

Síndrome RS3PE revelador de un linfoma MALT gástrico

Laurine Prinnet, Joaquín Escobar-Sevilla, Sara Domingo-Roa, Rubén Lobato-Cano, Juan Diego Mediavilla-García

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido: 11/03/2021

Aceptado: 02/05/2021

En línea: 31/08/2021

Citar como: Prinnet L, Escobar-Sevilla J, Domingo-Roa S, Lobato-Cano R, Mediavilla-García JD. Síndrome RS3PE revelador de un linfoma MALT gástrico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (ago); 6(2): 12-14. doi: 10.32818/reccmi.a6n2a5.

Cite this as: Prinnet L, Escobar-Sevilla J, Domingo-Roa S, Lobato-Cano R, Mediavilla-García JD. SR3PE Syndrome Revealing Gastric MALT Lymphoma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (Aug); 6(2): 12-14. doi: 10.32818/reccmi.a6n2a5.

Autor para correspondencia: Laurine Prinnet. laurine.prinnet@gmail.com

Palabras clave

- Síndrome RS3PE
- Síndrome paraneoplásico
- Linfoma no Hodgking
- MALT

Resumen

El síndrome *remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema* (RS3PE) se caracteriza por una sinovitis simétrica que afecta a las pequeñas articulaciones de manos y pies con edema con fovea en dichas zonas. La importancia de su identificación radica en su asociación con patologías subyacentes, en su mayoría neoplasias de órgano sólido (especialmente adenocarcinomas) y hematológicas. Presentamos el caso de un paciente de 45 años con sinovitis simétrica seronegativa recurrente con edema siendo secundario a un linfoma no Hodgking de células B extranodal asociado a tejido linfoide gástrico (Linfoma MALT gástrico).

Keywords

- RS3PE syndrome
- Paraneoplastic syndrome
- Non-Hodgking lymphoma
- MALT

Abstract

Remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome is characterized by symmetric synovitis that affects the small joints of the hands and feet with pitting edema in these areas. The importance of identifying this entity lies in its association with underlying pathologies, mostly solid organ neoplasms (especially adenocarcinomas) and hematological ones. We present the case of a patient with recurrent seronegative symmetric synovitis with edema secondary to extranodal B-cell non-Hodgking lymphoma associated with gastric lymphoid tissue (gastric MALT lymphoma).

Puntos destacados

- El síndrome RS3PE debe conocerse pues aunque se trata frecuentemente de una entidad benigna, en ocasiones subyace a patología secundaria potencialmente grave como neoplasias o enfermedades autoinmunes.
- Precisa de una elevada sospecha diagnóstica, siendo esenciales la historia clínica y la exploración detallada.

Introducción

El síndrome *remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema* (RS3PE) es poco común, estimándose la prevalencia en 0,09%, según revisiones recientes. Suele producirse en pacientes mayores de 65 años, con una ligera predominancia en varones^{1,2}. Se caracteriza por una sinovitis simétrica que afecta a las pequeñas articulaciones de manos y pies, asocia edema con fovea en dichas zonas y se cataloga por criterios clínicos (Tabla 1).

Típicamente es seronegativa y debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras poliartrosis simétricas como la artritis reumatoide (AR) o la asociada a polimialgia reumática (PMR). El tratamiento consiste en dosis bajas de corti-

coides y, en ocasiones, hidroxiquina, con una excelente respuesta y una remisión completa en la mayoría de los casos a corto-medio plazo¹.

Criterios diagnósticos de Olivo

Edad mayor o igual a 65 años.
Polisinovitis simétrica afectando a muñecas, MCF, IFP, vainas de los extensores de las manos.
Factor reumatoide negativo.
Edema en «piel de naranja» con fovea en las zonas afectadas.
Rigidez matutina.
Rápida respuesta a tratamiento esteroideo.
Exclusión de otros diagnósticos.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Olivo.

La importancia de la identificación de esta entidad radica en su asociación con patologías subyacentes ya que, desde 1985, se han descrito casos de patología tumoral asociada a este síndrome hasta en un 20%¹⁻³, por lo que está cada vez más reconocido su papel como posible manifestación inicial

dentro del marco de un síndrome paraneoplásico^{4,5}. En estos casos los pacientes suelen presentar signos y síntomas sistémicos y/o una pobre respuesta al tratamiento esteroideo, respondiendo generalmente al tratamiento de la enfermedad de base.

Presentamos el caso de un paciente de nuestro hospital que debutó con un síndrome RS3PE y resultó ser la manifestación inicial de un linfoma no Hodgking de células B de subtipo MALT y de origen gástrico.

