

Hiperplasia folicular linfoide difusa como diagnóstico histopatológico tras hallazgo radiológico de neumopatía intersticial asociada a un caso síndrome de Sjögren

Diffuse lymphoid follicular hyperplasia as a histopathological diagnosis following radiological findings of interstitial pneumopathy associated with a case of Sjögren's syndrome

José Fernando Polo Nieto¹, Juan Pablo Castañeda-González²

Resumen

Las enfermedades reumatológicas abarcan procesos autoinmunes con diversas manifestaciones, incluyendo la enfermedad pulmonar. El síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por una infiltración linfocítica principalmente en glándulas exocrinas, siendo la enfermedad pulmonar intersticial su complicación más frecuente y seria. El abordaje integral de estos pacientes debe incluir una valoración radiológica que permita establecer sospechas diagnósticas bajo el contexto de una entidad autoinmune. Según los hallazgos radiológicos, se debe proceder con un estudio histopatológico que permita establecer un diagnóstico certero y, definir así, un adecuado tratamiento. Presentamos el caso de una mujer con antecedente de SS quien desarrolla exacerbación de síntomas respiratorios y tras el estudio radiológico e histopatológico de las lesiones pulmonares documentadas, se establece un diagnóstico de hiperplasia folicular linfoide difusa.

Palabras clave: síndrome de Sjögren; enfermedad pulmonar intersticial; autoinmunidad; hiperplasia folicular.

Abstract

Rheumatologic diseases encompass autoimmune processes with diverse manifestations, including pulmonary disease. Sjögren's syndrome (SS) is characterized by lymphocytic infiltration mainly in exocrine glands, with interstitial lung disease being its most frequent and serious complication. The comprehensive approach to these patients should

¹ Servicio de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

² Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS. Hospital de San José, Bogotá, Colombia. ORCID: 0000-0001-5400-9068

Autor de correspondencia

Juan Pablo Castañeda-González
Correo electrónico:

jpcastaneda@fucsalud.edu.co

include radiological assessment to establish diagnostic suspicions in the context of an autoimmune entity. Based on radiological findings, a histopathological study should be undertaken to make an accurate diagnosis and thus initiate appropriate treatment. We present the case of a woman with a history of SS who develops exacerbation of respiratory symptoms, and after radiological and histopathological study of documented lung lesions, a diagnosis of Diffuse Lymphoid Follicular Hyperplasia is established.

Keywords: Sjogren's syndrome; interstitial lung disease; autoimmunity; follicular hyperplasia

Introducción

Las enfermedades reumatológicas constituyen un amplio espectro de procesos autoinmunes con diversas manifestaciones sistémicas incluyendo la enfermedad pulmonar; muchas de ellas poseen patrones radiológicos e histopatológicos variados (1,2). El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas salivares y lacrimales (3). La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es la complicación extraglandular más frecuente y grave del SS, y su hallazgo representa un impacto relevante en el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad (4). Existen diversos patrones radiológicos e histopatológicos descritos en la afectación pulmonar de pacientes con SS, sin embargo, este es el primer reporte que documenta la hiperplasia folicular linfoide difusa (HFLD) como hallazgo histopatológico en una mujer con diagnóstico de SS, cuya tomografía computarizada (CT) reveló enfermedad intersticial en el pulmón.

Reporte de caso

Mujer de 55 años que consulta por cuadro clínico de ocho meses de evolución consistente en tos seca, disnea progresiva de medianos esfuerzos, astenia y adinamia. Presenta una exacerbación de la sintomatología respiratoria desde hace cinco días, por lo cual acude a nuestra institución. Como antecedente, fue diagnosticada con síndrome de Sjögren en el 2018 y desde ese momento solo ha recibido manejo sintomático homeopático para control de síntomas secos. Niega tabaquismo o exposición ambiental a agentes químicos. Al ingreso se encontraba desaturada (SpO₂ 85 %), por lo cual se administró oxígeno suplementario a 2 litros por minuto mediante dispositivos de bajo flujo. Al examen físico el único hallazgo anormal fue la presencia de taquipnea en reposo (frecuencia respiratoria de 22 RPM) y estertores finos en ambos campos pulmonares de predominio inspiratorio. Los laboratorios y química sanguínea se encontraban en rangos de normalidad al momento del ingreso, y se encontraba en equilibrio ácido base. La TAC de tórax demostró la presencia de múltiples micronódulos <3mm de distribución bilateral centrolobulillares y peribronquiales, asociados a opacidades en vidrio esmerilado en ambas bases pulmonares.

