

## Estudio de adenopatías

Javier Pascua Molina<sup>a</sup> y J. Cordero Martínez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Cáceres.

<sup>b</sup>Médico Residente Medicina Familiar y Comunitaria UD. Cáceres.

### INTRODUCCIÓN

Se presentó en sesión clínica hospitalaria para su discusión entre los médicos residentes de medicina familiar y comunitaria, así como de otras especialidades, fundamentalmente médicas, el estudio realizado a un paciente de 63 años, cuyo motivo de consulta era la presencia de una adenopatía supraclavicular izquierda.

Del trabajo realizado exponemos lo que pensamos puede ser más orientativo para canalizar el estudio de esta patología.

### CASO CLÍNICO

Varón de 63 años con antecedentes personales de cardiopatía isquémica con IAM y obesidad, que acude a consulta para estudio de cuadro constitucional y aparición de adenopatía supraclavicular izquierda. Al ingreso refiere cuadro de tos y expectoración blanquecina de 20 días de evolución, sin fiebre, dolor lumbar de larga evolución sin características definidas. Se acompaña de astenia e hiporexia de una semana de evolución con pérdida de peso de 30 kg a lo largo del último año. En los tres últimos días le apareció un bulto en cara lateral izquierda del cuello, no doloroso y sin síntomas inflamatorios.

En la exploración destaca buen estado general, adenopatías laterocervicales bilaterales, duras e indoloras, adheridas a planos profundos y adenopatía supraclavicular izquierda de diámetro mayor a 5 cm, dura e indolora, adherida a planos profundos. Auscultación cardíaca normal y pulmonar con abolición del murmullo vesicular en base izquierda con signos de derrame pleural. En el abdomen destaca la sensación de masa en hipocondrio y vacío izquierdo aunque difícil de percibir por la obesidad. Resto de la exploración normal.

De las pruebas complementarias realizadas destacan:

1. Hb 11,4, HCT 32%, VCM 92,4, leucocitos y fórmula leucocitaria dentro de los límites normales, plaquetas 111.000, IP 65%, fibrinógeno 684 mg %; estudio bioquímico de función renal, glucemia, iones y PT/albúmina dentro de los límites normales. Sistemático de orina normal.

2. Colesterol: 113; triglicéridos: 258. TSH: 2,48.
3. Enzimática hepática: GOT: 29; GPT: 25; GGT: 30; FAL: 289; LDH: 1.339.
4. Inmunoglobulinas: normales.
5. Mantoux (+) 16 mm; serología frente a *Mycoplasma* (IgG) positiva, resto de serología frente a atípicas negativas. Aglutinaciones frente a *Salmonella* y *Brucella* negativas. Serología frente a VEB, CMV y toxoplasma negativas.
6. Marcadores tumorales en suero negativos.

Los estudios radiográficos realizados son:

- Radiografía de tórax. Cardiomegalia a expensas de VI con derrame pleural izquierdo que ocupa el tercio inferior del campo sin apreciar otras lesiones en el parénquima pulmonar.
- Radiografía de columna cervical y dorsolumbar. Signos de espondiloartrosis generalizada.
- Radiografía de esófago, estómago y marco duodenal. Se aprecia una masa que desplaza curvatura mayor y destruye los pliegues gástricos. Resto de exploración normal.
- Ecografía abdominal. Se aprecia masa heterogénea que ocupa el hilio esplénico y envuelve el bazo con hígado heterogéneo sin LOE en su interior. Resto de la exploración dentro de los límites normales.
- TC toracoabdominal. Importante derrame pleural izquierdo y atelectasia de LII con masa mediastínica sólida de bordes bien definidos en compartimento prevascular izquierdo. Hígado sin LOE en su interior. Esplenomegalia heterogénea con lesiones hipodensas periféricas y masa sólida hipodensa de gran tamaño en el hilio esplénico que llega hasta polo superior de bazo y desplaza el estómago llegando a la cola del páncreas. Adenopatía a nivel del ligamento gastrohepático.

Se efectúan las siguientes técnicas complementarias diagnósticas:

1. Toracocentesis (diagnóstica y evacuadora). Exudado linfocitario con BK (-), cultivos aerobios y anaerobios (-), ADA (-), marcadores tumorales negativos salvo Ca 125 elevado. Citología negativa para malignidad.
2. Fibrogastroscoopia. Se aprecia compresión extrínseca de cuerpo gástrico. Resto de la exploración dentro de los límites normales. No se realizó biopsia gástrica al apreciar mucosa normal.

