

Síndrome de Löfgren: presentación inusual de sarcoidosis

Löfgren syndrome: an unusual presentation of sarcoidosis

JUAN MONTES FARAH, MD¹ DIANA BORRÉ NARANJO, MD² TOMÁS RODRÍGUEZ YÁNEZ, MD³

Resumen

La sarcoidosis se considera una enfermedad huérfana, con una prevalencia a nivel mundial de 12,5 casos por cada 100 000 personas (1). Su incidencia varía ampliamente en el mundo: en los Estados Unidos y Europa oscila entre 10 y 40 casos por cada 100 000 personas, en contraste con Japón, en donde se registra 1 caso por cada 100 000 personas (0,73 casos por 100 000 varones y 1,28 casos por 100 000 mujeres) (2). En Colombia no contamos con estudios epidemiológicos al respecto; nuestra información local se limita a informes y series de casos (3, 4). En cuanto a las múltiples presentaciones de esta enfermedad, encontramos las artropatías, que pueden ser agudas o crónicas, siendo el prototipo de la artropatía aguda el síndrome de *Löfgren* (SL), manifestación inicial de la enfermedad en el 10 % de los casos en Estados Unidos y hasta del 50 % de los casos en España. A continuación, presentamos 1 caso de sarcoidosis que debuta con SL, en la ESE Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia. La sarcoidosis es una enfermedad con múltiples presentaciones clínicas y requiere de alta sospecha para aproximarse al diagnóstico, sobre todo en presentaciones clínicas de baja frecuencia.

Palabras claves: sarcoidosis, artropatía aguda, síndrome de Löfgren.

Abstract

Sarcoidosis is considered an orphan disease, with a worldwide prevalence of 12.5 cases per 100,000 people (1). Its incidence varies widely in the world: in the United States (EU) and Europe ranges from 10 to 40 cases per 100,000 people, in contrast to Japan with one case per 100,000 people (0.73 cases per 100,000 men and 1.28 cases per 100,000 women) (2). In Colombia we do not have epidemiological studies on this, our local information is limited to reports and case series (3, 4). Among the multiple presentations of this disease, we can find arthropathies, which can be acute or chronic, being the prototype of acute arthropathy the Löfgren Syndrome (SL), and initial manifestation of the disease in 10% of cases in the United States and up to 50% in Spain. Next, we present a case of Sarcoidosis debuting with SL, at the ESE University Hospital of the Caribbean, Cartagena, Colombia. Sarcoidosis is a disease with multiple clinical presentations; it requires high suspicion to approach the diagnosis especially in low frequency clinical presentations.

Key words: Sarcoidosis, Acute arthropathy, Löfgren syndrome.

¹Médico Neumólogo e Intensivista. Docente de la Universidad de Cartagena. Servicio de Medicina Interna del ESE-Hospital Universitario de Cartagena, Cartagena, Colombia.

²Médico Internista. *Fellow* de Cuidado Crítico de la Universidad de Cartagena. Servicio de Medicina Interna del ESE-Hospital Universitario de Cartagena, Cartagena, Colombia.

³Médico Residente de Medicina Interna de la Universidad de Cartagena. Servicio de Medicina Interna del ESE-Hospital Universitario de Cartagena, Cartagena, Colombia.

Autor de correspondencia

Juan Montes Farah. Correo electrónico: juanmontesfarah@gmail.com

Recibido: 24/02/18. **Aceptado:** 05/05/18.

Introducción

La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso multisistémico de causa desconocida, cuyo diagnóstico requiere como hallazgo histológico la formación de granulomas de células epiteloideas no caseificantes (5, 6). Hace parte de las enfermedades raras, con una prevalencia de 12,5 casos por cada 100 000 personas (1).

Afecta predominantemente los pulmones (90 %), pero puede involucrar cualquier órgano y debutar con manifestaciones extrapulmonares (5). El *síndrome de Löfgren* (SL), descrito por primera vez en 1941 por el médico sueco Sven Löfgren, quien relacionó las lesiones de eritema nodoso y adenopatías hiliares. Es la manifestación articular de presentación aguda caracterizada por la triada de eritema nodoso, linfadenopatías hiliares bilaterales y artritis, que característicamente comprometen los tobillos, con excelente pronóstico y remisión espontánea, en la mayoría de los casos (7).

