

João Paulo Silva^{a,*}, Natália Melo^b, Susana Guimarães^c,
António Morais^b

^a Department of Pneumology, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

^b Department of Pneumology, Hospital de São João, Porto, Portugal

^c Department of Anatomical Pathology, Hospital de São João, Porto, Portugal

* Corresponding author.

E-mail address: trabalhodiacjp@gmail.com (J.P. Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.009>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Tumores extrapulmonares y sarcoidosis. ¿Relación casual o real?



Extrapulmonary Tumors and Sarcoidosis. An Incidental or Real association?

Estimado Director:

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de etiología desconocida que suele afectar a pacientes jóvenes, con una incidencia estimada en España de 1,36/100.000 habitantes¹. Se sospecha que su patogénesis se relaciona con la exposición a determinados factores ambientales en personas con predisposición genética^{2,3}. Existe controversia acerca de si los pacientes con sarcoidosis tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer^{4,5}, pero las publicaciones en las que el tumor precede al diagnóstico de sarcoidosis son escasas y se limitan a series de casos. Presentamos una serie de 14 pacientes que durante el seguimiento oncológico de tumores extratorácicos se diagnosticaron de sarcoidosis.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, con seguimiento y retrospectivo (enero 2012/junio 2017), de los pacientes con un tumor extratorácico remitidos a la Unidad de bronoscopias para estudiar nuevas adenopatías mediastínicas en la tomografía computarizada de tórax.

Se valoraron un total de 2.420 pacientes, de los cuales 437 lo hicieron por el motivo expuesto. Finalmente se incluyeron 404. Los motivos de exclusión fueron contraindicación para la ecobroncoscopia por distintos motivos (12), las adenopatías mediastínicas ya estaban presentes en el momento del diagnóstico del cáncer (15), o no autorizaron realizar más pruebas diagnósticas (6). A todos ellos se les realizó una ecobroncoscopia lineal guiada por ecografía para la punción de las mismas (Olympus BF-UC180F; aguja Olympus ViziShot NA-201SX-4022, 21G), bajo sedación con midazolam. A 14 pacientes (7 hombres y 7 mujeres; edad media al diagnóstico del tumor de 54,2 ± 13,9 años) se les diagnosticó de sarcoidosis en base a criterios clínico-radiológicos con confirmación histológica⁶ (edad media al diagnóstico de sarcoidosis: 56,6 ± 13,7 años). El intervalo medio de tiempo entre ambos diagnósticos fue de 2,4 ± 2,3 años. Los orígenes tumorales más frecuentes fueron gastrointestinales (3 casos) y mama, ginecológico y cavidad orofaríngea (2, cada uno de ellos) (tabla 1). Dos pacientes presentaron 2 tumores (ovario-cérvix y epiglotis-amígdala; intervalo entre ambos diagnósticos 36 y 4 meses, respectivamente). La mayoría de los tumores se diagnosticaron en estadios precoces [estadios I-II; 12/16 (75%); estadio III; 3/16 (18,8%); estadio IV; 1/16 (6,2%)]. Las estaciones más frecuentemente puncionadas fueron la subcarinal (7; 100%) y para-traqueal derecha baja [4R; 9/14 (64,3%)]. En 8 pacientes (57,1%) el estadio radiológico de sarcoidosis fue el II y en 6 (42,9%), el I. Ocho de 14 enfermos (57,1%), estaban asintomáticos, 4 (28,6%) tenían artralgias, 2 (14,3%) astenia, uno (7,1%) presentaba una polineuropatía, y otro (7,1%) afectación cutánea. En todos los casos el cultivo para identificar *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra de adenopatía fue negativo. Además del agrandamiento de las

cadena ganglionares mediastínicas bilaterales, 7 pacientes (50%) presentaban nódulos pulmonares milimétricos difusos y bilaterales. En 7/14 pacientes, la captación mediastínica en la tomografía por emisión de positrones estaba aumentada (SUV_{máx} 16,2 ± 12,9; rango 4,2-24,9). Solamente 10/14 pacientes recibieron quimioterapia (4 cisplatino y 2 docetaxel) (tabla 1). Dos pacientes se trataron con corticoides (los que presentaban polineuropatía y afectación cutánea) durante 3 y 24 meses (dosis máximas de 50 y 30 mg de prednisona, respectivamente). La respuesta fue favorable en ambos casos. Los seguimientos medios de los pacientes fueron 57,8 ± 24,1 meses desde el diagnóstico del tumor (con solamente una recaída tumoral y ningún fallecimiento) y de 28,1 ± 15,8 meses desde el diagnóstico de sarcoidosis.

