacción pleural en los ángulos costo frénico. Infiltrado difuso que recuerda procesos intersticiales. Ecocardiograma: Corazón con estructura y función normal.

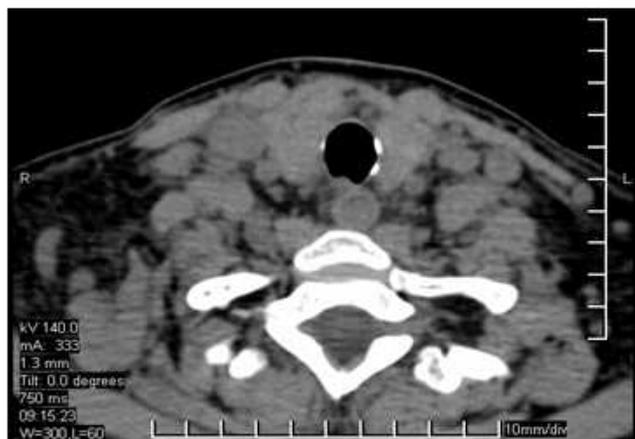
BAAF 16C-543, 544, 545 de ganglio pre auricular, cervical e inguinal: hiperplasia linfoide, necrosis focal. Descartar LES, infeccioso, linfoma, VIH. Debe extraerse el ganglio para biopsia.

TAC multicorte: Cuello: en ambas cadenas laterales paquetes ganglionares patológicos siendo el mayor de 34 x 32 mms. (Figura 2) Tórax: Adenopatías con iguales características al cuello en fosas supraclaviculares. Adenopatías mediastinales que no sobrepasan 1 cm. Zonas de vidrio deslustrado de forma difusa, en parches en ambos campos pulmonares que recuerdan la neumonitis intersticial. No lesiones óseas.

Abdomen: Hepatoesplenomegalia con ligera dilatación de vías biliares intrahepáticas. Adenopatías patológicas peri pancreáticas y para aórticas izquierdas. No líquido libre en cavidad.

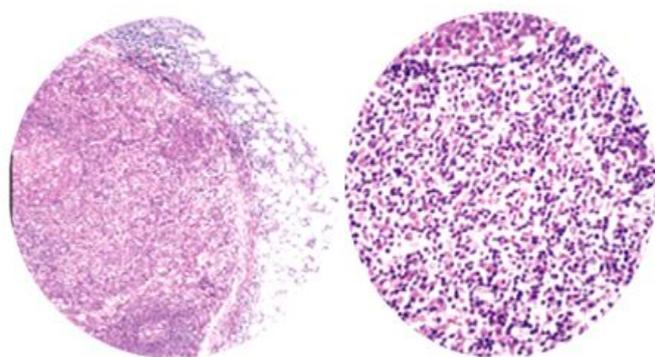
Genitales internos normales. Adenopatías patológicas en regiones inguinales de 30 x 28 mms.

Figura 2. Ganglios en cuello.



Medulograma: Médula hipercelular con blastos menos del 5 %. Células plasmáticas menos del 5 %. Existe infiltración linfocitaria en todos los campos examinados (Figura 3) y ligera eosinofilia. Megacariopoyético hiperplásico dismórfico de gran tamaño con núcleos poli lobulados. Eritropoyético deprimido. Granulopoyético: depresión relativa predominando pro mielocitos y stabs. Conclusiones: Médula con infiltración linfocítica. Se sugiere biopsia de médula.

Figura 3. Ganglio con áreas de necrosis e infiltración linfocítica atípica.



Biopsia de ganglio cervical 16B-1726:

Linfoma no Hodgkin de células T patrón periférico. Inmunohistoquímica: CD3+, CD20+ población residual, CD5+, CD4+, CD21+, CD79a+ población residual, CD15 negativo, CD30 negativo, CD43 positivo focal, Ki67 positivo en más del 40 % de las células tumorales, CD34 negativo. (Figura 4, Figura 5, Figura 6)

Figura 4. Inmunohistoquímica: Inmunoperoxidasa positiva para el marcador específico de linfoma no Hodgkin de células T periférico CD 3.

