

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Sociedad Argentina
de Reumatología

casos clínicos

PET-CT: Signos radiológicos en el Síndrome Sarcoidosis-Linfoma. Reporte de un caso y revisión**Brunela Ronchi, Gustavo Peña, Muriel Henriquez**

Fundación Escuela de Medicina Nuclear-FUESMEN (Mendoza, Argentina)

RESUMEN

Palabras clave:

Sarcoidosis; sarcoidosis-*linfoma*;
PET-CT

El síndrome sarcoidosis-*linfoma* es una entidad clínica a la cual se puede llegar de distintas formas a su diagnóstico. Algunas de las mismas suelen ser atípicas. Para estos casos complejos, la tomografía por emisión de positrones (PET) combinado con un escáner de tomografía computarizada de rayos X (CT), (PET-CT) es definitivo para llegar posteriormente a la biopsia. Se presenta un caso clínico de nuestro grupo que da lugar a la revisión/puesta al día correspondiente.

ABSTRACT

Key words:

Myelodysplastic syndromes; relapsing polychondritis; paraneoplastic syndromes

Sarcoidosis-lymphoma syndrome is a clinical entity that can be diagnosed in different ways. Some of them are atypical. For these complex cases, positron emission tomography (PET) combined with an X-ray computed tomography (CT) scanner (PET-CT) is definitive for subsequent biopsy. A clinical case of our group is presented, which leads to the corresponding revision / update.

Correspondencia:

Fundación Escuela de Medicina Nuclear-FUESMEN

Garibaldi 405 - (M5500CJI) Mendoza
naclaurisca@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 04/04/2020

Fecha de trabajo aceptado: 05/05/2020

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino que fue diagnosticado mediante anatomía patológica con *Linfoma difuso de células grandes B*. Realizó 6 ciclos de quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), se realizó un PET-CT posterior al tratamiento, que informó ausencia de captación patológica del radiotrazador.

