

Revista Cubana de Reumatología

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 21, Número 1 Suplemento 1; 2019 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ESTUDIO DE CASOS

Enfermedad linfoproliferativa asociada a artritis reumatoide: reporte de tres casos

Lymphoproliferative disease associated with rheumatoid arthritis: report of three cases

Karen Cecilia Valdés Díaz ^{1*}, Halbert Hernández-Negrín ², Agnerys López Sacerio ¹, Leonel Valdés Leiva ³, Ana Alicia Vila Toledo ¹, Mara Caridad Tejeda Ramón ¹

¹ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara, Cuba.

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Santa Clara, Cuba.

³ Policlínico Universitario Chiqui Gómez. Santa Clara, Cuba.

*Autor por correspondencia: Dra. Karen Cecilia Valdés Díaz. karenvd@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las investigaciones en la última década han demostrado que el riesgo de desarrollar linfoma en pacientes con artritis reumatoide es el doble que el riesgo de la población general. Sin embargo, no se cuenta con datos de la magnitud de este problema en Cuba. Se presentan los casos de tres pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva tratadas con metotrexate, que durante su evolución desarrollaron linfoma no Hodgkin. Las pacientes recibieron quimioterapia de primera línea y alcanzaron remisión total con supervivencia de tres años hasta el momento. El diagnóstico de las enfermedades

linfoproliferativas en pacientes con artritis reumatoide es un desafío; por lo que es necesario un elevado índice de sospecha que, en ausencia de marcadores fiables de linfomagénesis, permita el manejo oportuno de estos pacientes.

Palabras clave: artritis reumatoide; metotrexate; linfoma no Hodgkin.

ABSTRACT

Research in the last decade has shown that the risk of developing lymphoma in patients with rheumatoid arthritis is twice the risk of the general population. However, there is not data on the magnitude of this problem in Cuba. We present the cases of three patients with a diagnosis of seropositive rheumatoid arthritis treated with methotrexate who during their evolution developed non-Hodgkin's lymphoma. The patients received first-line chemotherapy and they achieved total remission with three-year survival so far. The diagnosis of lymphoproliferative diseases in patients with rheumatoid arthritis is a challenge; therefore, a high index of suspicion is necessary that, in the absence of reliable markers of lymphomagenesis, allows the timely management of these patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; non-Hodgkin lymphoma.

Recibido: 25/05/2019

Aprobado: 21/06/2019

INTRODUCCIÓN

La relación entre enfermedades autoinmunes y linfoma ha sido validada por múltiples estudios de base poblacional. En particular, las investigaciones que han evaluado pacientes con artritis reumatoide han arrojado evidencia contundente de que su riesgo de desarrollar linfoma es, como mínimo, el doble del riesgo de la población general.⁽¹⁻⁵⁾

La literatura nacional referente al tema es escasa y se basa en reportes aislados de casos clínicos; por tal motivo no se cuenta con datos que reflejen la magnitud de este problema en nuestro medio.^(6,7) En el presente artículo presentamos tres pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide tratadas con metotrexate que durante su evolución desarrollaron linfoma no Hodgkin.

CASO CLÍNICO

Se trata de tres pacientes del sexo femenino y color de piel blanca y cuyas características generales se presentan en la tabla 1. Las pacientes fueron diagnosticadas de artritis reumatoide seropositiva por su reumatólogo de cabecera y mantenían tratamiento con metotrexate.

Luego del diagnóstico de linfoma no Hodgkin en estado avanzado de la enfermedad sin presencia de masa Bulky, se realizó reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para virus de Epstein Barr que resultó negativo. Las pacientes recibieron tratamiento de primera línea establecido según variedad histológica e inmunofenotipo, obteniendo todas remisiones completas para una supervivencia global de tres años en el momento de la elaboración de este reporte.

Tabla 1. Características de los tres pacientes con artritis reumatoide y linfoma no Hodgkin.

Paciente	1	2	3
Edad (años)	56	43	48
Tiempo de evolución de la artritis reumatoide	5 años	8 años	6 años
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de artritis reumatoide y el linfoma	2 años	4 años	3 años
Duración del tratamiento con metotrexate	2 años	3 años	3 años
Dosis acumulada de metotrexate (mg)	1325	3260	3020
Síntomas B	Pérdida de peso	Pérdida de peso Fiebre	Sudoración nocturna
Histología	Linfoma difuso de células grandes B	Linfoma del Manto	Linfoma difuso de células grandes B
Estadio al debut según Ann Arbor	IV(médula ósea)	IV(médula ósea)	III _s (esplénico)
Índice Pronóstico Internacional	II (intermedio bajo)	II (intermedio bajo)	II (intermedio alto)
Tratamiento de primera línea para el linfoma	CHOP-21*	HYPER-CVAD**	CHOP-21*

*ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona.