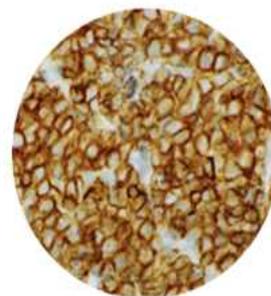
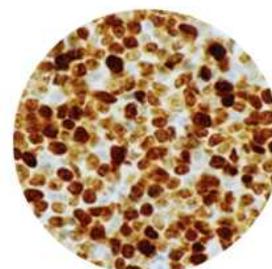


Figura 5. Inmunohistoquímica: Inmunoperoxidasa positiva para el marcador específico de linfoma no Hodgkin de células T periférico CD 5.



Figura 6. Inmunohistoquímica: Inmunoperoxidasa positiva para el marcador específico de linfoma no Hodgkin de células T periférico Ki 67.



Conclusiones diagnósticas:

1. Debut de LES asociado a Linfoma no Hodgkin de células T que toma cadenas ganglionares a ambos lados del diafragma y con infiltración medular y posiblemente hepatoesplénica (Estadío IV de ANN-ARBOR). La forma clínica predominante fue ganglionar (cervicales, axilares, inguinales, mediastinales, retroperitoneales).

2. Anemia secundaria.

Evolución y tratamiento: De inicio se estableció prednisona a 1 mg x Kg por vía oral después de tomar las muestras para la analítica de laboratorio y la BAAF, discutido en el colectivo de asistencia con la participación de la reumatóloga. Al pasar los días y esperar resultados de investigaciones se vio mejoría del estado general de la paciente, no fiebres, no dolores articulares, comenzaron a desaparecer las lesiones

vasculíticas. Una vez los resultados de la Biopsia del ganglio y el medulograma solicitado, se integra al colectivo la hematóloga que asume el caso para quimioterapia. Seguimiento ulterior por Medicina, Hematología y Reumatología.

Limitaciones: No pudo lograrse los marcadores virales que deseaba el colectivo. El proceso de la biopsia medular demora y lo consideramos no imprescindible ahora. No se está realizando reordenamiento de los receptores T, solamente a los casos agudos.

DISCUSIÓN

Según la literatura revisada resulta extraño o muy poco frecuente el debut de un LES concomitando con un linfoma no Hodgkin. Se acostumbra a relacionar el LES con otras neoplasias y al linfoma no Hodgkin asociado a otros trastornos autoinmunes como la tiroiditis crónica de Hashimoto, la artritis reumatoidea (AR) y el síndrome de Sjögren; en menor cuantía el LES. Aunque los reportes revisados tienen controversias en la actualidad que analizamos a continuación.

Un amplio espectro de fenómenos autoinmunes son frecuentemente reportados en algunos tipos de linfomas; la mayoría de los órganos suelen ser diana de un proceso inmune que incluye piel, riñón, sistema nervioso, sistema hematopoyético y enfermedades osteomioarticulares. Puede existir una alta prevalencia de autoanticuerpos antinucleares, antifosfolípidos y antiendomisio; pero generalmente sin una expresión clínica. En estas enfermedades, el valor pronóstico de las manifestaciones autoinmunes no está claro y ellas pueden estar relacionadas con el tratamiento empleado. Entre las enfermedades linfoproliferativas, el linfoma no hodgkiniano es uno de los que se ha comunicado que presenta una significativa asociación con manifestaciones autoinmunes. Los linfomas presentan 2 picos de incidencia: uno entre los 25-30 años y otro entre los 65-80 años.^{1,2,6}

Se ha planteado la existencia de varios factores capaces de aumentar el riesgo de padecer un LNH, entre los que se destacan las deficiencias inmunitarias congénitas: Wiskott-Aldrich, Chediak-Higashi, los síndromes de fragilidad cromosómica como la anemia de Fanconi, y las situaciones de inmunodeficiencias adquiridas como en los trasplantes de órganos y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

La acción de los virus es considerado un factor de riesgo importante, tal es el caso del virus de Epstein-Barr (EBV). También el virus linfotrópico T humano (HTLV-1) provoca un exceso en la producción de factores de crecimiento y citocinas que trae como resultado un incremento en la expresión de proto-oncogenes.