Pasados 2 años de la finalización del tratamiento comen-

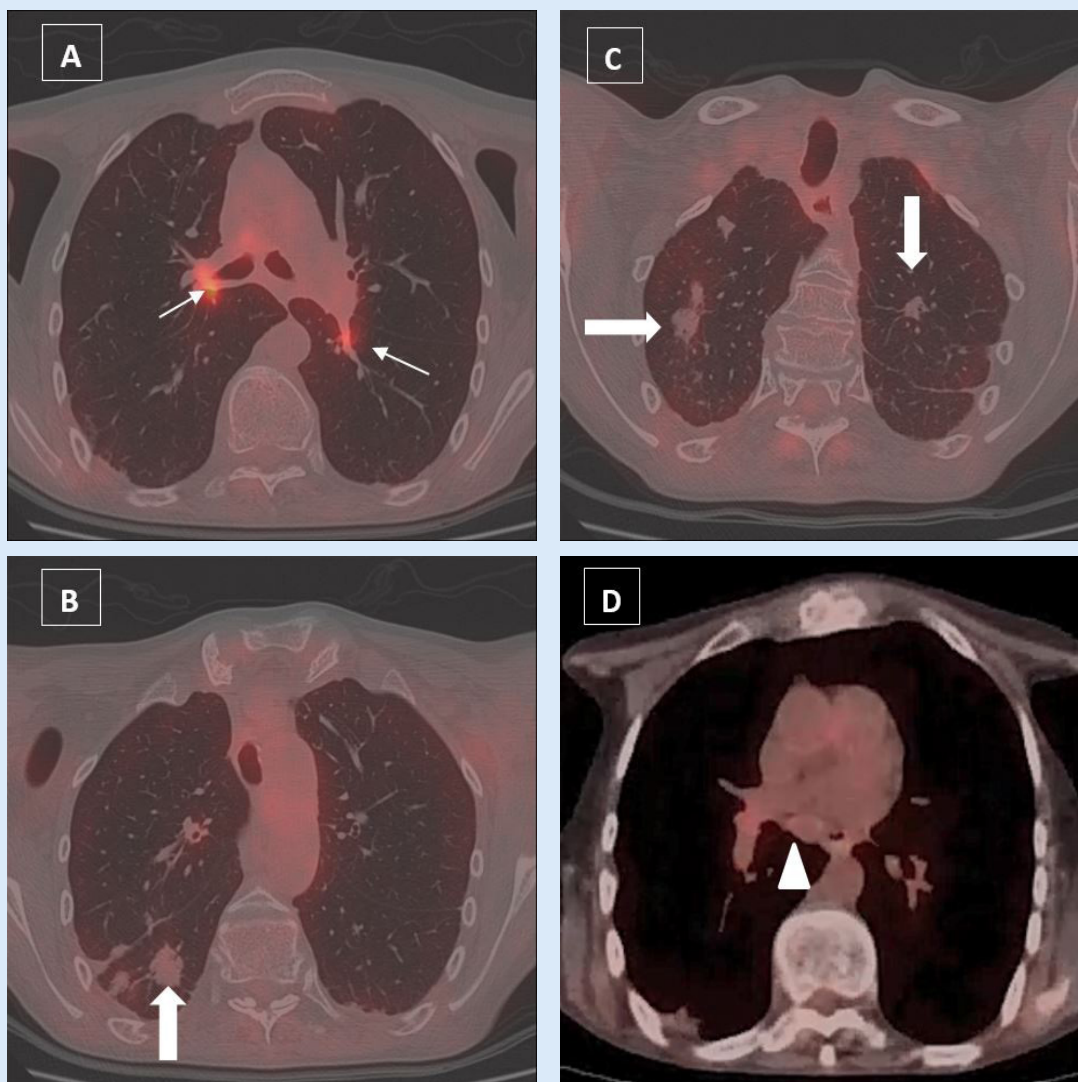
zó con tos y disnea. Al examen físico no presentó datos de relevancia clínica. Los análisis clínicos, como recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación, se encontraban dentro de límites normales, lo que permitió descartar proceso infeccioso en primera instancia; sin embargo el valor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encontraba elevado lo que permitió plantear un segundo diagnóstico diferencial. Dado su antecedente reciente LN_H, se realizó estudio PET-CT (**Figura 1**), donde se observaron ganglios hipermetabólicos en medias-

tino, los cuales se encontraban parcialmente calcificados, a nivel paratraqueal inferior derecho (nivel IV), en ambas regiones hiliares (nivel X), interlobares (nivel XI) y a nivel subcarinal (nivel VII). El ganglio visualizado en el nivel VII presentó calcificación periférica en relación con el signo de "cáscara de huevo", hallazgo habitual en los procesos granulomatosos crónicos. A nivel pulmonar, se observaron múltiples imágenes nodulares de bordes irregulares de diversos tamaños y sin captación patológica del radiotrazador. Además, se identifica inversión en la captación hepato-esplénica, probablemente por hiperplasia del sistema retículo-

otelial, sin poder descartar categóricamente si se tratase de un proceso linfoproliferativo o de origen infeccioso.

Ante la sospecha de LNH recidivante, pero trazando otras alternativas diagnósticas por los hallazgos imagenológicos antes descritos, se realizó biopsia de ganglios mediastínicos que fueron compatibles con proceso granulomatoso no caseificante. En este momento, se planteó si el paciente presentó las dos enfermedades de manera sincrónica, dados sus orígenes inmunológicos. Finalmente, se decidió comenzar tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona con buena respuesta y posterior descenso paulatino.

Figura 1. Paciente con síndrome sarcoidosis-linfoma. Cortes axiales de PET-CT



A: ganglios hipermetabólicos en mediastino (flechas finas)
B y C: múltiples imágenes nodulares de bordes irregulares y sin captación patológica del radiotrazador (flechas gruesas)
D: ganglio con calcificación periférica en relación con signo de la cáscara de huevo (punta de flecha)

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes. Se diagnostica por criterios clínicos, anatomía patológica y hallazgos imagenológicos, tras descartarse la existencia de una enfermedad linfoproliferativa mediante el estudio anatomopatológico de una adenopatía, definiendo sus características morfológicas con ayuda de las técnicas inmunofenotípicas con inmunoperoxidasa como CD20, CD3, bcl2, CD5, entre otras.¹