Caso clínico

Antecedentes

Paciente varón de 45 años, con antecedentes personales de trastorno de la conducta alimentaria tipo anorexia nerviosa bien controlada, en tratamiento con Quetiapina 300 mg cada 24 horas, Mirtazapina 30 mg cada 24 horas y Diazepam 5 mg cada 8 horas. Fumador de unos 10 cigarrillos al día.

Enfermedad actual

Cuadro subagudo de edema y aumento de las partes blandas acrales en ambas manos y pies, con impotencia funcional asociada, poliartralgias migratorias simétricas no aditivas, con rigidez matutina importante de unas 2-3 horas (interfalángicas proximales [IFP], metacarpofalángicas [MCF], muñecas, tobillos y hombros).

Exploración física

Caquético con acropaquias y periartrosis simétrica con edema con fovea en manos y pies, no dolorosa a la palpación y sin signos flogóticos (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Edema con fovea en ambas manos.



Figura 2. Edema con fovea en ambos pies.

Pruebas complementarias

Las radiografías simples no demostraron erosión ósea (Figura 3). Análíticamente presentaba PCR 52,8 md/dL (0-0,5) y VSG 86 mm (1.ª hora), anemia macrocítica por déficit de vitamina B₁₂, El factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antinucleares (ANAs) y anticuerpos anti-antígeno extraíble (ENAs) fueron negativos. En el proteinograma se observó una beta 2 microglobulina de 21,3 mg/dL (2-5 mg/dL).

La ecografía abdominal reveló una hepatoesplenomegalia sin lesiones focales y adenopatías patológicas en hilio hepático, peripancreáticas y en raíz mesentérica.

Ante la alta sospecha de un síndrome linfoproliferativo, se amplió el estudio solicitando un PET TAC (con el objetivo de localizar alguna adenopatía de la que se pudiera obtener suficiente muestra para analizar). Se observó una hiper captación difusa gástrica con paredes distendidas e hiper captación intestinal difusa (Figura 4).

Se realizó una endoscopia digestiva alta para la toma de muestras a dicho nivel, objetivándose múltiples ulceraciones de distribución difusa gástrica.



Figura 3. Radiografía de manos en la que no se visualizan erosiones óseas.



Figura 4. PET TAC del paciente (hipercaptación difusa gástrica, intestinal y medular).

Las biopsias revelaron una infiltración por un linfoma B del área marginal subtipo MALT así como lesiones eritroides muy sugerentes de deficiencia de vitamina B₁₂ secundaria a gastritis crónica atrófica.

Como ampliación del estudio para estadiaje, sospechando una infiltración de la médula ósea (MO) por parte de la enfermedad, se realizó una punción-aspiración de médula ósea (PAMO) donde se visualizó una infiltración por un 3% de linfocitos B monoclonales y la biopsia confirmó la presencia de esta, predominantemente nodular paratrabecular, por un linfoma B del área marginal de tipo MALT y origen gástrico. Esta afectación a distancia confirmaba de esta forma un estadio avanzado de la enfermedad (EIV), según la estadiación estandarizada de Lugano. Se realizó además la determinación de *Helicobacter Pylori* (HP), que debe realizarse siempre por su elevada asociación e implicación en la patología de esta patología, que fue negativa.

Evolución

El paciente recibió tratamiento erradicador de HP consistente en Omeprazol, Claritromicina, Amoxicilina y Metronidazol (OCAM) durante 14 días previamente a recibir un esquema 6 ciclos de quimioterapia con Rituximab, Ciclofosfamida, Hidroxicloroquina, sulfato de Vincristina (Oncovin) y prednisona (R-CHOP) con muy buena tolerancia, obteniéndose una respuesta tumoral parcial y una completa resolución de la afectación articular.

Diagnóstico

Síndrome RS3PE como manifestación paraneoplásica de linfoma MALT gástrico estadio IV.

Discusión

El caso planteado presenta la necesidad de una elevada sospecha clínica, siendo importante a este efecto el contexto de la enfermedad y su evolución. El diagnóstico diferencial debe incluir otras condiciones inflamatorias como: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis microcristalinas y espondilolartropatías seronegativas como diagnósticos alternativos más probables. En nuestro caso dichos diagnósticos parecían poco probables ante la normalidad de las pruebas complementarias iniciales realizadas (radiografías simples sin erosiones óseas, seronegatividad).

Además, la adición de sintomatología sistémica tal como la febrícula intermitente y la sudoración nocturna obligaba de igual forma a observar el cuadro más amplio y en detalle, incluyendo patologías infecciosas, principalmente víricas por VIH, Parvovirus B₁₉ o VHB y/o bacterianas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* sp o *Borrelia Burgdorferi*; todo descartado razonablemente con las serologías pertinentes.