El SL es un subgrupo fenotípico de sarcoidosis para el que se ha propuesto la predisposición genética como determinante. El alelo HLA - DRB1*0301 está fuertemente asociado con el desarrollo de SL y un mejor pronóstico (8). Los datos epidemiológicos a nivel mundial tienen una amplia variación geográfica, étnica, climática, entre otros. Por el contrario, en nuestro medio, los datos se limitan a reportes y series de casos aislados. En consecuencia, presentamos el caso de un paciente

que debuta con síndrome de Löfgren, en la ESE Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia.

Descripción del caso

Varón de 46 años sin antecedentes patológicos relevantes, cuadro clínico de 2 años de evolución de tos seca, con disnea según la escala mMRC (*modified Medical Research Council*, por su sigla en Inglés) de 1-2, quien consulta por cuadro clínico de 1 mes de evolución, caracterizado por artralgia y edema a nivel de tobillos y asociado con lesiones en piel de tipo nódulos eritematosos y doloroso en piernas y antebrazos, con fiebre (37,9 °C-38,5 °C) y pérdida de peso de 2 libras/semana en los últimos 15 días.

Examen neurológico sin datos positivos; ruidos cardíacos rítmicos, murmullo vesicular universal, abdomen blando, depresible, sin visceromegalias, región inguinal sin adenopatías, extremidades simétricas con edema grado II de miembros inferiores, hiperpigmentación a nivel del tercio distal de piernas, edema periarticular de tobillos y lesiones de tipo nódulos eritematosos dolorosos de diámetro variable (el menor de 0,5 x 0,5 cm y el mayor de 1 x 1 cm) y localizados en el tercio superior de las piernas hacia la cara lateral y de distribución simétrica; y nódulos de características similares a nivel de los antebrazos, lo que sugiere el diagnóstico de eritema nodoso (**Figura 1**).



Figura 1. Eritema nodoso en miembros inferiores.

Los estudios de laboratorio reportan un hemograma normal (leucocitos: 6900; neutrófilos: 75 %; linfocitos: 15,9 %; monocitos: 6 %; eosinófilos: 2 %; basófilos: 0,5 %; hemoglobina: 12,3 g/dL; VCM: 89 μm^3 ; HCM: 32,1 pg; CCMH: 32,1 g/dL; ADE: 10,2 %; recuento de plaquetas: 381 000), función renal normal (BUN: 8,08; creatinina: 0,75), descartan trastorno hidroelectrolítico y del metabolismo óseo mineral (sodio: 136,7; potasio: 3,92; cloro: 104,1; calcio sérico: 8,08; fosfatasa alcalina: 136; y PTH intacta: 20 pg/mL). Se solicita, además, prueba de tuberculina, con resultado negativo. Para descartar enfermedad del tejido conectivo, se solicita velocidad de sedimentación globular (VSG) (48 mm/hora), factor reumatoide (1,53 U/mL) y ácido úrico (3,67 mg/dL), con hallazgos normales.

La radiografía de tórax evidenció prominencias hiliares bilaterales sugestivas de linfadenopatías, ulteriormente confirmadas por tomografía computarizada (TC) de tórax con contraste (**Figuras 2 y 3**).