El síndrome sarcoidosis-linfoma es una entidad rara, poco frecuente, descrita por primera vez por Brincker² en 1986 que demostró la aparición y asociación entre sarcoidosis y linfoma. En los pacientes con sarcoidosis pulmonar la frecuencia del linfoma era significativamente mayor que en la población general, siendo el linfoma Hodgkin (LH) la más frecuente seguida del LNH y otras neoplasias hematológicas. Si bien, no existen muchos datos de la frecuencia de este síndrome en la literatura, London³ et. al. describen reacciones sarcoideas en un 13.8% de los pacientes con LH y un 7.3 % en los pacientes con LNH.

Asimismo, Brincker² concluyó que normalmente la sarcoidosis precede al proceso linfoproliferativo con un intervalo de tiempo corto, en torno a los 24 meses. Aún menos frecuente es la relación inversa, que se presentó en nuestro paciente, pero también descrita por Brincker de sarcoidosis posterior a linfoma.

Este síndrome tiene afectación pulmonar en un 75% y si bien la etiología no está totalmente dilucidada, se proponen algunas teorías sobre la base de un individuo genéticamente predispuesto (ejemplo alelo HLA-DRB1):

- i) Infecciosa: un agente infeccioso común (Herpes virus, HIV, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Chlamydia psittaci, virus de Epstein Barr) como desencadenante de los procesos inflamatorios;
- ii) Secundario a tratamiento oncológico instaurado: Sólo existen reportes de enfermedad granulomatosa inducida por interferón α y factor de necrosis tumoral α ;
- iii) Respuesta inmune excesiva: con formación de granulomas como respuesta a reacciones de hipersensibilidad contra antígenos tumorales que condiciona un aumento del número de células T-helper.

El análisis descripto por Brincker² de 17 pacientes con coexistencia de sarcoidosis y un proceso linfoproliferativo maligno, indicaron que la asociación entre ambas entidades no es fortuita. El síndrome sarcoidosis-linfoma muestra un riesgo 5.5 veces mayor de aparición en pacientes con sarcoidosis anterior o subyacente, posiblemente consecuente a los fenómenos inmunológicos compatibles a ambos procesos. En otro estudio publicado por Brincker⁴ se detalla un aumento de 11 veces mayor de ocurrencia de un linfoma y 3 veces mayor en caso de cáncer de pulmón. Este aumento en el acontecimiento de tumores en relación con la sarcoidosis tendría origen en las deficiencias inmunológicas en este tipo de pacientes.

Diagnóstico por imágenes

La 18 F-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) es el radiotrazador utilizado en PET, que se acumula en los tejidos metabólicamente activos tanto fisiológicamente como patológicamente. En nuestro caso, el radiotrazador se depositó en sitios de inflamación activa, teniendo en cuenta que no es específico para ellos. Este acúmulo se produce por activación de granulocitos y macrófagos con incremento de los transportadores de glucosa.

El PET5 se ha posicionado como el mejor método de imagen en el campo de estudio del linfoma ya que permite detectar enfermedad oculta no visible en técnicas de imágenes convencionales y adquirir un cartograma morfológico-funcional⁶ completo de la localización de la actividad inflamatoria para seguir un tratamiento acorde en pacientes particularmente con formas atípicas, complejas o multisistémicas. También es útil en la evaluación del compromiso cardíaco, del sistema nervioso central y musculoesquelético.

Tatsumi⁷, et al, muestran que la modalidad combinada de PET/CT presenta una marcada superioridad en la detección de imágenes, en el estadiaje y por lo tanto tratamiento en pacientes con linfoma.

Como se describió anteriormente, la sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que puede afectar casi cualquier parte del cuerpo humano. Los pulmones y los ganglios intratorácicos suelen ser los sitios clásicos de presentación. En cuanto a las presentaciones imagenológicas⁸ son altamente variables y en ellas influye el sitio de afectación, el grado de inflamación y si el paciente presentó o no tratamiento previo.

Los patrones de captación no son específicos, sin embargo, la combinación de hallazgos imagenológicos junto con hallazgos clínicos y analíticos ayudan a plantear el diagnóstico hasta tener la certeza histológica.