Se ha reportado el desarrollo de LNH en un grupo de pacientes con manifestaciones autoinmunes previas al desarrollo o al diagnóstico del linfoma. Estas incluían tiroiditis autoinmune, fenómeno de Raynaud, enfermedad por aglutininas frías, síndrome nefrótico, vasculitis, LES, AR y esclerodermia. Esto sugiere que en algunos pacientes pueden presentarse manifestaciones clínicas completas o incompletas de autoinmunidad que precedan al desarrollo de neoplasias linfoides.^{2,3,6} Nos impresiona que esto ocurriera en nuestra paciente.

Se ha señalado que los pacientes con LES presentan un riesgo elevado de desarrollar linfomas. En modelos de animales con LES, ratones de las cepas (NZB/ NZW) 1 y MRL/ lpr, se producen espontáneamente linfomas malignos y macroglobulinemia monoclonal. Algunos autores señalan que la incidencia de LNH se ha encontrado significativamente aumentada en pacientes con LES.^{3,4,5}

Se han sugerido diversos modelos para explicar el elevado grado de autoinmunidad en desórdenes linfoproliferativos. Se ha planteado que linfocitos B CD5+ autorreactivos y linfocitos B activados portadores de inmunoglobulinas de superficie en la forma de anticuerpos polirreactivos, pueden desempeñar una función en la presentación de antígenos a linfocitos T en los sitios inflamatorios y amplificar la reacción autoinmune local a neo-epitopes.^{1,4,6}

Otros autores señalan que la aparición de una enfermedad linfoproliferativa en pacientes inmunodeprimidos se describe en AR, síndrome de Sjögren, la psoriasis, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la Dermatomiositis y la tiroiditis de Hashimoto. No mencionan el LES. La mayor parte de los casos han sido descritos asociados a AR (80 %), sobre todo con el uso del metotrexate (MTX).² La implicación del metotrexate en la aparición de linfomas parece clara, como lo indica su regresión, al menos parcial, tras su retirada.²

La asociación entre malignidad y enfermedad reumática es entonces compleja. Otros manifiestan que puede existir dificultades diagnósticas en los linfomas que aparecen en pacientes con LES. Hicieron una revisión de casos y encontraron más de 11. De ellos 3 hicieron el debut diagnóstico con ambas entidades.^{4,5} En el caso de nuestra paciente si observamos el comportamiento de la analítica de laboratorio vemos algunas incongruencias con un LES puro. Parece ser que al concomitar con el LNH sufren modificaciones.

Otros autores señalan, que en pacientes con LES y AR existe un incremento en el riesgo relativo de desarrollar neoplasias hematológicas, especialmente linfoma no Hodgkin y

leucemias, además de cáncer mama, cérvix y pulmón. Al parecer existen genes imbricados en esta predisposición.^{7,8,9}

El cáncer está causado por alteraciones en los genes. Hay muchos genes implicados en el proceso y también existe una amplia gama de mecanismos a través de los cuales se pueden alterar los genes. Las alteraciones genéticas tienen especificidad tumoral; pero los genes que causan cáncer muestran características comunes.

Normalmente, los genes de supresión tumoral anulan el crecimiento celular o intermedian la diferenciación celular, y estos genes están inactivados en los tumores malignos. Los genes de reparación del ADN son importantes en el cáncer. Hay múltiples tipos de reparación del ADN, cada uno de ellos específico respecto a uno o más tipos de lesión del ADN. Cuando están inactivados estos genes, la célula muestra una tendencia excesiva a las mutaciones y ello da lugar a la aparición de numerosas mutaciones somáticas en los genes diana (entre los que se incluyen los oncogenes y los genes de supresión tumoral), con aparición del cáncer.^{10,11}

El reconocimiento del patrón familiar de una enfermedad puede abrir la puerta a la investigación adicional de otras posibles personas y familias afectadas. La paciente que presentamos tiene historia familiar de algunos cánceres, sobre todo de los que más se relacionan con estos trastornos linfoproliferativos como el de mama y cervicouterino. Tiene una hija recién nacida, a la cual hay que vigilar en años futuros, tanto por el LES, como por el LNH.