Este estudio demuestra que en un paciente oncológico la aparición de nuevas adenopatías mediastínicas no significa necesariamente extensión tumoral, ni aunque exista hipercaptación, ya que no se puede descartar, entre otras enfermedades, sarcoidosis⁷. Por tanto, siempre se necesitará confirmación histológica⁸. Otro hallazgo relevante es que el diagnóstico de sarcoidosis fue siempre posterior al del tumor. Lo más descrito es la situación inversa y son muy pocas las series publicadas en las que la cronología diagnóstica es primero tumor y posteriormente sarcoidosis^{9,10}.

En ocasiones es difícil diferenciar la sarcoidosis de la tuberculosis, o de la reacción sarcoidea. El diagnóstico de tuberculosis, una posibilidad real en nuestra región, con una incidencia de 21,3 casos/100.000 habitantes/año¹¹, se descartó al ser negativo el cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* de una muestra de adenopatía mediastínica obtenida por ecobroncoscopia, en todos los casos. Una reacción sarcoidea (desarrollo de granulomas de células epitelioides no caseificantes en pacientes que no cumplen por completo los criterios de sarcoidosis) se puede desarrollar, en pacientes oncológicos, en la primera cadena ganglionar regional a la que metastatizaría un determinado tumor, teniendo en cuenta la posición estratégica que ocupa cada grupo ganglionar^{12,13}, y son más frecuentes en los cánceres de testículo y linfomas. Como las adenopatías mediastínicas serían esas primeras cadenas en las que metastatizarían los cánceres de pulmón y pleura, estos tumores se excluyeron del estudio. Además, el que los tumores de nuestros enfermos estuvieran en remisión, tenían síntomas sistémicos y las adenopatías mediastínicas captaban en la PET⁷ (6 y 7 pacientes, respectivamente), sugieren el diagnóstico de sarcoidosis. Sin embargo, aun con estas diferenciaciones, la distinción entre ambas entidades puede ser difícil de establecer.

Aunque se pensó que la asociación entre cáncer y sarcoidosis era casual, en la actualidad se sospecha que, en individuos genéticamente predispuestos, pueden estar implicados determinados mecanismos etiopatogénicos, como la hiperrespuesta inmune del huésped frente al propio cáncer (o a antígenos producidos por el tumor)⁹, o al propio tratamiento del tumor¹², como por ejemplo el uso de nivolumab en el melanoma metastásico¹³.

La principal limitación del estudio es que el incluir solamente pacientes derivados a una unidad de bronoscopias puede generar cierto sesgo ya que, posiblemente, este procedimiento no se