Se realiza biopsia ganglionar por mediastinoscopia, con informe anatomopatológico que reporta ganglio linfático alterado en su histoarquitectura, comprometido por un proceso inflamatorio crónico, caracterizado por la presencia de granulomas no caseificantes con células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y de reacción a cuerpo extraño, sin evidencia de corona de linfocitos; no se observa compromiso por lesión tumoral primaria o metástasis, con estudios de histoquímica que muestran la presencia de incontables granulomas

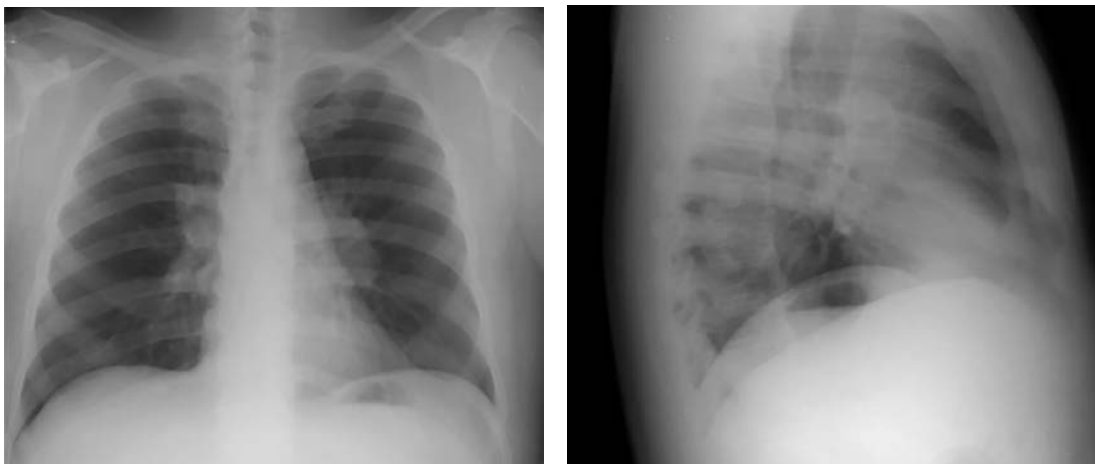


Figura 2. Radiografía de tórax AP y lateral: opacidades parahiliares bilaterales.

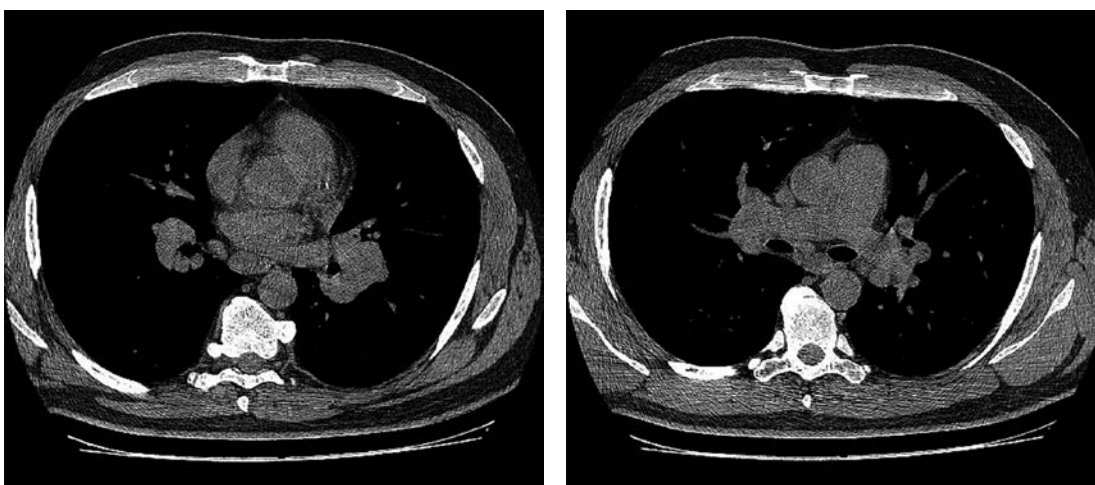


Figura 3. Tomografía de tórax de alta resolución: adenomegalias hiliares bilaterales.

constituidos por histiocitos epiteloideos sin necrosis, que favorecen un proceso granulomatoso crónico no necrotizante del tipo de sarcoidosis. Se descarta la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y hongos.

El paciente recibió manejo con deflazacort en dosis equivalente de prednisolona de 25 mg/día con mejoría clínica; se realizó descenso progresivo en dosis de esteroides. Sin embargo, continuó en tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides después de 2 años de evolución.