Correspondencia: Dr. J. Pascua Molina.  
Avda. Ruta de la Plata, 4, 1º. F. 10001 Cáceres.

## DISCUSIÓN

Los síntomas guía del paciente que acabamos de referir son sin duda la presencia de una voluminosa adenopatía supraclavicular izquierda y otras bilaterales en el cuello, además del derrame pleural izquierdo y la presencia de una masa en HI/VI.

Debemos, por tanto, plantear el diagnóstico diferencial con los principales cuadros que producen adenitis subagudas y crónicas tales como:

- Adenitis bacteriana con síntomas inflamatorios marcados (*Streptococcus* grupo A, *Staphylococcus aureus*), o poco marcados (TBC, brucelosis).
- Sarcoidosis.
- Infecciones micóticas.
- Síndromes mononucleósicos (CMV, toxoplasmosis, VEB).
- Síndromes linfoproliferativos (linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano).
- Leucosis. Metástasis.

Sin olvidar las posibilidades diferenciales de los otros signos guía con los cuadros siguientes:

Las adenitis bacterianas por *Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae* tipo B, etc., suelen tener un comienzo más abrupto, con afección del estado general, cursar con hemocultivos positivos, presentar leucocitosis y desviación izquierda, circunstancias que no se dan en este caso.

Las adenitis por *Mycobacterium, tuberculosis* o micobacterias atípicas se deben plantear, debido al resultado de tuberculina positiva; sin embargo, los datos de la radiografía de tórax y el estudio posterior de la adenopatía descartó la infección por micobacterias.

El síndrome mononucleósico es otro posible diagnóstico a barajar. La ausencia de faringoamigdalitis, sin hepatomegalia, ni linfomonocitosis en sangre periférica, pero sí con esplenomegalia, con negatividad para la prueba de Paul-Bunnell, la ausencia de anticuerpos anti-CMV, antitoxoplasma, etc., descartan una mononucleosis infecciosa clásica o las otras etiologías de síndromes mononucleósicos.

La brucelosis suele cursar con adenopatías generalizadas y leucopenia, el diagnóstico se basa en el hemocultivo y las aglutinaciones, son negativas.

La sarcoidosis suele cursar con adenopatías generalizadas junto con historia de fiebre intermitente, astenia, pérdida de peso y sudación nocturna, datos clínicos que faltan en la historia del paciente.

Podría tratarse de una infección micótica, pero estos cuadros son poco frecuentes en nuestro medio, se trataba de un paciente inmunocompetente y la biopsia ganglionar no revelaba imágenes de infección por hongos.

El estado del paciente, la presencia de anemia, de hepatosplenomegalia y de adenopatías generalizadas podrían indicar la presencia de una leucosis, metástasis o linfoma Hodgkin o no hodgkiniano.

Por otro lado, el derrame pleural se debe diferenciar con:

– Coexistencia con edemas periféricos y/o ascitis, que nos haría pensar en insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía crónica, síndrome nefrótico, hipoalbuminemia de otras etiologías.

– Síndrome general sin fiebre, que orienta junto con la anorexia, astenia y pérdida de peso hacia una neoplasia (pulmonar, digestiva, mama, metastásico).

– Si se presentara fiebre, orientaría hacia un problema infeccioso como neumonía típica, atípica o tuberculosa, que se descarta.

– El derrame pleural junto con artralgia, artritis y/o manifestaciones cutáneas, constituye un dato sugerente de lupus eritematoso sistémico, aunque se dudará del diagnóstico en pacientes que no posean otras manifestaciones de afección inmunológica para cumplir los criterios diagnósticos de dichos procesos.

Los procedimientos diagnósticos a realizar, de una manera estandarizada, incluyen una serie de pasos protocolizados a seguir:

### 1. Esencial:

– Historia y exploración clínica completa destinada a valorar la afección ganglionar así como la existencia de síntomas B.

– Analítica a realizar: hematología completa. Coagulación. Mantoux. Serología para EBV, CMV, toxoplasma. Anticuerpos anticardiolipina. Coombs. Marcadores tumorales. Perfil hepático, renal, calcio y electroforesis proteica.

- Radiológicas: radiografía de tórax, TC toracoabdominal.
- Biopsia de ganglios accesibles-diagnóstico histológico.
- Biopsia de médula ósea.