Es importante conocer las indicaciones del PET-CT.⁹ (Cuadro 1)

A continuación, describiremos los hallazgos en PET/CT⁸ que podemos encontrar:

- A nivel pulmonar, adenopatías hipermetabólicas bilaterales mediastinales e hiliares y enfermedad parenquimatosa hipermetabólica en los segmentos superiores.

Tabla 1. Indicaciones⁹ de PET-CT para el diagnóstico de Sarcoidosis

1. Presentación clínica o radiológica atípica.
2. Evidencia de enfermedad irreversible en imágenes iniciales.
3. Complicaciones de la enfermedad.
4. Alta sospecha clínica con imágenes (radiografía o tomografía) negativas.
5. Identificación de posibles focos metabólicos para toma de muestra, con biopsia transbronquial negativa.
6. Evaluación de enfermedad activa a nivel pulmonar, cardíaco o extratorácica.

- En corazón, se observa perfusión disminuida con aumento de la captación de FDG en miocardio. También es útil para evaluar este órgano en casos donde la resonancia magnética nuclear está contraindicada.

- En piel, nódulos subcutáneos hipermetabólicos y engrosamiento cutáneo hipermetabólico.

- A nivel ocular, hipermetabolismo en glándula lacrimal, nervio óptico, masas orbital o masas peri orbitarias.

- En cerebro, hipercaptación del parénquima cerebral. Hipercaptación del miocardio con disminución de la perfusión.

- Adenopatías hipermetabólicas a nivel gastrointestinal.

- También puede existir hipermetabolismo en articulaciones, huesos y algunos grupos musculares.

Dentro de los signos imagenológicos representativos de la sarcoidosis se encuentran:

- **Signo de la cáscara de huevo (Figura 2):** Adenopatías hiliares-mediastínicas extensas, que se pueden calcificar y se observan en el 95% de los casos presentados de sarcoidosis pulmonar, por lo que son altamente sugerentes del diagnóstico.

- **Signo de la galaxia¹⁰ (Figura 3):** Se observan imágenes nodulares confluyentes las cuales representan un conglomerado de granulomas en el intersticio pulmonar, que están concentradas desde el centro hacia la periferia. Histológicamente, representa múltiples granulomas intersticiales que conforman un nódulo dominante. Actualmente se considera

poco específico como elemento único, ya que están descritas en la literatura otras enfermedades granulomatosas que lo presentan, especialmente la tuberculosis pulmonar. También se puede confundir imagenológicamente con cáncer pulmonar, silicosis, enfermedades del carbón y con fibrosis masiva progresiva.

También existen estudios en medicina nuclear que utilizan otros radiotrazadores, entre ellos, el Galio 67.¹¹ Esta técnica, es utilizada para el diagnóstico de sarcoidosis, aunque presenta mayor dosis de radiación, requiere mayor tiempo para realizar el estudio y un buen observador a la hora de la interpretación de las imágenes. En ella se describe un aumento de captación¹¹ típico en sitios de inflamación y/o infección. Dentro de este método podemos resaltar dos signos muy útiles a la hora de realizar el diagnóstico:

- **Signo de lambda (Figura 4):** presencia de hipercaptación en los ganglios parahiliares, intrahiliares, paratraqueales derechos o de la ácidos.