Los LNH de linfocitos T periféricos, como el caso presentado, tienen mal pronóstico y solo 25 % de los pacientes sobrevive cinco años después del diagnóstico. El LNH de linfocitos T periféricos constituye un grupo morfológico heterogéneo de neoplasias malignas que tienen en común un inmunofenotipo de linfocito T maduro. Representan alrededor del 7 % de todos los casos de LNH. Dentro de este grupo de trastornos se observan varios síndromes clínicos distintos e infiltración de la médula ósea y puede ser posible el hígado. Por lo general, estos pacientes presentan adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, erupciones cutáneas e hipogammaglobulinemia policlonal.^{6,10,12}

En algunos casos es difícil distinguir a los enfermos que tienen un proceso reactivo de los que padecen un verdadero linfoma.^{6,12-15} Aunque la necrosis ganglionar es mucho más frecuente en enfermedades infecciosas reactivas, y frecuentemente se asocia a patrones predominantemente foliculares, paracorticales o granulomatosos, cuando es tan extensa sin identificar proceso infeccioso con empeoramiento clínico progresivo, hay que sospechar la presencia de

linfomas, para lo cual es necesaria una correlación clínico-patológica adecuada.¹⁶

El LES, enfermedad de causa desconocida que puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas, se considera una enfermedad sistémica y autoinmune por la gran cantidad de auto anticuerpos que presenta. Los factores etiológicos implicados son de índole infecciosa, hormonal, genética, ambiental o química.

La participación de un agente infeccioso, concretamente de un virus, se ha propuesto a causa de diversas observaciones clínico-biológicas. En un 2 % de los enfermos, el LES comienza con un cuadro linfadenopático sugestivo de mononucleosis infecciosa (Recordemos los antecedentes de nuestra paciente). La base genética se fundamenta en que la enfermedad es 10 veces más frecuente entre gemelos idénticos, tiene una mayor prevalencia entre los familiares que en la población normal (1 % de familias tienen más de un caso) y existe una incidencia mayor de genes alelos comunes que en un grupo control. Los estudios del sistema HLA revelan una asociación con HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DR2. La enfermedad es 3 veces más frecuente en la etnia negra, y el déficit de componentes de la cascada del complemento (C1q, C2 o C4) es un factor predisponente. También, el déficit congénito de IgA sérica se relaciona con una mayor predisposición a sufrir esta enfermedad.

En el LES se pueden detectar alteraciones de la inmunidad humoral y celular. Existe una hiperactividad de los linfocitos B junto a una inhibición de algunas funciones reguladoras de los linfocitos T y de los macrófagos. La imposibilidad de modular esta respuesta policlonal exagerada conduce a una gran producción de auto anticuerpos,¹³ Algunos tienen una acción directa específica de antígeno, como los anti hematíes, los anti plaquetas o los antifosfolípidos; otros, como los anti linfocitos, podrían participar en el propio trastorno de la inmunorregulación. La formación de inmunocomplejos (IC) y su depósito hístico se sigue de una respuesta inflamatoria. Su capacidad para fijar complemento, el tipo de inmunoglobulina, su afinidad y las propiedades fisicoquímicas son características de los anticuerpos que contribuyen a explicar sus diferentes posibilidades patogénicas.

La etiopatogenia más aceptada es la que considera que uno o varios estímulos etiológicos actuarían sobre una serie de variables de un huésped genéticamente susceptible, como la inmunidad celular, la humoral y el sistema mononuclear fagocítico o del complemento.¹⁷ Por supuesto que el cuadro histopatológico de los ganglios linfáticos es muy diferente al del caso presentado.

La hepatopatía en el LES es rara, pero se han descrito diversos tipos. La manifestación hepática más frecuente es un aumento de las transaminasas durante las exacerbaciones de la enfermedad, que se normaliza con el tratamiento o el control del brote y que es la traducción de una hepatitis inespecífica. Parece ser lo ocurrido en la paciente.

La presencia de una hepatitis crónica activa, con la observación de un infiltrado linfoplasmocitario en el examen histológico del hígado y aumento de las transaminasas, no es infrecuente, aunque a veces resulta difícil la diferenciación entre un lupus con hepatopatía o una hepatitis lupoide con manifestaciones extrahepáticas.¹⁷ Nuestra paciente tiene movimiento de las enzimas hepáticas al inicio del cuadro. Posterior al inicio de terapia con esteroides fueron disminuyendo. Cumple con criterios de clasificación establecidos en la actualidad para el diagnóstico de LES, clínicos y de laboratorio. Claro está que están imbricadas ambas afecciones en este caso. La respuesta inicial favorable a los esteroides da prueba de ello, aunque también es beneficiosa para el linfoma.