Una vez realizado el diagnóstico sindrómico de RS3PE, tanto la aparición de sintomatología sistémica como la pobre respuesta al tratamiento inicialmente pautado (en este caso fueron 15 mg de prednisona/día durante un mes), deben poner sobre la pista de la existencia de un proceso patológico subyacente, fundamentalmente neoplásico. Por otro lado, esta entidad suele aparecer en pacientes mayores de 65 años y, sin embargo, nuestro paciente era bastante más joven (45 años) por lo que debía tenerse en cuenta como particularidad.

Existe una correlación temporal estrecha entre la aparición del síndrome RS3PE y la patología tumoral, siendo en la mayoría de los casos diagnosticadas de forma concomitante o poco tiempo antes o después, y transcurridos más de 2 años de diferencia se puede en principio excluir el diagnóstico de síndrome paraneoplásico. No es posible establecer una predicción de evolución de un

síndrome RS3PE a una neoplasia establecida justificando un seguimiento a medio-largo plazo en estos pacientes; sin embargo, parece razonable investigar de forma exhaustiva la existencia de esta ante la más mínima sospecha⁶.

Las neoplasias más frecuentemente encontradas en cohortes/casos son de órgano sólido, como próstata y tracto digestivo (gástrico, colorrectal), y neoplasias hematológicas, dentro de las cuales lo más frecuentemente descrito es su asociación con síndromes linfoproliferativos de células B no Hodgking. Existen casos asociados a síndrome mielodisplásico y leucemia linfática crónica.

También se han descrito casos aislados de asociación entre el síndrome RS3PE y la presencia de patología no neoplásica como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES)⁷. En particular, en relación al linfoma extranodal de la zona marginal de tipo MALT, no existía hasta el momento ningún caso descrito en la literatura de síndrome RS3PE secundario a este tipo de neoplasia hematológica.

La etiología de este síndrome todavía es hoy desconocida. Se ha observado la presencia de HLA-B7 en hasta un 50% de los pacientes con RS3PE traduciendo de esta forma una posible susceptibilidad genética para el desarrollo de esta patología. Se sabe que tanto la hipervascularidad sinovial (sinovitis) como el incremento de la permeabilidad vascular responsable del edema subcutáneo pueden verse facilitados por la mayor expresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)⁸, cuyos niveles además se correlacionan con la sintomatología y la respuesta al tratamiento.

La importancia del VEGF en la expansión tumoral se conoce bien; sin embargo, la importancia real de esta sustancia en el potencial paraneoplásico del síndrome RS3PE permanece especulativa hoy en día. No es posible realizar una aproximación pronóstica específica en el momento del diagnóstico, siendo el pronóstico actualmente asumido como el propio de la enfermedad de base.

La clínica articular en el contexto del síndrome RS3PE mejora con el tratamiento de la neoplasia, quedando sin secuelas ni impotencia funcional en sus seguimientos posteriores¹⁻³.

Bibliografía

- McCarty D, O'duffy J, Pearson L, Hunter JB. Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis With Pitting Edema: RS3PE Syndrome. JAMA: JAMA. 1985; 254(19): 2763-7. doi:10.1001/jama.1985.03360190069027.
- Finnell JA, Cuesta IA. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome: a review of the literature and a report of three cases. J Foot Ankle Surg. 2000; 39(3): 189-93. doi: 10.1016/s1067-2516(00)80021-6.
- Russell EB, Hunter JB, Pearson L, McCarty DJ. Remitting, seronegative, symmetrical synovitis with pitting edema—13 additional cases. J Rheumatol. 1990; 17(5): 633-9.
- Laidler NK, Delaney T. Remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema (RS3PE) with painful erythematous nodules. BMJ Case Rep. 2020; 13(4): e234197. doi: 10.1136/bcr-2019-234197.
- Ciro Manzo. The Paraneoplastic Meaning of R3SPE (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) Syndrome. J Med Oncol Ther 2016; 1 (2): 72-75. doi 10.35841/medical-oncology.1.2.72-75.
- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. Clin Exp Rheumatol. 1999; 17(6): 741-4.
- Hegazi MO, Saleh F, Al Rashidi A, Yaktien MM. Synovitis with pitting edema as the presenting manifestation of systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014; 23(10): 1069-72. doi: 10.1177/0961203314533601.
- Arima K, Origuchi T, Tamai M, Iwanaga N, Izumi Y, Huang M et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. Ann Rheum Dis. 2005; 64(11): 1653-5. doi: 10.1136/ard.2004.032995.