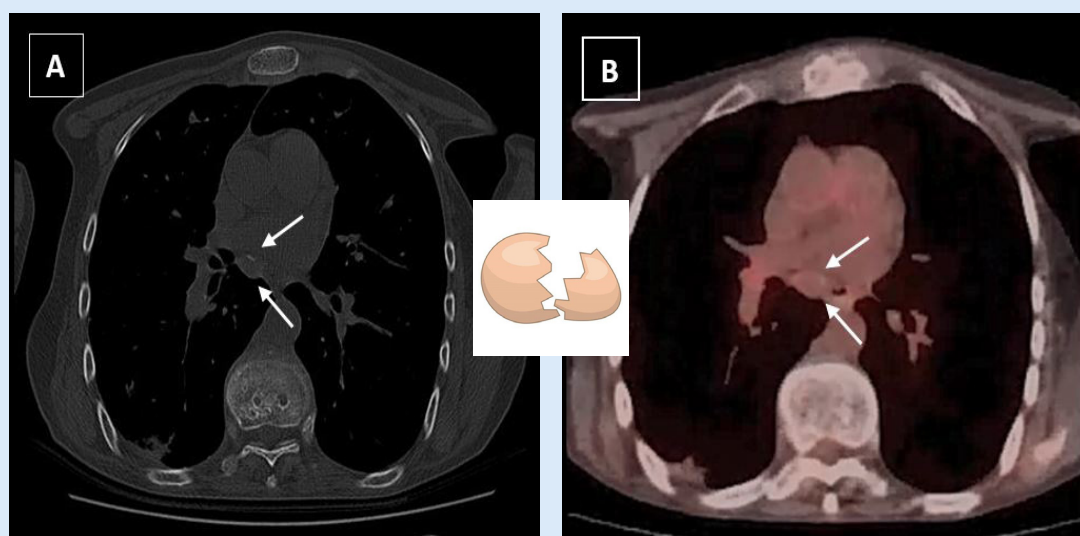
- **Tríada de Garland (Figura 4):** también conocido como el signo 1-2-3, consiste en la presencia de ganglios hiliares bilaterales, simétricos y ganglio paratraqueal derecho.

- **Signo del panda (Figura 5):** El patrón panda, se describe como la presencia de hipercaptación en las glándulas salivales y lagrimales de forma bilateral y simétrica.

Conclusión

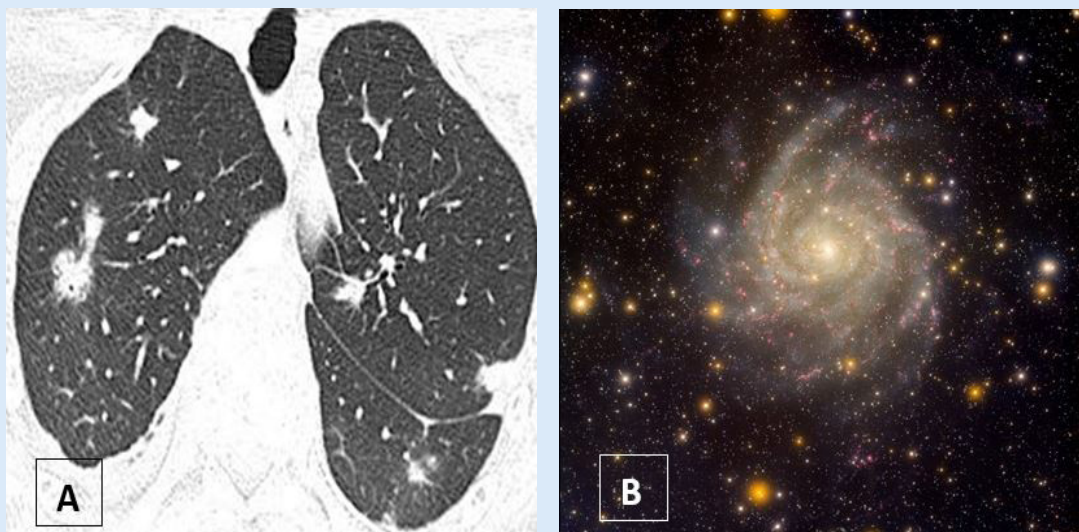
En este artículo resumimos los hallazgos radiológicos en PET-CT que nos permiten plantear el diagnóstico diferencial

Figura 2.



Cortes axiales de TC (A) y PET-CT (B) que muestran en mediastino una imagen lineal ovoidea, hiperdensa, hallazgo compatible con el signo de la "cáscara de huevo" observado en nuestro paciente (flechas blancas)

Figura 3.



A: Corte axial de TC que demuestra el signo de la galaxia, también observado en nuestro paciente
 B: Imagen de galaxia representativa

Figura 4.