Tabla 1
Características de los 14 pacientes

| Caso | Sexo | Edad dx cáncer/ sarcoidosis (años) Diferencia dx (años) | Origen cáncer/Estadio | Historia del cáncer | | | | Historia de la sarcoidosis | | | | EFR | |
|------|------|---|---|------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------|-------------------------------------|--|-----------|--------------------------------------|-----|-------------------------|
| | | | | Tratamiento | Recaída del cáncer ^a | Seguimiento (meses ^b) | Clínica | TC | SUVmáx | Tto/meses | Seguimiento (meses ^c) | | |
| | | | | | | | | | | | | | Esquema |
| 1 | M | 50,6 59,3 8,7 | Colon T1N1M0 | CX+QTA | FOLFOX | No | 115 | Artralgias | ACGHM Nódulos pul- monares (2) | 10,7 | No | 14 | Obstrucción |
| 2 | M | 49,9 53,8 3,9 | Ovario T1N0M0 | CX+QTA | Carbotaxol | No | 54 | Polineuropatía | ACGHM MPB | 24,9 | CS/3 | 7 | Normal |
| 3 | M | 43,4 44,5 1,1 | Recto T3bN1bM0 | CX+QTA+RT | Capecitabina | No | 40 | Artralgias Astenia | ACGHM MPB | Negativo | No | 27 | Normal |
| 4 | H | 62,3 66,7 4,4 | Estómago T2N2Mx | CX+QTA | 5-fluoracilo | No | 67 | Asintomático | ACGHM | 10,1 | No | 18 | Normal |
| 5 | M | 62,5 63,9 1,4 | Mama T1N2M0 | CX+QTA | Docetaxel | No | 56 | Afectación cutánea Artralgias | ACGHM MPB Ganglios RP | Negativo | CS/24 | 37 | Normal |
| 6 | H | 53,6 53,9 0,3 | Amígdala T2NxMx | CX+QTA+RT | Docetaxel Cisplatino Xeloda | No | 45 | Artralgias | ACGHM MPB | 11,2 | No | 43 | Obstrucción |
| 7 | M | 26,6 28,3 1,7 | Ovario estadio IIIc y Cérvix T1N1M0 | QT+RT QT+conización | Cisplatino Etopósido | No | 62 | Asintomático | ACGHM | Negativo | No | 37 | Normal |
| 8 | H | 73,3 74,4 1,1 | Parótida T4cN2M0 | QT+RT | Cisplatino | No | 75 | Asintomático | ACGHM | 4,2 | No | 65 | Normal |
| 9 | H | 35,4 37,4 2 | Testículo T1N3M0 | QT | Bleomicina | No | 60 | Asintomático | ACGHM | Negativo | No | 35 | Normal |
| 10 | H | 60,6 65,5 4,9 | Vejiga T4N2M0 | QT | Cisplatino Gemcitabina | No | 79 | Astenia | ACGHM ACG inguinales | Negativo | No | 22 | Obstrucción DLCO 64% |
| 11 | H | 71,7 72,1 0,4 | Melanoma T1N0M0 | CX | - | No | 10 | Asintomático | ACGHM MPB | Negativo | No | 5 | Normal |
| 12 | M | 41,1 44,4 3,3 | Mama T1cN0M0 | CX+RT +tamoxifeno | - | Sí | 63 | Asintomático | ACGHM MPB | 6,5 | No | 23 | Normal |
| 13 | H | 68,1 68,6 0,5 | Riñón T1aN0M0 | CX | - | No | 47 | Asintomático | ACGHM | Negativo | No | 37 | Obstrucción |
| 14 | M | 59,8 60,8 1 | Amígdala T1-2N0M0 y Epiglotis T1N0M0 | CX | - | No | 36 | Asintomático | ACGHM MPB | 8 | No | 24 | Normal |

ACGHM: agrandamiento de cadenas ganglionares hiliomediastínicas; ADC: adenocarcinoma; CS: corticosteroides; CX: cirugía; Dif: diferencia; Dx: diagnóstico; EFR: exploración funcional respiratoria; GNN: granuloma no necrosante; H: hombre; LG: linfadenitis granulomatosa; M: mujer; MPB: micronódulos pulmonares bilaterales; QT: quimioterapia; QTA: quimioterapia adyuvante; RP: retroperitoneales; RT: radioterapia; SUVmáx: valor estandarizado máximo de absorción en la tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; Tto: tratamiento.

^a Antes o después del diagnóstico de sarcoidosis.

^b Seguimiento tras el diagnóstico de cáncer (meses).

^c Seguimiento tras el diagnóstico de sarcoidosis (meses).

solicitará a todos los enfermos, asumiéndose, en muchos casos, una metástasis del tumor de base.

En conclusión, la aparición de adenopatías mediastínicas en pacientes con tumores extrapulmonares no debe asumirse como recurrencia de los tumores, sino que deben considerarse otras causas, entre ellas la sarcoidosis. El diagnóstico histológico es de elección en estos casos. Aunque no se conocen con exactitud la relación existente entre cáncer y sarcoidosis y, por consiguiente, los mecanismos patogénicos que los relacionarían, es posible que bien el propio tumor, bien la terapia antitumoral, favorezcan el desarrollo de sarcoidosis en individuos con predisposición genética. Se necesitan más estudios para aclarar esta asociación, así como su valor clínico y pronóstico.