### 2. Esencial en algunas situaciones clínicas:

- Punción lumbar.
- Radiografía EED y endoscopia digestiva.
- Examen citológico del derrame pleural.
- Exploraciones con galio (SPECT).

### 3. Pruebas útiles pero no esenciales:

- Análisis fenotípico de marcadores celulares.
- Análisis citogenético.
- Biopsia hepática.
- Gammagrafía ósea.
- Linfografía.
- Ecografía.
- Resonancia magnética.
- Ecocardiograma.
- Laparotomía.

Algunos de los procedimientos diagnósticos indicados están al alcance de los niveles asistenciales de atención primaria, estando otros sólo indicados para su utilización por la atención hospitalaria.

El último procedimiento diagnóstico realizado fue una biopsia ganglionar de la adenopatía más accesible, dando como resultado del estudio anatomopatológico: linfoma inmunoblástico de células B, estadio III SB.

## Situación actual de los linfomas

### Definición de linfoma maligno

Son transformaciones neoplásicas que residen predominantemente en los tejidos linfoides.

Etiológicamente no se ha podido demostrar la existencia de virus infectantes salvo en algunos casos concretos (linfoma de Burkitt, etc.), pero sí se han podido demostrar alteraciones genéticas (*oncogenes*) que aparecen involucradas en transformaciones linfomatosas, se encuentran bajo el control de los genes que controlan la proliferación y diferenciación de las células B. También se ha documentado la acción de determinadas enfermedades primarias inmunosupresoras en la génesis de los linfomas mediante la disregulación inmunitaria provocada por estas enfermedades.

Las dos principales variantes de linfoma son: Hodgkin y no hodgkiniano.

El 90% de los linfomas no hodgkinianos corresponden a la estirpe B, basado en la expresión de Ag restringidos a las células B, así como a la distribución clonal de los genes codificadores de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas. Éstos aparecen diferenciados en la tabla 1.

### Clasificación histológica de los linfomas no hodgkinianos

Históricamente, es una clasificación dificultosa, tanto para anatomopatólogos como para clínicos. Por ello, se basa fundamentalmente en el subtipo histológico y menos en el estadio clínico.

Actualmente hay dos tipos de clasificaciones. La primera que se desarrolló fue realizada en 1966 por Rappaport basada en el patrón de la arquitectura ganglionar, tanto a bajo aumento como a gran aumento. Divide los linfomas no hodgkinianos en dos tipos básicos: difuso y nodular o folicular. En el tipo nodular los ganglios conservan parte de la arquitectura con formación de "centros germinales". En el tipo difuso la arquitectura ganglionar esta prácticamente borrada. También subdividió en subtipos dependiendo de la diferenciación celular: bien diferenciado, escasamente diferenciado e histiocítico. Esta clasificación tenía la importancia de señalar que cada tipo evolucionaba de forma natural diferenciada y una respuesta al tratamiento específica.

Durante los años setenta aparecieron una serie de clasificaciones basándose en la inmunología, que posteriormente fueron unificadas, para poder estandarizar los resultados tera-

péuticos en la *working formulation* que incorporó lo mejor de cada clasificación, y sobre todo tenía una relevancia clínica.

Divide a los linfomas no hodgkinianos en:

– Bajo grado. Se caracterizan por una indolencia clínica (alto porcentaje de asintomáticos) y baja respuesta al tratamiento. Aparecen en pacientes de edad media o avanzada (sexta década), sin apenas síntomas salvo la linfadenopatía generalizada, que en algunos tipos aparece y desaparece temporalmente. Los más frecuentes son los gastrointestinales (afección gástrica es la más frecuente), seguido de la ileal, y suelen ir precedidos de enfermedades intestinales crónicas –celíaca, esteatorrea– y los pulmonares (suelen presentarse como nódulos solitarios uni o bilaterales asociados a adenopatías hiliares). Analíticamente sin datos importantes y en médula ósea hay invasión en el 75-90%, presencia de paraproteína monoclonal en suero; sin tratamiento tienen una supervivencia media de 8-10 años.

El síndrome de Richter consiste en la transformación histológica de una linfoma linfocítico de células pequeñas en un linfoma difuso de células grandes que se da en un pequeño porcentaje de casos.