Dado los hallazgos documentados en la TAC se sospechó inicialmente enfermedad pulmonar, por su antecedente reumatológico. Se decidió realizar una biopsia pulmonar guiada por videotoracosopia. En el estudio histopatológico se encontró un parénquima pulmonar con engrosamiento intersticial e infiltrado linfocítico ligero, áreas de fibrosis y formación de agregados linfoides con formación difusa de centros germinales. Se realizó un estudio de inmunohistoquímica con CD20 para confirmar la presencia de folículos linfoides dadas las características histopatológicas descritas. En la Figura 1 se describen los hallazgos del estudio histopatológico.

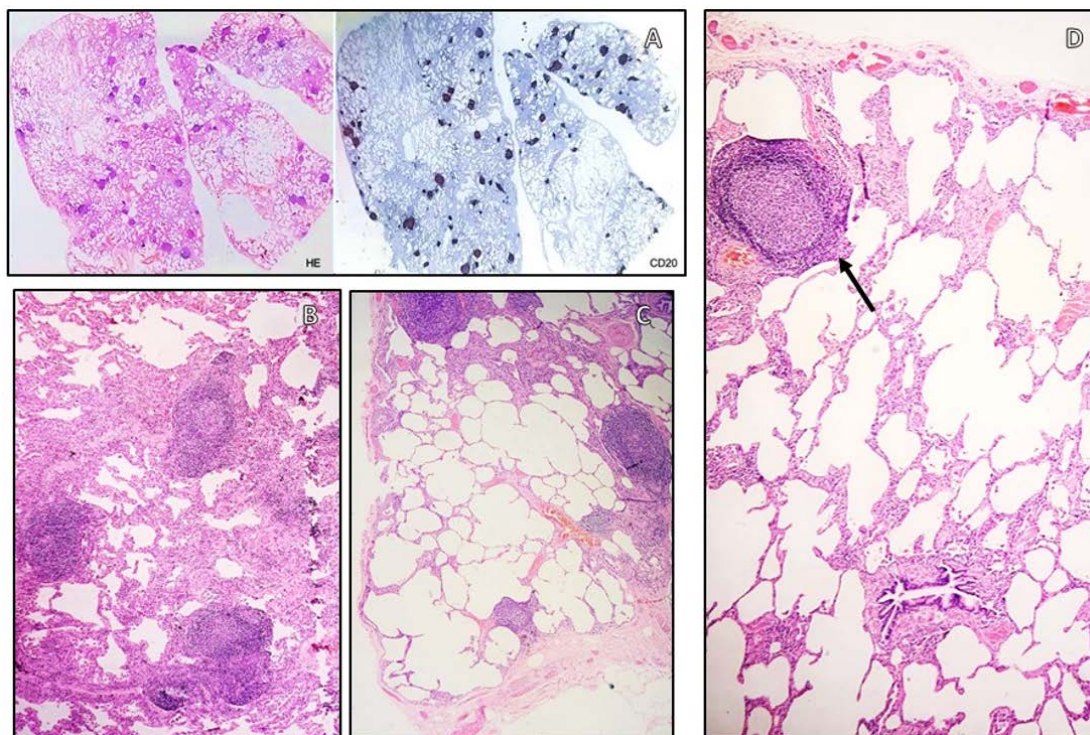


Figura 1. Hallazgos histopatológicos de hiperplasia folicular linfoide de patrón difuso. A) Biopsia pulmonar con coloración de hematoxilina y eosina (izquierda) e inmunohistoquímica CD20 (derecha), donde se confirma la presencia de folículos linfoides de distribución difusa en el campo examinado. B y C) Aumento 10x. Parénquima pulmonar con engrosamiento intersticial e infiltrado linfocítico ligero, áreas de fibrosis y formación de folículos linfoides adyacentes a las vías respiratorias. D) Aumento 40x. Fólculo linfoide con centro germinal de ubicación subpleural (flecha).

Posterior al diagnóstico histopatológico, la paciente se negó a recibir tratamientos adicionales y se perdió el seguimiento de su evolución. Antes de su egreso, la paciente autorizó la divulgación de su caso con fines académicos, incluyendo únicamente las imágenes histopatológicas y la descripción clínica del mismo.

Discusión

El SS es una enfermedad sistémica autoinmune que se caracteriza por el mal funcionamiento de las glándulas salivares y lacrimales, en donde se presenta una infiltración y activación aberrante de linfocitos T y B (5). Es la segunda enfermedad autoinmune más frecuente después de la artritis reumatoide (AR), y puede presentarse de forma solitaria o en asociación con otra enfermedad autoinmune adicional (6,4).

