

# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 15:  
**HEMATOLOGÍA**

Tema 15.4:  
**ADENOPATIAS BENIGNAS, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Dr. Hernán García L.



## ADENOPATIAS BENIGNAS. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Hernán García L.

El sistema linfático está constituido por ganglios linfáticos (o linfonodos) y vasos linfáticos, distribuidos estratégicamente en el organismo para detectar el ingreso de antígenos extraños. La doble circulación, linfática y sanguínea, de los ganglios les permite comunicar información inmunitaria entre sí y con órganos no linfáticos.

Un gran número de enfermedades no neoplásicas produce reacción y aumento de volumen de los ganglios (linfadenopatías). Es difícil decidir cuando un ganglio palpable constituye adenopatía; en general, se acepta que un tamaño igual o menor a 1 cm. descarta patología, y un tamaño igual o superior a 2 cm. obliga a sospecharla. Estos límites son solamente una orientación general, y se deben considerar también otros factores: cambio de volumen en poco tiempo, dolor, signos inflamatorios de vecindad.

Probablemente la causa más frecuente de adenopatías son las infecciones de vecindad, en que el micro-organismo, generalmente bacteriano, ingresa al ganglio por vía linfática. Basta conocer la relación de un sitio anatómico dado con sus ganglios tributarios para dar cuenta de estas adenopatías localizadas: adenopatía submaxilar, con faringe o piezas dentarias; adenopatía pre-auricular, con conjuntiva ocular; adenopatía inguinal unilateral, con sífilis primaria u otras enfermedades venéreas, etc. En adelante, se considerarán poliadenopatías, y sólo por excepción algún tipo de adenopatía localizada especial. En la tabla N°1 se consideran las diferentes causas de poliadenopatías, mencionando sólo algunos ejemplos de cada una de ellas. Se destaca la alta frecuencia de causas virales, y la rareza de las bacterianas, al revés de lo que ocurre en las adenopatías localizadas.

Síndrome mononucleósico. Diferentes agentes etiológicos son capaces de producir este síndrome caracterizado por fiebre, linfocitosis reactiva y adenopatías (tabla N°2). La linfocitosis es igual o mayor que 50%, con al menos 10% de linfocitos reactivos. La fiebre es de intensidad variable, según la causa, y las adenopatías también varían en número y tamaño, pudiendo estar ausentes en algunos casos. Los linfocitos reactivos (linfocitos de Downey) son linfocitos T (en su mayoría CD-8), y se caracterizan por su mayor tamaño, citoplasma pálido, abundante, a veces vacuolar, y núcleo de forma irregular (monocitoide). Las causas más frecuentes y características del

síndrome son virales, y entre éstas, la mononucleosis infecciosa (MI) y el síndrome mononucleósico por citomegalovirus (SMC).

### Mononucleosis infecciosa

Etiopatogenia. El agente causal es el virus de Epstein –Barr, de la familia de los herpes virus. La transmisión del virus es por contacto oral directo (“enfermedad del beso”), y raramente por vía genital. La infección inicial ocurre en el anillo de Waldeyer, desde donde pasa a la circulación; las células infectadas son los linfocitos B de memoria, donde el virus se replica y es detectado por los linfocitos T que finalmente controlan su proliferación.

Epidemiología. La enfermedad se contrae preferentemente entre los 15 y 35 años de edad. En el niño pequeño, el virus causa un cuadro respiratorio alto inespecífico, y en los adultos mayores da un cuadro de fiebre prolongada inespecífico, sin los caracteres del síndrome mononucleósico.

Clínica. Los síntomas iniciales se producen 30 a 45 días después del contagio, teniendo un pródromos de astenia y fiebre seguida de faringitis exudativa, muy similar a una faringoamigdalitis estreptocócica, y adenopatías, preferentemente cervicales, pero que se pueden presentar en otros territorios. Un 50% presenta esplenomegalia, habitualmente moderada; con menos frecuencia, hepatomegalia.