Se integran en este grupo los siguientes linfomas:

1. Linfocítico de células pequeñas (4%).
2. Folicular de células pequeñas hendidas (23%).
3. Folicular mixto (8%).

– Grado intermedio. Son pacientes de mediana o avanzada edad. Tienen una rápida evolución ya que la clínica la presentan en situaciones muy avanzadas y una tasa de curaciones bajas aunque con las terapias actuales mejoran sus perspectivas de supervivencia media global.

Se integran en este grupo los siguientes linfomas:

4. Folicular de células grandes (4%).
5. Difuso de células pequeñas hendidas (7%).
6. Difuso mixto (7%).
7. Difuso de células grandes (19%).

– Alto grado. Aparece en el contexto de otra enfermedad de tipo inmunitario o linfoproliferativo en pacientes entre 30 y 50 años. Los síntomas más frecuentes son los del anillo de Waldeyer seguidos de los gástricos y los pulmonares. Es fácil que los pacientes presenten síntomas de tipo B y otros datos analíticos indicativos de afección de médula ósea o de estado avanzado del proceso. En la variedad inmunoblástica, los síntomas se inician con adenopatías supraclaviculares, cervicales y axilares, así como masa mediastínica anterior con síndrome de vena cava superior, derrame pleural y masa abdominal; también es fácil la afección del SNC. Tenían una corta supervivencia antes de usar las modernas pautas quimioterápicas.

En este grupo se integran los siguientes linfomas:

8. Inmunoblástico (8%).
9. Linfoblástico (4%).
10. Células pequeñas no hendidas (5%).

Tabla 1. Clasificación de los linfomas

Clases de linfomas	No hodgkinianos	Hodgkin
Origen celular	90% células B 10% células T	No se ha encontrado
Zonas de afección		
Localizada	Infrecuente	Frecuente
Diseminada a ganglios	No contiguos	Contiguos
Extraganglionar	Frecuente	Infrecuente
Mediastínica	Infrecuente	Frecuente
Abdominal	Frecuente	Infrecuente
Médula ósea	Frecuente	Infrecuente
Síntomas B	Infrecuente	Frecuente
Translocaciones cromosómicas	Frecuente	No descritas
Posible curación	30-40%	< 75%

**Tabla 2. Comparación entre las dos clasificaciones de los linfomas**

<i>Working formulation</i>	<i>Rappaport</i>
Bajo grado	
1. Linfocítico de células pequeñas	Bien diferenciado-linfocítico diferenciado
2. Folicular-células pequeñas hendidas	Nodular escasa/diferenciada linfocítico
3. Folicular mixto	Nodular mixto linfocítico/histiocítico
Grado intermedio	
4. Folicular-células grandes	Histiocítico nodular
5. Difuso células pequeñas hendidas	Difuso linfocítico escasamente/diferenciado
6. Difuso mixto-células pequeñas y grandes	Difuso mixto-linfocítico histiocítico
7. Difuso células grandes	Histiocítico difuso
Alto grado	
8. Inmunoblástico de células grandes	Histiocítico difuso
9. Linfoblástico	Linfoblástico difuso
10. Células pequeñas no hendidas	Indiferenciado difuso

Esta clasificación nos ha permitido establecer unos criterios de valoración estándar en cuanto a supervivencia y posible curabilidad, que se reflejan en la tabla 3.

**Tabla 3.**

Clasificación	Supervivencia a los 5 años (%)	Curabilidad
1	59	No
2	70	No
3	50	Posible
4	45	Probable
5	33	Sí en localizado
6	38	Sí en localizado
7	35	Potencialmente
8	32	Potencialmente
9	26	No
10	23	No

Una comparativa entre ambas clasificaciones queda establecida en la tabla 2.

El sistema de determinación de estadios de Ann Arbor (tabla 4), que se diseñó para los linfomas de Hodgkin también se utiliza para los linfomas no hodgkinianos, aunque con menor grado de significación debido a la distinta forma de diseminación.

A los estadios descritos se añade la presencia o no de síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso > 10% y sudación nocturna). Es menos frecuente en los linfomas no hodgkinianos (aproximadamente en el 20% de los casos) que en los linfomas de Hodgkin.

**Presentación clínica y diagnósticos diferenciales**

Más de las 2/3 partes de los linfomas no hodgkinianos se inician con la aparición de linfadenopatías periféricas persistentes que se caracterizan por la presencia de:

- Ganglios de tamaño superior a 1 cm, duros e indoloros.
- Ganglios que persisten más de 6 semanas y que no se asocian a un cuadro infeccioso fácilmente identificable (VEB, CVM, VIH, toxoplasma).