Las manifestaciones sistémicas extraglandulares se presentan ocasionalmente e incluyen compromiso cutáneo, muscular, articular, nervioso, hematolínfoide, gastrointestinal, renal y respiratorio (7). En una revisión sistemática de la literatura, Sambataro et al. encontraron que la prevalencia de EPI en pacientes con SS primario fue de 20 % y que la supervivencia a cinco años de estos casos fue de 84 % (8). Heus et al. reportaron en un estudio transversal, que entre el 10 y 15 % de los pacientes con diagnóstico de SS primario presentan afectación pulmonar, siendo la EPI la enfermedad más representativa (9). El sexo femenino tiene mayor tendencia a presentar EPI en el contexto de SS primario (10). Del total de pacientes con SS, entre el 22 % y 58 % de los casos presentan alteraciones radiográficas y tomográficas en el tórax, respectivamente (11). Nuestro caso presentó signos tomográficos sugerentes de EPI en el contexto de un SS primario previamente diagnosticado.

Recientemente Zhang et al. encontraron que la edad promedio de los pacientes con EPI y SS primario fue significativamente mayor y presentan más frecuentemente fiebre, xerostomía, xeroftalmia y mayores niveles de leucocitos en sangre, proteína C reactiva e inmunoglobulina G, en comparación de los pacientes con SS sin enfermedad pulmonar (12). Adicionalmente, entre el 28-42 % y el 41-50 % presenta disnea de esfuerzo y tos no productiva respectivamente, siendo los síntomas respiratorios más prevalentes (13). Otros síntomas como epistaxis, sinusitis, disfagia y ronquera han sido descritos (14). Los pacientes con diagnóstico de EPI y SS presentan deterioro en la capacidad funcional, disminución en la calidad de vida e incremento significativo en el riesgo de mortalidad (15).

Parambil et al. demostraron que las características radiográficas que más frecuentemente se presentaban en los pacientes con SS y EPI eran los infiltrados bilaterales intersticiales con y sin infiltrados alveolares asociados, mientras que los hallazgos más prevalentes en la CT de tórax eran opacidades en vidrio esmerilado, opacidades reticulares irregulares y consolidaciones (10). Por su parte, Uffmann et al. encontraron que, en pacientes asintomáticos con diagnóstico de SS, el 65 % presentaba anomalías en la HRCT. Entre los hallazgos más prevalentes estuvieron el engrosamiento septal interlobular, micronódulos, opacidades en vidrio esmerilado y quistes parenquimatosos (16).

Histopatológicamente la neumonitis intersticial no específica (NSIP) es el patrón más frecuentemente encontrado en pacientes con SS y EPI, seguido de la bronquiolitis, la neumonía intersticial usual (UIP), la neumonía intersticial linfocítica (LIP) y la neumonía organizativa (OP). La amiloidosis pulmonar intersticial difusa y el linfoma primario de pulmón también se han reportado, aunque con menor frecuencia (17).

La hiperplasia linfoide hace parte de los desórdenes linfoproliferativos benignos del pulmón, y las enfermedades reumatológicas como el SS son una de sus causas, descritas en la literatura (18). Hay pocos estudios o reportes publicados acerca de la hiperplasia folicular linfoide relacionados con enfermedades reumatológicas en el pulmón. Dado que el presente reporte se realizó retrospectivamente después de

conocer los hallazgos histopatológicos descritos, no fue posible llevar a cabo nuevos exámenes de laboratorio en la paciente para detectar un cuadro de poliautoinmunidad, por lo cual no se puede descartar la presencia de otras enfermedades reumatológicas simultáneas. En nuestro conocimiento, la hiperplasia folicular linfoide difusa (HFLD) no ha sido reportada como hallazgo histopatológico en ningún paciente con SS y enfermedad pulmonar; nuestro caso sería el primero en describirlo.

Incluso existen pocos registros de la hiperplasia folicular linfoide nodular (HFLN) en el marco de SS. Tal es el caso publicado por Darder et al. en el que se describe el caso de una mujer con hallazgo incidental de una masa pulmonar, cuya biopsia reportó HFLN. El diagnóstico de SS fue subsecuente al hallazgo de la masa pulmonar (19). Adicionalmente, Song et al. publicaron el reporte de caso de una mujer con síntomas respiratorios, en quien se realizó una CT de tórax que demostró opacidades nodulares peribronquiales bien definidas. Tras el estudio histopatológico de las lesiones, se diagnosticó HFLN. El diagnóstico de SS se realizó con estudios posteriores al hallazgo de la masa pulmonar (20).

Otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y algunas espondiloartropatías seronegativas, como la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, también pueden generar enfermedad pulmonar intersticial caracterizada por una infiltración linfocítica, especialmente de linfocitos T-helper, con el eventual desarrollo de hiperplasia folicular linfoide (21).

Conflictos de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Consentimiento informado

La paciente brindó su consentimiento informado para la divulgación de información clínica e imágenes histopatológicas para su divulgación completa o parcial en eventos científicos y artículos de investigación.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido con la concepción, diseño del trabajo, obtención, interpretación y análisis de datos, así como la redacción y revisión del documento.

Limitaciones. No fue posible publicar otros datos de la historia clínica ni las imágenes del caso por limitaciones de autorización de la paciente, aunque hubieran sido un magnífico complemento. Este artículo se publica en la sección Carta al editor como un diagnóstico muy poco frecuente documentado por histopaología.

Referencias

1. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017 Dec;152(6):1283-95. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015
2. Ysamat Marfá R, Benito Ysamat A, Espejo Pérez S, Blanco Negredo M, Roldán Molina R. La patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo. *Radiología*. 2013 Mar;55(2):107-17. doi: 10.1016/j.rx.2012.03.004
3. Egashira R, Kondo T, Hirai T, Kamochi N, Yakushiji M, Yamasaki F, et al. CT Findings of Thoracic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2013 Nov;33(7):1933-49. doi: 10.1148/rg.337125107
4. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):291-300.
5. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):110-23. doi: 10.1183/16000617.0011-2016
6. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan 26;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
7. Cafaro G, Croia C, Argyropoulou M, Leone M, Orlandi M, Finamore F, et al. One year in review 2019: Sjögren's syndrome G. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):S3-15.
8. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, Sambataro D, Torrisi SE, Quartuccio L, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmun Rev*. 2020 Feb;19(2):102447. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102447
9. Heus A, Arends S, Van Nimwegen J, Stel A, Nossent G, Bootsma H. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome, as measured by the ESSDAI. *Scand J Rheumatol*. 2020 Jan 2;49(1):38-46. doi: 10.1080/03009742.2019.1634221
10. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1489-95. doi: 10.1378/chest.130.5.1489
11. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol*. 2003 Dec;76(912):880-4. doi: 10.1259/bjr/18937619
12. Zhang T, Yuan F, Xu L, Sun W, Liu L, Xue J. Characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome associated interstitial lung disease and relevant features of disease progression. *Clin Rheumatol*. 2020 May 5;39(5):1561-8. doi:10.1007/s10067-019-04906-6
13. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):531-44. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.002
14. Freeman SRM, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, Nose, and Throat Manifestations of Sjögren's Syndrome: Retrospective Review of a Multidisciplinary Clinic. *J Otolaryngol*. 2005;34(01):20-4. doi: 10.2310/7070.2005.00020
15. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M-B, Aalokken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's

- syndrome: prevalence, quality of life and mortality-a retrospective study based on registry data. *Rheumatology*. 2013 Jan 1;52(1):173-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes311
16. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung Manifestation in Asymptomatic Patients with Primary Sjögren Syndrome: Assessment with High Resolution CT and Pulmonary Function Tests. *J Thorac Imaging*. 2001 Oct;16(4):282-9. doi: 10.1097/00005382-200110000-00009
 17. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*. 2015 Dec 1;54(12):2230-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev200
 18. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Jan 2;14(1):69-82. doi: 10.1080/17446666X.2018.1411190
 19. Darder A, Losada Lopez I, Gomez-Bellvert C, Rodriguez A, Cisneros E, Gonzalez-Moreno J. Pulmonary nodular lymphoid hyperplasia and Sjögren's syndrome: a case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2021 Nov;41(11):2041-2044; doi: 10.1007/s00296-021-04915-2
 20. Song M-K, Seol Y-M, Park Y-E, Kim Y-S, Lee M-K, Lee C-H, et al. Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia Associated with Sjögren's Syndrome. *Korean J Intern Med*. 2007;22(3):192-6. doi: 10.3904/kjim.2007.22.3.192
 21. Scherak O, Kolarz G, Popp W, Wottawa A, Ritschka L, Braun O. Lung involvement in rheumatoid factor-negative arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1993 Jan;22(5):225-8. doi:10.3109/03009749309095127