

# Mujer de 66 años con nódulos cutáneos recurrentes, esplenomegalia, anemia hemolítica y neumonía organizada

Antía Pérez López<sup>1</sup>, Alberto Muñiz Gutiérrez<sup>2</sup>

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.

2. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol. A Coruña.

## ABSTRACT

We present the case of a woman previously diagnosed with nodular panniculitis (biopsy compatible with neutrophilic dermatosis) and multifactorial anemia with signs of hemolysis and splenomegaly, who refers reappearance of painful nodules in extremities and general syndrome. The differential diagnosis of the coexistence of these alterations is proposed, with the subsequent solution of the case.

**Keywords:** splenomegaly, cutaneous nodules, haemolytic anaemia, organized pneumonia.

## INTRODUCCIÓN

Mujer de 66 años, remitida de Neumología a Medicina para descartar una enfermedad sistémica.

Ocho años antes de la consulta, la paciente fue diagnosticada por Dermatología de paniculitis nodular. Dos biopsias sobre nódulos de ambos muslos fueron compatibles con una dermatosis neutrofílica, el resto del estudio fue normal. Recibió corticoides a dosis altas debido a recidivas frecuentes (enfermedad cortico-dependiente).

En ese momento, la paciente desarrolló un síndrome anémico, sintomático y recurrente. Por ello, fue valorada por Hematología, que realizó un estudio secuencial durante 3 años: análisis completos, que mostraron anemia ferropénica moderada (hemoglobina 8-10 gr/dl) y anticuerpos antitransglutaminasa más antiendomisio positivos a título bajo (8 U/ml y 1:10, respectivamente), el resto fue normal; estudio endoscópico normal (gastroscopia y colonoscopia), biopsia duodenal con presencia de componente inflamatorio de predominio linfoplasmocitario, compatible con un grado 1 de la clasificación de Marsh-Oberhuber; y biopsia de médula ósea (BMO), que sólo mostró ferropenia medular. Con estos hallazgos fue diagnosticada de anemia ferropénica crónica con posible malabsorción por una enfermedad celiaca. A pesar de una dieta sin gluten, tuvo que ser tratada en varias ocasiones con hierro oral y soporte transfusional con respuesta parcial.

Cinco años antes de la consulta presentó otro episodio de anemización, en esta ocasión grave (hemoglobina 5.6 gr/dL), con características de hemólisis extravascular (LDH 1401, bilirrubina total 2.27, haptoglobina < 9, presencia de 1% de esquistocitos en frotis) e inmune [Coombs directo (+), C3d (+) e IgG (-)] por anticuerpos fríos [crioglobulinas IgM (+) a 4°C a título de 1/4], por lo que fue ingresada en Hematología. Los análisis evidenciaron además un componente monoclonal de IgA-lambda de 0.5 gr/dl, anticuerpos antinucleares a título 1/320 con patrón homogéneo (sin especificidades), anticuerpos anticardiolipina IgM (+) a título

## RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer con diagnóstico previo de paniculitis nodular con biopsia compatible con dermatosis neutrofílica y anemia multifactorial con componente hemolítico asociada a esplenomegalia, que consulta por reaparición de nódulos dolorosos en extremidades y síndrome general. Se plantea el diagnóstico diferencial de la aparición conjunta de estas alteraciones y posterior resolución del caso clínico.

**Palabras clave:** esplenomegalia, nódulos cutáneos, anemia hemolítica, neumonía organizada.

bajo, leucopenia (2.800) a expensas de linfopenia (600), alargamiento del tiempo de protrombina hasta 22 segundos [por un déficit de factor II (31%)], leucopenia (1500-2500 mil/m.c) e hiper-gammaglobulinemia policlonal. Además, se realizaron un TAC abdominal, en el que se observó una esplenomegalia de 23x14 cm, lesiones en el bazo sugestivas de infartos y dilatación del eje esplenoportal; una nueva BMO, que únicamente demostró hiperplasia eritroide; y un estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna, que fue negativo. Ante la gravedad del cuadro clínico y la ausencia de respuesta a corticoides a dosis altas, fue tratada con Rituximab, resolviéndose la anemia (Hb 11 gr/dL), la esplenomegalia y desapareciendo los nódulos cutáneos durante 4 años. Al alta, fue diagnosticada de anemia crónica multifactorial (ferropénica, de trastorno crónico, malabsortiva y hemolítica), sin precisar más tratamientos específicos hasta un año antes de la consulta.

Así mismo, previo a la consulta, la paciente presentó dos neumonías de características atípicas, tanto desde el punto de vista clínico como de imagen, con infiltrados multilobares y vidrio deslustrado en el TAC torácico, sin ningún aislamiento microbiológico. Tras ingresar en Neumología, fue tratada con antibióticos y corticoides en pauta descendente, ante la sospecha de una neumonía organizada criptogénica, con resolución clínica y radiológica.