Diagnóstico. La MI genera formación de anticuerpos capaces de aglutinar eritrocitos de otras especies (equinos, ovinos): son los llamados anticuerpos heterófilos, presentes en el 85% de los enfermos después de las 2 primeras semanas. Su detección (reacción de Paul-Bunell) se efectúa por técnicas muy rápidas y sencillas, de tipo cualitativo. En los casos negativos, el diagnóstico se confirma midiendo anticuerpos IgG e IgM anti-capsídicos. La infección antigua se detecta por anticuerpos EBNA (anti-núcleo viral).

Curso y complicaciones. La enfermedad remite entre 3 y 4 semanas. Algunos enfermos hacen un “síndrome” post-MI caracterizado por astenia y adinamia, que puede durar hasta 6 meses. Pueden presentarse complicaciones, generalmente benignas y poco frecuentes: hipertrofia amigdaliana, con obstrucción ocasional de la vía aérea alta; hepatitis (raramente icterica); desarrollo de crioglobulinas, con prueba de Coombs directa, pero raramente con hemólisis clínica; infección faríngea estreptocócica secundaria, que sólo debe tratarse si hay demostración bacteriológica (pues las

penicilinas ocasionan rash cutáneo en estos enfermos, sin que sean alérgicos a ellas). Una complicación grave pero muy rara es la ruptura espontánea del bazo, probablemente favorecida por hiperemia esplénica (el paciente debe hacer reposo en el periodo agudo de la enfermedad). Los pacientes quedan portadores asintomáticos del virus, y de ese modo pueden transmitirlo.

Tratamiento. Sintomático, principalmente reposo en el periodo agudo, y uso de analgésicos y antipiréticos. Excepcionalmente pueden usarse corticoesteroides por periodos breves: cuando hay obstrucción de la vía aérea alta o anemia hemolítica; en otras circunstancias, sólo aumentarán el riesgo de infección bacteriana secundaria.

#### Síndrome mononucleósico por citomegalovirus.

El citomegalovirus pertenece también a la familia de los herpes virus. La infección por vía genital es más frecuente que en la MI, pero de curso asintomático. La infección por vía respiratoria da lugar al síndrome mononucleósico. La célula infectada primariamente es el histiocito, donde el virus se replica y provoca la reacción de linfocitos T. Por razones poco claras, el SMC es infrecuente en adultos jóvenes, y el rango etario de la enfermedad se extiende hasta los adultos mayores. El periodo de incubación es similar al de la MI (30 a 40 días) y los síntomas dominantes son fiebre, mialgias y linfocitosis reactiva en el hemograma. En cambio, las adenopatías están ausentes o son discretas, lo mismo que la faringitis.

Las complicaciones son similares a las de la MI: hepatitis, anemia hemolítica, trombocitopenia, y alteraciones neurológicas como el síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa o la meningitis aséptica (todas ellas infrecuentes). El diagnóstico diferencial se hará con las otras causas de síndrome mononucleósico, especialmente la MI (tabla N° 3); en el adulto mayor, también con las diversas causas de fiebre prolongada.

El tratamiento es sintomático. Antivirales como el ganciclovir tienen indicación sólo en las infecciones de pacientes inmunocomprometidos, cuya expresión clínica es diferente y más grave.

#### Primoinfección por V.I.H.

Consecutivo a la infección por V.I.H. más del 50% de los sujetos desarrollan un cuadro agudo caracterizado por fiebre, dolor faríngeo, hipertrofia faringoamigdalina,

poliadenopatías, ulceraciones orales dolorosas, conjuntivitis y rash cutáneo. Puede haber linfocitosis reactiva, menos relevante que en MI o SMC. Es muy importante reconocer este cuadro, por su alta contagiosidad. El diagnóstico debe confirmarse identificando al virus por técnica de PCR, ya que los anticuerpos no se han formado todavía.