**Altas dosis de metotrexate, ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, dexametasona.

DISCUSIÓN

La patogenia del linfoma en las enfermedades autoinmunes ha sido ampliamente estudiada en la última década; sin embargo los mecanismos biológicos exactos responsables de este proceso todavía son poco comprendidos.⁽¹⁾

Datos de estudios recientes sugieren que el riesgo incrementado de linfoma pudiera estar restringido a uno o dos tipos específicos de linfomas y a individuos con determinantes particulares de su enfermedad autoinmune. Tal es el caso de la relación establecida entre la severidad de la enfermedad en la artritis reumatoide y el desarrollo de linfoma difuso de células grandes B.⁽²⁻⁵⁾ El conocimiento de este tipo de asociaciones pudiera contribuir a un mejor entendimiento de los mecanismos implicados en la linfomagénesis.^(1,2)

En esta serie, los pacientes presentaron factor reumatoideo positivo, dos de ellos fueron diagnosticados con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B y uno con linfoma no Hodgkin de células del manto. Estudios recientes señalan que la incidencia de este último subtipo de linfoma

también está aumentada en pacientes con artritis reumatoide con respecto a la población general y que la positividad del factor reumatoide confiere un riesgo incrementado de linfoma.^(3,4)

Si bien no ha sido probado que ningún mecanismo de manera independiente sea el responsable de la asociación entre linfoma y artritis reumatoide; la mayoría de los hallazgos sugiere que la estimulación inmune, desencadenada por la inflamación crónica severa en la artritis reumatoide puede ser una pieza clave en el desarrollo de linfoma.^(2,3) Otra teoría sugiere que la inmunosupresión secundaria al tratamiento puede incrementar el riesgo de linfoma.⁽⁵⁾ En este sentido, persiste el enigma sobre si el metotrexate induce la linfomagénesis ya que está documentada la regresión del tumor una vez cesado el uso del metotrexate en la mitad de los pacientes.^(1,2)

El desarrollo de linfomas posterior al inicio de la terapia con metotrexate, según reportes internacionales, puede variar entre varias semanas y varios años. Algunos autores informan que una duración media del tratamiento con metotrexate de 56 meses, con una mediana de dosis acumulada de 864 mg se asoció a la aparición de linfoma en pacientes con artritis reumatoide.⁽⁶⁻¹⁰⁾ En los casos que presentamos el tratamiento con metotrexate se recibió durante un período de tiempo que osciló entre 2 y 3 años, con una media de dosis acumulada de 2535 mg.

Todavía persisten aspectos tributarios de más investigación en este campo: no queda claro si el curso clínico de los linfomas que complican a pacientes con artritis reumatoide difiere de aquellos que se presentan en la población general.⁽¹⁾ Por otra parte, es tarea pendiente identificar "desencadenantes" o factores de riesgo de linfomas malignos en esta población que ayuden a definir algoritmos que permitan reconocer a pacientes artritis reumatoide con alta probabilidad de linfomagénesis desde una etapa temprana.^(1,2)

El diagnóstico de las enfermedades linfoproliferativas en pacientes con artritis reumatoide es un desafío ya que las manifestaciones clínicas pueden ser solapadas y frecuentemente atribuidas a la propia enfermedad o a su tratamiento. Por tal motivo es necesario un elevado índice de sospecha que, en ausencia de marcadores fiables de linfomagénesis, permita el manejo oportuno de estos pacientes. A tal fin pretende contribuir este reporte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yadlapati S, Efthimiou P. Autoimmune/Inflammatory arthritis associated lymphomas: who is at risk? *Biomed Res Inter.* 2016;2016: 8631061.
2. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol.* 2018:1-7.
3. Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, Sundstrom C, Smedby KE, Askling J. Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: Is the risk still increased? *Mod Rheumatol.* 2017;69(4):700-8.
4. Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2016;146(1314).
5. Hwajeong L. The risk of malignancy in korean patients with rheumatoid arthritis. *Yonsei Med J.* 2019;60(2):223-9.
6. Serra Valdés MA, Landrian Davis I A, Ramos Rivero I AI, Reyes Prolong Y, Aranguren Barreto O, Herrera Calderón Y. Lupus eritematoso sistémico y linfoma no Hodgkin de células T. Presentación de caso y revisión de la literatura. *Rev Cub Reumatol.* 2016;18(1):1-9.
7. Luna Conde CM, Figueredo Peguero YE, Wilford De León M, Reyes Llerena AG, Hernández Martínez A, Alfonso Sabatier C. Linfomas asociados a enfermedades reumatológicas. *Invest Medicoquir.* 2014;6(1):98-106.

8. Saburi M, Ogata M, Yoshida N, Nashimoto Y, Moroga Y, Takano K, et al. Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder, hodgkin type, following epstein-barr viral hepatitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Internal Medicine*. 2018;57:1145-9.
 9. Katsuyama T, Sada KE, Yan M, Seggar S, Hiramatsu S. Prognostic factors of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis and plausible application of biological agents *Mod Rheumatol*. 2017;17(5):101-9.
 10. Mejía Freire S, Molina Calderón A, Duque Proaño G, Arias Maldonado F. Características clínicas, demográficas e histopatológicas de pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin. *Rev Med HJCA*. 2015;3(7).
-

Conflicto de interés:

Los autores refieren no tener conflicto de interés.