Por último, entre sus antecedentes, la paciente refería que un tío materno había fallecido a los 70 años por cáncer de colon y que a ella le habían diagnosticado hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, extrasistolia auricular, litiasis renal derecha, osteoporosis (fractura de Colles derecha) y herpes zoster en la primera rama del nervio trigémino derecho (con queratoconjuntivitis). Su única intervención fue una colecistectomía laparoscópica por colecistitis aguda. Estaba en tratamiento con: metformina 850 mg/12 horas, insulina glargina 10 UI/día, prednisona 15 vs 20 mg a días alternos), colchicina 0.5 mg/12 horas, bisoprolol 5 mg/24 horas, atorvastatina 20 mg/24 horas, losartan/hidroclorotiazida 50/12.5 mg/24 horas y lorazepam 1mg/24 horas.

En la primera consulta de Medicina Interna, la paciente informó sobre la reaparición de nódulos dolorosos en las extremidades (predominantemente en los muslos y el abdomen, los cuales habían mejorado parcialmente con ciclos de altas dosis de corticoides prescritos por Dermatología), astenia, hiporexia, artromialgias intermitentes y xerostomía, durante el último año. Asimismo, refería dolor pleurítico bilateral las 72 horas previas.

En la exploración física presentaba regular estado general, palidez muco-cutánea, crepitantes en base derecha, esplenomegalia indolora a 3-4 centímetros del reborde costal, no dolorosa, edema con fovea distal leve bilateral, nódulos cutáneos eritemato-violáceos (dolorosos, de 2-3 cm, en las regiones pectoral media derecha, suprailíaca posterior izquierda y cara externa del muslo derecho) y atrofia muscular proximal. La ecografía clínica mostraba derrame pleural bilateral leve y derrame pericárdico leves.

Llegados a este punto, se decidió su ingreso para repetir el estudio, reevaluar los diagnósticos previos y descartar otras patologías intercurrentes. Fue evaluada juntamente con Hematología y se intensificó el tratamiento al alta. Sin embargo, durante el seguimiento requirió múltiples ajustes terapéuticos por deterioro clínico progresivo. Finalmente, cinco meses después, ingresó para realizar una técnica diagnóstica-terapéutica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los tres hallazgos principales en la evolución del paciente que han permitido establecer el diagnóstico diferencial del caso clínico son la esplenomegalia, la anemia hemolítica autoinmune y la dermatosis neutrofílica.

La esplenomegalia se define como un crecimiento patológico del bazo. Su presencia obliga a descartar causas congestivas (cirrosis hepática) o procesos infecciosos intercurrentes que no estaban presentes en nuestra paciente, planteando un proceso hematológico o autoinmune como responsables de la misma<sup>1</sup>.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) se caracteriza por la destrucción de glóbulos rojos por autoanticuerpos y/o complemento, colaborando también en este proceso los macrófagos, linfocitos T y citoquinas. Se diferencian dos grupos basados en las temperaturas de unión, denominadas aglutininas frías y calientes. La etiología de la AHA puede ser idiopática o estar desencadenada por procesos infecciosos víricos o bacterianos, enfermedades autoinmunes, neoplasias de órgano sólido, procesos hematológicos, transfusiones de sangre, determinados fármacos o procesos como hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)<sup>2</sup>. No se evidenciaron tumores de órgano sólido, procesos infecciosos o enfermedades granulomatosas. Tampoco se describía en la anamnesis toma de fármacos que hiciesen pensar en un cuadro tóxico como desencadenante.

Por otra parte, la dermatosis neutrofílica incluye un amplio espectro de entidades que se caracterizan por la presencia de infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por neutrófilos. Las manifestaciones cutáneas son amplias, pudiendo presentarse desde

vesículas, pústulas hasta nódulos o úlceras. La etiología es desconocida, aunque se han asociado fundamentalmente con procesos hematológicos como neoplasias y gastrointestinales (enfermedad inflamatoria intestinal)<sup>3,4</sup>.

Por tanto, tras analizar las diferentes etiologías que podrían justificar el cuadro, se planteaba principalmente un proceso hematológico con un sustrato autoinmune de base, si bien es cierto que la paciente presentaba ANA positivos, no cumplía criterios clasificatorios de las entidades autoinmunes clásicas. Por este motivo se planteó el linfoma marginal tipo esplénico (SMZL) y el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) como las dos principales entidades que podrían justificar los hallazgos.

El SMZL es un tipo de linfoma no Hodgkin tipo B poco frecuente, con mediana de edad al diagnóstico entorno a los 65-70 años. Entre los hallazgos más habituales se encuentran esplenomegalia y citopenias. Suele asociarse con procesos autoinmunes como anemia hemolítica, enfermedad por crioaglutininas y el lupus. También se ha relacionado con algunas enfermedades infecciosas como la hepatitis C. No siempre precisa tratamiento, pero puede considerarse en caso de complicaciones como citopenias o sintomatología secundaria a esplenomegalia. En estos casos se emplean inmunosupresores como Rituximab y Azatioprina o manejo quirúrgico mediante esplenectomía<sup>5</sup>.