Bibliografía

1. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. [Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases]. Arch Bronconeumol. 2003;39:580-600.
2. Ji J, Shu X, Li X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in hospitalized sarcoidosis patients: A follow-up study in Sweden. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2009;20:1121-6.
3. Alexandrescu DT, Kauffman CL, Ichim TE, Riordan NH, Kabigting F, Dasanu CA. Cutaneous sarcoidosis and malignancy: An association between sarcoidosis with skin manifestations and systemic neoplasia. Dermatol Online J. 2011; 17:2.
4. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, la Vecchia C, Gabrielli A, Wells AU, et al. Sarcoidosis and cancer risk: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Chest. 2015;147:778-91.
5. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Knight EL. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoidosis? A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2014;19: 993-8.
6. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160:736-55.
7. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on 18F-PET/CT in oncologic imaging. Insights Imaging. 2011; 2:679-98.
8. Kis A, Eszes N, Tamasi L, Losonczy G, Csekeo A, Csomor J, et al. Sarcoidosis lymphoma syndrome - the value of PET-CT in the diagnosis. World J Surg Oncol. 2013;11:235.
9. Grados A, Ebbo M, Bernit E, Veit V, Mazodier K, Jean R, et al. Sarcoidosis occurring after solid cancer: A nonfortuitous association. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2015;94 [consultado 30 Jul 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617083/>
10. London J, Grados A, Fermé C, Charmillon A, Maurier F, Deau B, et al. Sarcoidosis occurring after lymphoma. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2014;93 [consultado 9 Ago 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616278/>
11. A tuberculosis en Galicia. 1996-2015.pdf [Internet] [citado 28 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4154/A%20tuberculosis%20en%20Galicia.%201996-2015.pdf>
12. Hunt BM, Vallières E, Buduhan G, Aye R, Louie B. Sarcoidosis as a benign cause of lymphadenopathy in cancer patients. Am J Surg. 2009;197:629-32, discusión 632.
13. Danlos F-X, Pagès C, Baroudjian B, Vercellino L, Battistella M, Mimoun M, et al. Nivolumab-induced sarcoid-like granulomatous reaction in a patient with advanced melanoma. Chest. 2016;149:e133-6.

Tara Pereiro^{a,*}, Antonio Golpe^{a,b}, Tamara Lourido^a y Luis Valdés^{a,b}

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, España

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: tpereirobrea@gmail.com (T. Pereiro).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.01.036>
0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Estratificación de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Se puede mejorar la propuesta de la guía española?



Risk Stratification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Can the Spanish Guidelines be Improved?

Estimado Director:

La Guía española de la EPOC (GesEPOC), edición de 2017¹ simplifica la estratificación del riesgo de los pacientes, con respecto a su primera edición². Aunque los índices multidimensionales (BODE/BODEx) han demostrado buena capacidad para predecir mortalidad, su implantación en la práctica asistencial ha sido escasa. Por ello, se ha propuesto en la nueva edición una estratificación dicotómica en alto y bajo riesgo, atendiendo a la presencia o no de alguno de los 3 factores de riesgo: FEV₁ < 50%, disnea grado funcional > 2 mMRC (o igual a 2, en pacientes ya tratados con broncodilatadores), e historial de exacerbaciones. Planteamos la posibilidad de que una clasificación cuantitativa, que tenga en cuenta el número de estos factores de riesgo presentes en cada paciente, podría ofrecer ventajas respecto a la clasificación dicotómica, permitiendo clasificar a los pacientes en categorías de riesgo creciente, de forma similar a los índices BODE/BODEx, al tiempo que sería más fácil de aplicar en la práctica asistencial que la estratificación basada en índices multidimensionales.

Con el objetivo de verificar esta hipótesis, realizamos un estudio retrospectivo de los pacientes seguidos en la consulta monográfica

de EPOC en un hospital universitario. La población de muestreo la constituyó el conjunto de todos los pacientes consecutivos diagnosticados de EPOC según los criterios de la iniciativa GOLD³ y con historia de tabaquismo (consumo acumulado > 10 paquetes-año) entre enero de 2008 y abril de 2017 (726 sujetos). Se seleccionó a los pacientes a partir de una base de datos asistencial en la que se registran sistemáticamente el índice de masa corporal, las variables de función pulmonar, el grado funcional según la escala de mMRC (con y sin tratamiento) y el historial de exacerbaciones el año anterior a la fecha índice (fecha de la primera valoración en consulta), considerando las exacerbaciones moderadas (que requirieran tratamiento con antibióticos o esteroides) o graves (que requirieran atención en urgencias o ingreso). Se clasificó a los pacientes en 1) una escala cuantitativa según los cuartiles del índice BODEx², 2) en la escala dicotómica de alto y bajo riesgo recomendada por GesEPOC-2017¹, y 3) en una escala cuantitativa en cuatro niveles, atendiendo al número de factores de riesgo presentes en cada paciente (0,1,2 o 3). Se realizó un análisis de supervivencia para las 3 escalas según el método de Kaplan-Meier, utilizando el test de log-rank para la comparación de curvas de supervivencia. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox, empleando la edad y la comorbilidad –medida por el índice de Charlson– como covariables. Se comparó la capacidad de las dos escalas cuantitativas para predecir mortalidad global utilizando curvas receptor-operador (ROC), cuyas áreas se compararon con el método de DeLong et al⁴.

Se excluyeron 59 casos por: no disponer de todas las variables de estudio o perderse el seguimiento (30 pacientes), seguimiento < 6 meses (25), o haberse realizado trasplante pulmonar (4).