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad de distribución global, con una prevalencia estimada de 4,7 a 64 casos por cada 100 000 individuos. A nivel mundial, a noviembre de 2016 se describió una prevalencia promedio de 12,5 casos por cada 100 000 individuos (1), con una incidencia de 1 a 35,5 casos por cada 100 000 personas al año (8). Afecta a personas de todos los grupos raciales y étnicos. En el estudio ACCESS, que incluyó 736 pacientes, el 53,4 % correspondía a individuos de raza blanca, el 44,2 % a individuos afroamericanos y el 2,4 % era de otra raza (8, 9). En Colombia carecemos de estudios epidemiológicos al respecto, lo que limita nuestra información local a reportes y series de casos.

La mayor incidencia de sarcoidosis se encuentra en individuos entre los 25 y 45 años (70 %), aunque es rara en menores de 15 años o mayores de 70 años; sin embargo, puede ser bimodal, con un pico a los 25-29 años y otro a los 65-69 años. Nuestro paciente se encontraba en un punto intermedio de los picos de incidencia (8, 10). Se presenta con una proporción entre mujeres y varones de 1,20 a 1,75 (8), a diferencia del SL, que se presenta principalmente en mujeres con preferencia estacional durante los meses de primavera e invierno, y que corresponde hasta un 35 % de los casos de sarcoidosis (2).

La causa exacta de la sarcoidosis continúa siendo desconocida (5, 8, 10). La evidencia sugiere que resulta de una reacción granulomatosa exagerada después de la exposición a un antígeno no identificado en individuos genéticamente susceptibles, con influencia de factores ambientales o sin esta (8, 10). Se ha planteado que la predisposición genética determinaría el patrón

clínico inicial y pronóstico (11). Los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB1*1,101 y HLA-DPB1*0101 son considerados factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, mientras que, en pacientes estadounidenses afroamericanos, los alelos como el HLA-DQB1 confieren protección. El alelo HLA-DRB1*0301 está fuertemente asociado con el desarrollo de síndrome de Löfgren y un mejor pronóstico (8-11). En nuestro caso, los hallazgos clínicos, las imágenes y el informe anatomopatológico sugieren el diagnóstico de SL, aunque no fue posible realizar los estudios de inmunogenética y biología molecular.

Por otro lado, dada la naturaleza granulomatosa de esta entidad, se ha buscado en varios estudios su asociación inmunológica con enfermedades granulomatosas, especialmente tuberculosis (TB) (7). Información reciente sugiere que la sarcoidosis y la TB pueden potencialmente ser extremos opuestos de una misma enfermedad, que comparten características clínicas e inmunológicas; por tanto, se debe realizar un diagnóstico preciso para diferenciar estas dos entidades. En nuestro medio, dada la alta prevalencia de TB, su diferenciación se convierte en un reto diagnóstico (12, 13).

Las manifestaciones clínicas varían según las características demográficas, principalmente la edad, el sexo y la raza (5-8). En cuanto a las manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos la tos, el compromiso cutáneo y ocular, las linfadenopatías, la fatiga y el eritema nodoso (5). Las manifestaciones articulares de la sarcoidosis se presentan entre el 25 % y el 35 % de los casos, y deben distinguirse dos entidades en cuanto a su presentación: la aguda y la crónica; es decir, el síndrome de Löfgren y el reumatismo sarcoideo, respectivamente (14). En el SL, la lesión articular, en la mayoría de los casos, precede a la aparición del eritema nodoso (14).

Pese a que algún elemento de la triada puede estar ausente, con dos componentes de esta se establece el diagnóstico. En España, en estudios de serie de casos, se ha reportado como manifestación inicial del SL la combinación de inflamación articular y eritema nodoso (60 %), inflamación periarticular de tobillos (22,5 %) y eritema nodoso (17 %), mientras que las adenopatías

hiliares se presentan hasta en el 90 % de los pacientes con diagnóstico de SL. En algunos de los casos puede haber compromiso del parénquima pulmonar en forma de infiltrado reticulonodular, de predominio en campos pulmonares medios y superiores (estadio II) de sarcoidosis, que es raro en estadio III (7).