El ALPS se debe a una disregulación autoinmune por un defecto en la apoptosis linfocitaria que se suele presentar en los primeros meses de vida, aunque se han descrito casos en la edad adulta. El diagnóstico se basa en el cumplimiento de diversos criterios entre los que se deben cumplir necesariamente la presencia de esplenomegalia y/o adenopatías durante un período de tiempo superior a 6 meses y un incremento del recuento de linfocitos T CD3+ con déficit de expresión de los correceptores CD4 y CD8. Existen además otros criterios accesorios primarios y secundarios que permiten establecer un diagnóstico definitivo o probable<sup>6</sup>.

## RESOLUCIÓN DEL CASO

### Pruebas durante el ingreso

Se realizó un análisis que mostraba: glucosa 138, GGT/FA 58/131 con bilirrubina normal, ferritina 2049.4, PCR 109.11, VSG 37, ANA (+) 1/320 patrón homogéneo con anti-DNA y ENAs (-), hemoglobina 7,4, microcitosis e hipocrómica, reticulocitos 3.5%, leucocitos 3400 (400 linfocitos), actividad TP 45.7%, NT-proBNP 2.500, siendo el resto normal. Se descartó la existencia de una membranopatía o una enzimopatía. En las pruebas de imagen hay que destacar pinzamiento del seno costofrénico bilateral en radiografía de tórax, confirmando con TAC-body derrame pleural izquierdo leve, sin cambios en el resto de los hallazgos previo. El electrocardiograma mostraba extrasístoles auriculares y un electrocardiograma transtorácico evidenció insuficiencia tricuspídea moderada-severa e hipertensión pulmonar probable (PsAP estimada 61mmHg+PVC).

### Manejo terapéutico inicial

Se consideró que el cuadro clínico podría ser compatible con un síndrome de Sweet con afectación cutánea típica y extracutánea

[pulmonar en forma de neumonía organizada, muscular como artromialgias y esplenomegalia crónica (con hipertensión pulmonar porto-esplénica sintomática)], citopenia inmune refractaria (AHAI por anticuerpos fríos) y una posible miopatía por esteroides. Se planteó la posibilidad de que fuera una manifestación paraneoplásica por un síndrome linfoproliferativo o bien un síndrome linfoproliferativo autoinmune. Se consultó de nuevo con Hematología para plantear un diagnóstico invasivo, decidiéndose una actitud expectante e intensificar el tratamiento médico para las manifestaciones sistémicas, asociándose metotrexato como ahorrador de corticoides, hidroxiclороquina y finalmente Rituximab<sup>1</sup>. A pesar de ello presentó un deterioro clínico progresivo y empeoramiento de la anemia hemolítica con múltiples requerimientos transfusionales. Finalmente, cinco meses después se realizaron una esplenectomía y una biopsia de médula ósea<sup>7</sup>.

La biopsia de médula ósea se describía como normocelular con agregados linfocitarios mixtos tipo B y T, sugestivos de infiltración por Linfoma no Hodgkin de células B (LNH-B). El estudio anatómopatológico esplénico se describió como linfoma esplénico marginal de bajo grado o indolente, con signos histológicos de transformación (VEB+). Se solicitó un estudio genético para síndromes linfoproliferativos autoinmunes que fue negativo.

### Diagnóstico final y evolución

LNH-B de bajo grado con afectación esplénica y de médula ósea, con afectación multisistémica por desregulación inmune<sup>8,9</sup>. Seis meses después de la esplenectomía, la paciente presentó una crisis hemolítica que respondió a Rituximab y azatioprina de mantenimiento. Tres años después, ha sido posible la retirada de todo el tratamiento y se considera una remisión completa de la enfermedad.

#### CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores de este trabajo.

#### FINANCIACIÓN

No ha existido financiación externa de ningún tipo para llevar a cabo el presente trabajo.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se ha solicitado consentimiento informado explícito a los pacientes participantes en el presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Pérez L, Blázquez Alcázar JD, Bautista Oropesiano M, et al. Estudio de un paciente con esplenomegalia: a propósito de un caso. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2020;13(3):219-222.
2. Alcocer-Díaz S, Donoso-Castro AD. Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización Autoimmune hemolytic anemia: An update. 2021;7:20.
3. Nischal KC, Khopkar U. An approach to the diagnosis of neutrophilic dermatoses: a histopathological perspective. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2007; 73: 222-230
4. Cabanillas M, Suárez-Amor O, Sánchez-Aguilar D, Pereiro M am., Toribio J. Dermatitis neutrofilica crónica recurrente: una posible variante en el espectro de las dermatosis neutrofilicas. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2008;99(1):61-63.
5. Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia*. 2008
6. Teachey DT. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2012
7. Dan L. Longo, M.D., Marginal-zone Lymphomas. *N Engl J Med*. 2022; 386:568-581. DOI: 10.1056/NEJMra2102568
8. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and autoimmune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30(1-2):65-76.
9. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27(4):750-6.