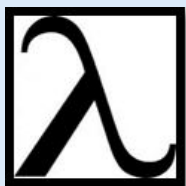


Imagen PET con reconstrucción de máxima intensidad de proyección 3D (MIP). Observamos en nuestro paciente el signo de lambda y la triada de Garland

Figura 5.

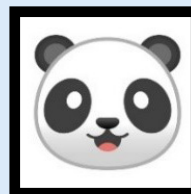
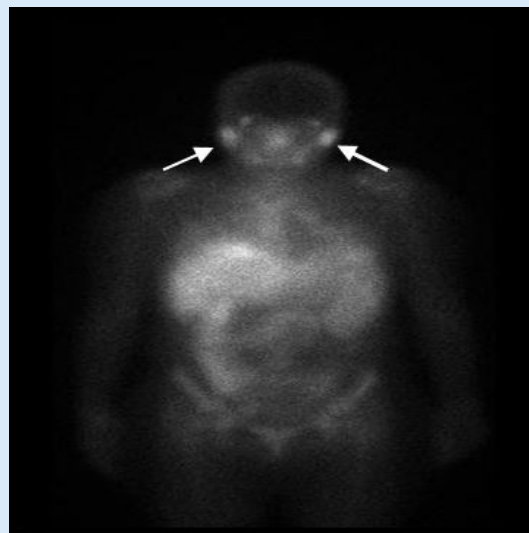


Imagen planar de la biodistribución del Ga 67 también efectuada en nuestro paciente. Se indica el signo del panda (flechas blancas)

para poder brindar al paciente el tratamiento apropiado en el Síndrome Sarcoidosis Linfoma.

En los pacientes que han presentado un proceso linfoproliferativo, debemos proponer siempre como alternativa diagnóstica el síndrome sarcoidosis-linfoma, el cual puede coexistir en algunos casos o manifestarse de forma inusual, ya sea presentándose previa o posteriormente a la enfermedad linfoproliferativa como en el caso de nuestro paciente.

Dadas las similitudes clínicas e imagenológicas y los hallazgos de laboratorio inespecíficos que se presentan, no debemos dejar de tener en cuenta que el diagnóstico final es mediante anatomía patológica. Por lo que la sospecha clínica es fundamental, motivo por el cual ponemos en énfasis las indicaciones del estudio PET-CT el cual permite orientar un adecuado diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dunphy CH, Panella MJ, Grosso LE. Low-grade B-cell lymphoma and concomitant extensive sarcoid like granulomas- Arch Pathol Lab Med. 2000; 124:152-6.
 2. Brincker H-The sarcoidosis-lymphoma syndrome-Br J Cancer.1986
 3. Jonathan London- Sarcoidosis Occurring After Lymphoma. Report of 14 Patients and Review of the Literature- Medicine- Volume 93, Number 21, November 2014.
 4. Brincker H, Wilbek E.- The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. - Br J Cancer. 1974; 29:247-251
 5. Anjali Shetty, MD1- Sarcoidosis mimicking lymphoma on FDG-PET imaging- Radiol Case Rep. 2011; 6(2): 409. Published online 2015 Nov 6
 6. Braun JJ1, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A- 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases.- Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Aug;35(8):1537-43
 7. Mitsuaki Tatsumi, Christian Cohade, Yuji Nakamoto et al- Direct Comparison of FDG PET and CT Findings in Patients with Lymphoma: Initial Experience- Dec 1 2005- RSNA.
 8. Gensuke Akaike-PET/CT in the Diagnosis and Work up of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations-Aug 17 2018- RSNA
 9. Carey Guidry, MD, R. Gaines Fricke, MD, Roopa Ram, MD, Tarun Pandey, MD, FRCR, Kedar Jambhekar, MD- Imaging of Sarcoidosis, A Contemporary Review- Radiol Clin N Am 2016
 10. Araya R, Pérez G, Castro D, Sánchez F, Díaz JC, Agar V. - Signos Radiológicos: El Signo de la Galaxia. -Rev Chil Radiol 2014; 20(3): 113-115.
 11. Hima B. Prabhakar, et al - Imaging Features of Sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT- American Journal of Roentgenology. 2008;190: S1-S6. 10.2214/AJR.07.7001
-