### Toxoplasmosis.

Etiopatogenia. Es causada por el toxoplasma gondii, un parásito intracelular obligado. El toxoplasma tiene 2 ciclos: el definitivo, en el gato, donde los esporozoitos producen gametos (fase sexual) que se fusionan y forman oocistes, posteriormente eliminados con las excretas felinas; el transitorio, en huéspedes intermedios (cordero, cerdo, rata, hombre). El hombre puede infectarse por ingestión de alimentos contaminados con excretas felinas o bien por ingestión de carnes poco cocidas de cerdo o cordero.

Epidemiología. La enfermedad es menos frecuente en zonas cálidas y secas. La seroprevalencia aumenta con la edad, y más del 50% de la población es seropositiva sobre los 50 años de edad.

Clínica. La mayoría de las infecciones en sujetos inmunocompetentes son asintomáticas (exceptuando la infección congénita, que produce complicaciones neurológicas graves, que pueden ser mortales). El síntoma principal son las adenopatías cervicales, aún cuando en una minoría de casos pueden ser de múltiples territorios (supraclaviculares, suboccipitales, mediastínicas, inguinales). Los ganglios son de tamaño mediano, indoloros. El dolor faríngeo es infrecuente, así como los síntomas generales (fiebre, mialgias, cefalea). En los pacientes inmunodeprimidos hay compromiso encefálico y ocular severos, pero las adenopatías están ausentes.

Diagnóstico. Se hace pesquisando anticuerpos IgG e IgM por diferentes técnicas (ELISA habitualmente). Sólo la elevación de anticuerpos IgM indica infección reciente; en caso de resultado negativo y fuerte sospecha clínica, los títulos deben repetirse en 3 semanas.

Curso y complicaciones. La enfermedad se resuelve en algunas semanas, pero las adenopatías pueden persistir por meses. Las complicaciones son infrecuentes: neumonía, miocarditis, encefalopatía. La más frecuente es la coriorretinitis, si bien se observa generalmente en toxoplasmosis congénita o en pacientes inmunodeprimidos.

Tratamiento. Los adultos y niños mayores inmunocompetentes no requieren terapia, excepto los raros casos severos o complicados, que son habitualmente tratados con una combinación de pirimetamina y sulfadiazina.

#### Adenitis tuberculosa.

Es una de las formas extrapulmonares más frecuentes de la enfermedad. En décadas pasadas se observaba principalmente en sujetos inmunocompetentes, pero su incidencia fue decreciendo en el tiempo, hasta la era del SIDA en que nuevamente se ha convertido en una manifestación frecuente de la enfermedad.

El compromiso es generalmente localizado a la región cervical y supraclavicular. Los ganglios son indoloros; crecen lentamente y tienden a comprometer una cadena, adhiriéndose entre sí (ganglios en rosario); pueden llegar a presentar fluctuación (por caseificación) y raramente fistulización. Actualmente es raro observar secuelas, con fibrosis y fístulas crónicas. El diagnóstico puede hacerse por punción ganglionar y cultivo de Koch; en los pacientes inmunodeprimidos la población bacilar es alta, de modo que la baciloscopia en el material aspirado puede ser positiva. Si la punción es insuficiente, el diagnóstico se hará por biopsia ganglionar con baciloscopia y cultivo de Koch además de la histopatología.

#### Adenopatías en enfermedades autoinmunes.

Muchas de ellas pueden acompañarse de adenopatías en algún momento de su evolución. Se observan con mayor frecuencia en el lupus eritematoso sistémico, en la artritis reumatoidea y en el síndrome de Sjögren. Los ganglios son indoloros, no adheridos a piel ni a planos profundos, localizados al territorio cervical o generalizados. El diagnóstico diferencial con linfomas es importante, ya que las enfermedades autoinmunes se asocian con una mayor frecuencia de éstos. La biopsia ganglionar es con frecuencia necesaria; mostrará una hiperplasia reactiva inespecífica; ocasionalmente hay alteraciones difíciles de distinguir de un linfoma, y la inmunohistoquímica será indispensable.