- Esta presentación inicial es más frecuente en los adultos cuando se trata de un linfoma no hodgkiniano y en los jóvenes en la presentación de un linfoma de Hodgkin.

- Es poco frecuente la presencia de síntomas B en los linfomas no hodgkinianos.

- Hay una serie de afecciones ganglionares que pueden orientar hacia un tipo u otro de linfoma (afección del anillo de Waldeyer, ganglios epitocleares, ganglios mesentéricos es más sugerente de linfomas no hodgkinianos pero es menos frecuente la presentación de adenopatías mediastínicas).

- También pueden cursar con aparición de síntomas torácicos, abdominales y extraganglionares:

1. Entre los síntomas torácicos se encuentra la presencia de tos persistente y molestias torácicas inespecíficas así como la presencia de un síndrome de vena cava superior y la aparición de derrame pleural, que dadas sus características bioquímicas del líquido (exudado con glucosa baja) hay que diferenciarlo de los secundarios a enfermedad metastásica, siendo los más frecuentes los de pulmón (30%) y los de mama (25%) que cursan con una disnea desproporcionada con respecto al tamaño del derrame.

2. En la afección abdominal destaca la presencia de una masa y/o esplenomegalia con aparición de dolor crónico sin una focalidad y un ritmo claro, sensación de pesadez posprandial y llenado fácil, posibilidad de obstrucción intestinal pudiendo llegarse a la perforación de víscera hueca y la hemorragia digestiva.

Los linfomas abdominales presentan características clínicas y radiológicas que pueden hacer difícil su distinción de la enteritis regional, siendo la existencia de hepatosplenomegalia y adenopatías periféricas datos importantes para su diagnóstico diferencial, aunque en muchos casos es preci-

**Tabla 4. Sistema de determinación de estadios de Ann Arbor**

Estadio I	Afección de una única región ganglionar o de una única afección extralinfática
Estadio II	Afección de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma. También puede incluir la afección localizada de una localización extralinfática (estadio II E)
Estadio III	Afección de regiones ganglionares o localizaciones extralinfáticas a ambos lados del diafragma
Estadio IV	Afección diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con afección ganglionar

so la realización de laparotomía para llegar al definitivo diagnóstico si no existen manifestaciones externas.

3. En la afección extraganglionar destacan la presencia de anemia y trombopenia debido a la esplenomegalia o a la infiltración de médula ósea, la aparición de lesiones cutáneas infiltrativas, masas testiculares, compromiso de médula espinal, lesiones óseas aisladas y posible meningitis linfomatosa.

Como conclusión, diremos que el estudio protocolizado de una patología relativamente frecuente, como es la presencia de adenopatías, debe ser un trabajo conjunto entre ambos niveles asistenciales (atención primaria y especializada) ya que precisa, en las partes finales del estudio, la utilización de técnicas y tratamientos muy especializados, que incluyen la colaboración de distintos especialistas (medicina interna, oncología, radiodiagnóstico, hematología y anatomo-

mía patológica), no restando, por ello, importancia al trabajo protocolizado desarrollado en los niveles de atención primaria.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Climent MA et al. Linfomas originados en el área otorrinolaringológica: experiencia de 10 años. *Med Clin (Barc)* 1991; 97.
- Freedman AS, Nadler LM. Linfomas malignos. En: Harrison, editor. *Principios de medicina interna*. 1994; 13: 2042-2059.
- Hayes BF. Adenomegalias y esplenomegalias. En: Harrison, editor. *Principios de medicina interna*. 1994; 13: 379-386.
- Losa García JE, Miró Meda JM, García Alcaide F, Gatell Artigas JM. Síndrome mononucleósico. *Enferm Infec* 1998; 323-327.
- Martínez Fernández AR, Fuentes Corripio I, Rodríguez Ferrer M, Domingo Fernández CJ. Toxoplasmosis. *Enferm Infec* 1998; 281-287.
- Menárguez Palanca J, Carrión Galindo JR. Linfomas pulmonares. *Med Clin (Barc)* 1995; 104.
- Montserrat E, Díaz Mediavilla J. Enfermedades ganglionares. En: Farre-Rozman, editor. *Medicina interna*. 1995; 13: 1726-1753.