Finalmente el abordaje de diagnósticos diferenciales en estos casos es muy importante y también difícil. Entre las alteraciones del debut está el síndrome adénico. Debemos recordar que la gran mayoría de las enfermedades infecciosas se puede manifestar con linfadenopatías regionales o diseminadas, las que más frecuentemente generan este hallazgo son las infecciones bacterianas, la infección por virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, tuberculosis, infección por virus de Epstein Bar y toxoplasmosis.

Hay otras enfermedades no neoplásicas ni infecciosas que generan linfadenopatías, entre ellas la hiperplasia reactiva linfoide, la linfadenitis dermatopática, enfermedad de Rosai-Dorfman, enfermedad de Kimura, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y linfadenopatías asociadas a desórdenes autoinmunes y metabólicos, por lo que un abordaje adecuado de la paciente obligó a descartar estas condiciones y otras. En el caso presentado llamó la atención desde el inicio el tamaño de los ganglios, no habitual en el lupus, salvo un caso publicado asociado a la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto o Adenitis histiocítica necrosante.¹⁸

Quedó una incógnita que no pudimos lograr obtener por limitaciones de recursos diagnósticos y fue los marcadores virales. Recordemos el parto y la sepsis puerperal posterior. Con un síndrome febril inespecífico posteriormente. La posibilidad de infección viral previa no pudimos concretarla para relacionarla con el debut de ambas enfermedades. En los momentos de este reporte aún no tenemos tampoco los resultados de la biopsia medular que se realizó. La paciente

no continuará hospitalizada al iniciar el ciclo de quimioterapia. Seguirá con atención ambulatoria multidisciplinaria que nos permitirá valorar los resultados pendientes. El pronóstico es desfavorable por el estadio en que se encuentra y la asociación entre ambas enfermedades.

Podemos concluir, que aunque se cita que esta asociación no es muy frecuente, ha sido muy útil desde el punto de vista científico para nuestro equipo de trabajo. Predominó la forma clínica ganglionar. Esta asociación la hemos encontrado en pocos reportes existentes.^{4,5,7,8}

Sabemos del mal pronóstico y que la supervivencia en estas asociaciones es entre 2 y 5 años. La mortalidad por estos tumores linfático y órganos hematopoyéticos al cierre del 2015 tiene una tasa de 10,1 para el sexo masculino y 7,5 para el femenino x 100 000 habitantes.¹⁹ El método clínico, la sistemática organizada de los medios diagnósticos y el manejo multidisciplinario permitieron el pronto diagnóstico, aún con algunas limitaciones y emprender el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerreiro Hernández Ana María, Villaescusa Blanco Rinaldo, Morera Barrios Luz Mireya, Ramón Rodríguez Luis Gabriel. Manifestaciones autoinmunes en el linfoma no hodgkiniano. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2006 Abr [citado 2016 Jun 08];22(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100005&lng=es*
2. Luna Conde C.M, Figueredo Peguero Y.E, Wilford de León MI, Reyes Llerena A.G, Hernández Martínez A, Alfonso Sabatier C. Linfomas asociados a enfermedades reumatológicas. *Invest Medicoquir. [Internet]. 2014 [Consultado 2016 Jun 20];6(1):98-106. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/imgq/article/view/273>*
3. Chaves Walter Gabriel, Carrero Nubia Esperanza, Tejada Miguel José. Linfadenopatías generalizadas como primera manifestación de lupus eritematoso sistémico; un diagnóstico diferencial de enfermedad linfoproliferativa. *Un reporte de dos casos. Rev.Colomb.Reumatol. [Internet]. 2015 Oct [Consultado 2016 Jun 20];22(4): 225-30. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0121-81232015000400006&lng=en*
4. Bhalla R, Ajmani H. S, Kim W. W, Swedler W. I, Lazarevic M. B, Skosey J. L. Systemic lupus erythematosus and Hodgkin's lymphoma. *Journal of rheumatology on Canada 1993;20 (8):1316-1320. ISSN 0315-162X*