### Adenopatías de causa medicamentosa.

Diversos medicamentos, entre los que destacan penicilina, sulfas y aspirina, pueden provocar una reacción tipo enfermedad del suero, por depósitos endoteliales de complejos inmunes droga-anticuerpo. El cuadro se caracteriza por fiebre, rash urticarial, poliartralgias y adenopatías, y sobreviene entre 3 a 8 días después de la ingestión del medicamento. Esta reacción es infrecuente y puede diagnosticarse por el complejo sintomático y la relación temporal con el medicamento.

Más importantes y graves son las hiperplasias ganglionares causadas por anticonvulsivantes. La ingestión de fenitoína y otros derivados de la hidantoína por periodos prolongados, de al menos 4 meses, pueden provocar una hiperplasia ganglionar predominantemente cervical, a veces voluminosa, muy similar a la causada por linfomas, por lo que requiere biopsia. La histopatología muestra alteraciones similares a las producidas por infecciones virales (ej. MI), aunque a veces la presencia de inmunoblastos binucleados semejantes a células de Reed-Sternberg, puede originar confusión con linfoma. De hecho, un porcentaje minoritario de pacientes puede evolucionar hacia un linfoma, Hodgkin o no-Hodgkin. De allí la importancia de detectar estas adenopatías y suspender oportunamente la ingestión del anticonvulsivante, con lo cual generalmente éstas remiten. También la carbamazepina puede producir este tipo de adenopatías.

### Enfermedad por arañazo de gato.

Provoca habitualmente una adenopatía localizada, con signos inflamatorios (dolorosa), que puede ir a la supuración en un 30% de los casos; cuando se fistuliza espontáneamente no deja cicatriz. Las localizaciones más frecuentes son, en ese orden: axilar, cervical e inguinal.

El agente causal es *Bartonella henselae*, un bacilo Gram negativo pequeño, difícil de cultivar, transmitido por arañazo (a veces, sólo lamido) de un gato joven infectado. El sitio de la inoculación puede pasar inadvertido, o formarse lesión pustulosa 3 a 5 días después; una a dos semanas más tarde se inflama el ganglio tributario, adenopatía que puede persistir semanas o algunos meses. Una forma particular de la enfermedad es el síndrome óculo-glandular de Parinaud, con infección ocular que provoca una conjuntivitis granulomatosa y posteriormente adenopatía pre-

auricular. La enfermedad es asintomática en el gato, que la adquiere a través de la pulga felina.

El diagnóstico se hace por serología; un título de IgG superior a 1:64 o IgM positivo se consideran significativos, asociado a clínica compatible. El examen por PCR es más específico, pero raramente necesario.

Con escasa frecuencia la enfermedad se hace generalizada, con poliadenopatías y hepatoesplenomegalia. Complicaciones infrecuentes son: encefalopatía, artritis, neumonitis atípica o hepatitis granulomatosa.

El tratamiento se hace con macrólidos (por ej. azitromicina 500 mg. diarios durante 5 días); su necesidad es discutible en los casos no complicados, pues no acorta la duración de la enfermedad.

#### Enfermedad de Kikuchi.

Sinónimos: enfermedad de Kikuchi-Fujimoto; linfadenitis histiocitaria necrotizante.

Descrita inicialmente en Japón, se ha encontrado posteriormente en todo el mundo, si bien con una frecuencia baja. Su etiopatogenia aún se discute. La etiología infecciosa no se ha demostrado, si bien es posible que algunos agentes jueguen algún papel desencadenando una reacción autoinmune que parece ser la causa de la enfermedad. Relación con otras patologías autoinmunes, en especial lupus eritematoso sistémico, no se ha demostrado. La enfermedad se presenta a cualquier edad, con predominio en adultos jóvenes.

Las adenopatías son preferentemente cervicales, aunque pueden generalizarse; son precedidas por un pródromo de fiebre y síntomas de tipo gripal. Se resuelven en un lapso variable, desde pocas semanas hasta 6 meses. Complicaciones infrecuentes: meningitis aséptica, ataxia cerebelosa, hepatitis, síndrome tipo lupus (“lupus like”).