Las lesiones en piel pueden ser específicas e inespecíficas. Las primeras son lesiones inflamatorias granulomatosas y las segundas son lesiones inflamatorias que no muestran reacción granulomatosa cuando se realiza biopsia (8). El eritema nodoso es la lesión inespecífica más frecuentemente encontrada en sarcoidosis y es de tipo inflamatorio reactivo no granulomatoso. Se presenta en aproximadamente el 10 % y 20 % de los pacientes con sarcoidosis y, por lo general, tiene una duración de aproximadamente 3 semanas (8-10).

La presencia de las características típicas del síndrome de Löfgren tiene una especificidad diagnóstica del 95 % para sarcoidosis. Se ha considerado una entidad autolimitada, que generalmente resuelve dentro del primer año, con una duración promedio de 3 semanas a 3,7 meses (15, 16).

En Colombia tenemos informes de casos de SL que no está asociado con un subgrupo fenotípico o genético. El sujeto presentado continúa en tratamiento esteroideo después de 2 años, lo que se relaciona con reportes que sugieren que el SL no tiene siempre la evolución benigna descrita en los cuadros clásicos. Por tanto, a futuro sería deseable realizar una serie de casos entre grupos de pacientes que permita caracterizar este fenotipo de sarcoidosis desde la genética hasta la identificación del pronóstico.

Referencias

1. «Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos», Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras, Junio 2018, Número 1: Lista por orden alfabético de enfermedades o grupo de enfermedades http://www.orphanet/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf
2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *New Engl J Med*. 2007;357(21):2153-65.
3. Yépez R, Malagón C, Olmos C. Sarcoidosis en pediatría: reporte de 7 casos. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20(2):102-3.
4. Severiche-Hernández D, Severiche-Bueno DF, Rey D. Síndrome de Löfgren: Una variante clínica de la sarcoidosis caracterizada por eritema nodoso, artritis y adenomegalias mediastinales. *Acta Med Colomb*. 2015;40(4) 345-8.
5. Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin N Am*. 2011;95(6):1223-34.
6. Valeyre D, Bernaudin JF, Jeny F, Duchemann B, Freynet O, Planés C, et al. Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36(4):631-41.
7. Bonilla MG, Franco KN, Peña RC. Sarcoidosis. En: Liga Panamericana de Reumatología (PANLAR). *Enfermedades inflamatorias reumatológicas*. 1.ª edición. Panamá: Editorial Producciones Científicas Ltda.; 2016. p. 723-37.
8. Byun CW, Yang SN, Yoon JS, Kim SH. Lofgren's Syndrome-Acute Onset Sarcoidosis and Polyarthralgia: A Case Report. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(2):295-9.
9. Carrillo-Perez DL, Apodaca-Chávez EI, Carrillo-Maravilla E, Mejía-Ávila M, Hernández-Oropeza JL, Reyes E, et al. Sarcoidosis: a single hospital-based study in a 24-year period. *Rev Invest Clin*. 2015;67(1):33-8.
10. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P, Müller-Quemeim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383(9923):1155-67.
11. Le Bras E, Ehrenstein B, Fleck M, Hartung W. Evaluation of ankle swelling due to Lofgren's syndrome: a pilot study using B-mode and power Doppler ultrasonography. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):318-22.
12. Agrawal R, Kee AR, Ang L, Tun Hang Y, Gupta V, Kon OM, et al. Tuberculosis or sarcoidosis: Opposite ends of the same disease spectrum? *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;98 21-6.
13. Mortaz E, Adcock IM, Barnes PJ. Sarcoidosis: Role of non-tuberculosis mycobacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Mycobacteriol*. 2014;3(4):225-9.
14. Maña J. Consideraciones sobre el síndrome de Löfgren. *Med Clin*. 2014;143(4):163-5.
15. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):383-7.
16. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011;305(4):391-9.