5. Juez, I.; Muñoz, L.; Barco, S. Del; Márquez, D.; García García, J.; Ortego, N.; García Puche, J.L. Asociación entre las enfermedades autoinmunes y linfomas. *Revista Oncología*, 2002;25(6):64-7 ISSN:03784835
6. Mejía S, Molina A, Duque G, Arias F. Estudio Descriptivo: Características Clínicas, Demográficas e Histopatológicas de Pacientes con Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. *Rev Med HJCA*. [Internet]. 2015 [Consultado 2016 Jun 20];7(3):230-5. Disponible en: <http://revistamedicahjca.med.ec/ojs/index.php/RevHJCA/article/view/47/58>
7. Betancur B, Ximena Arias X, Cárdenas J F, Villegas J, Gómez L.A, Uribe O, Vásquez G. Enfermedad autoinmune y neoplasias. *Rev CES Med* 2006[Consultado 2016 Jun 20];20(2):27-34. Disponible en: <http://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/viewFile/145/134>
8. Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):761-8.
9. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus*. [Internet]2001 [Consultado 2016 Jun 20];10(6):394-400. Disponible en: <http://lup.sagepub.com/content/10/6/394.short>
10. Lynch H y Boland C.R. Genética del cáncer. En: Cecil. *Tratado de Medicina Interna*. 23ra edición. Elsevier España, 2013; p:1187-88
11. Morin P, Trent J, Collins F, Vogelstein B. Bases genéticas del cáncer. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 19ª Edición; México DF: Edit. McGraw. Hill Interamericana. 2015; p: 663-71.
12. Longo D.L. Neoplasias malignas de las células linfoides. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 19ª Edición; México DF: Edit. McGraw. Hill Interamericana ,2015; P: 919-35
13. Tang T, Tay K, Quek R. Peripheral T-Cell Lymphoma: Review and Updates of Current Management Strategies. *Advances in Hematology*. 2010;2010:624040. doi:10.1155/2010/624040
14. Lage LA de PC, Cabral TC dos S, Costa R de O. Primary nodal peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and therapeutic considerations. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015;37(4):277-84. doi:10.1016/j.bjhh.2015.03.017.
15. Covas Lage LAP, dos Santos Cabral T, de Oliveira Costa R, de Castro Gonçalves M, Levy D, Nogueira Zerbini MC, Pereira J. Primary nodal peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and therapeutic considerations. *Rev Bras Hematol Hemoter*. [Internet]2015 [Consultado 2016 Jun 20];Jul-Aug;37(4):277-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4519704/>
16. Faurés Vergara S, González Cortiñas M, Jiménez Santana JR. Necrosis in lymph node as a predominant morphological sign in a peripheral T-cell lymphoma. A differential diagnosis. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2015 Sep [Consultado 2016 Jun 20];19(3):190-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432015000300013&lng=es
17. Vilardell Tarrés M, Ros JO. Lupus eritematoso sistémico. En: Farreras-Rozman. *Medicina Interna*, XVIII edición. Elsevier, España, 2012; p:1017-22.
18. Serra Valdes MA, Laurencio Espinosa J.C, Portales Pérez R, Viera García M, Aleaga Hernández Y, Bautista Vargas M. Linfadenitis histiocítica necrotizante asociada a lupus eritematoso sistémico. Presentación de caso. *Rev Cubana de Reumatol*. [Internet]. 2013[Consultado 2016 Jun 20];XV(1). Disponible en: <http://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/37/Linfadenitis%20histioc%C3%ADtica%20necrotizante%20asociada%20a%20lupus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico>
19. Anuario Estadístico de Salud 2015. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de Salud. La Habana. [Internet]. 2016 [Consultado 2016 Jun 20]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de agosto de 2106

Aprobado 23 de septiembre de 2016

Contacto para la correspondencia: *Dr. Miguel Ángel. Serra Valdés*. E-mail: maserra@infomed.sld.cu
Hospital General Docente Enrique Cabrera. Calzada de Aldabó y Calle E. Alta Habana. La Habana, Cuba.