El diagnóstico puede sospecharse por el examen citológico de una punción ganglionar, pero sólo es confirmado por la biopsia. Puede ser difícil la diferenciación con adenopatía lúpica o con linfoma de Hodgkin. En un 25% de los casos existe un síndrome mononucleósico.

Tratamiento: sintomático (AINES). Uso de corticoides solamente en formas graves o con complicaciones.

Tabla N.1

Causas de poliadenopatías benignas

1. Bacterianas: tifoidea, brucelosis, tuberculosis.
2. Virales: mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, rubéola, hepatitis A, HIV, Adenovirus.
3. Parasitarias: toxoplasmosis.
4. Inmunológicas: LES, síndrome de Sjogren, enfermedad de Kikuchi.
5. Por medicamentos: fenitoína, carbamazepina.

-8-

Tabla N. 2

Causas más frecuentes de síndrome mononucleósico

Virus de Epstein-Barr

Citomegalovirus

Rubeola

Virus de la hepatitis A

Toxoplasma gondii

Adenovirus

Tabla N.3

Diagnóstico diferencial entre MI y SMC

	<u>MI</u>	<u>SMC</u>
Fiebre:	+++	+++
Faringitis:	+++	+
Adenopatías	+++	+
Esplenomegalia:	++	+-
Anticuerpos heterófilos:	(+)	(-)

Referencias.

1. Williams Hematology, Seventh Ed. (2006). Chapter 84: Mononucleosis Syndromes. Robert F. Betts.

2. Principles of Internal Medicine, Harrison's 15 Ed. (2001). Chapter 247: Toxoplasma Infection. Lloyd H. Kasper.
3. Hematología. Diagnóstico y tratamiento, Guido Osorio S. 3ª Ed. (2008). Capítulo 19: Linfadenopatías benignas. R. Etcheverry.
4. The Lymphomas. Canellos, Lister and Sklar. (1998). Chapter 30: Disorders that Mimic Lymphomas or May Precede Lymphoma.
5. Carithers, HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1.200 patients. Am J Dis Child. Nov. 1985; 139 (11): 1124-33.
6. Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. Am J Clin Pathol, Jul. 2004; 122(1): 141-52.
7. En Internet: eMedicine ("Cat scratch disease" y "Kikuchi-Fujimoto disease").

-9-

### **Caso Clínico.**

Un joven de 18 años consulta por masa inguinal dolorosa, de 4 días de evolución. No ha presentado fiebre ni compromiso del estado general. El examen físico revela un conglomerado ganglionar inguinal derecho, formado por 3 a 4 ganglios algo adheridos entre sí, muy sensibles al tacto, con leve edema, sin fluctuación. No hay otras adenopatías palpables ni visceromegalia abdominal. Entre los antecedentes relevantes, niega relaciones sexuales recientes, y no ha advertido lesiones cutáneas en las extremidades, aunque tiene 2 gatos pequeños con los que juega y que ocasionalmente le causan rasguños en las extremidades.

**¿Qué examen contribuiría a confirmar el diagnóstico más probable?**

- a) Hemograma.
- b) Biopsia ganglionar.
- c) Serología para Bartonella.**
- d) Ecotomografía inguinal.
- e) Serología para toxoplasma gondii.

**Respuesta correcta c). Comentarios:** El diagnóstico etiológico más probable es la enfermedad por arañazo de gato. La respuesta correcta es c, ya que demostraría una infección reciente por Bartonella henselae. El hemograma no aporta al diagnóstico, porque esta enfermedad no es causa de síndrome mononucleósico. La biopsia ganglionar se justifica solamente en casos dudosos, y principalmente para descartar un

linfoma más que para confirmar diagnóstico. La ecotomografía ayudaría solamente en caso de duda acerca de la naturaleza ganglionar de la masa. La serología para toxoplasma apunta a un diagnóstico improbable, ya que si bien está relacionada con felinos, la puerta de entrada del agente es digestiva, y las adenopatías son cervicales, y raramente más generalizadas.