



Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario - Argentina



Carrera: Medicina

Tercer Ciclo: Diagnóstico, Tratamiento y Recuperación

Área: Clínica Médica 5to año



UNIDAD TEMÁTICA 44: ADENOPATÍAS. LINFOMAS.

Autor: Julieta Palma¹, Elías Nassier², Jazmín Morales²

¹Clínica Médica – UDA Hospitales Municipales

²Ayudante de Cátedra Clínica Médica – UDA Hospital Centenario

OBJETIVOS:

- Comprensión y recuperación de conocimientos vinculados al sistema inmune y ontogenia linfoide.
- Reconocimiento de adenopatías en el examen físico y a través del interrogatorio.
- Jerarquización y abordaje del paciente con adenopatías y poliadenopatías.
- Conocer la fisiopatología y las formas de presentación características de las múltiples causas: infecciosas, inflamatorias y neoplásicas.
- Identificar signos de alarma que orienten a patología maligna.
- Reconocimiento de síntomas asociados orientativos a distintas patologías.
- Optimizar el uso racional de exámenes complementarios (laboratorio, diagnóstico por imágenes, biopsia).
- Introducir el síndrome mononucleósico y sus diagnósticos diferenciales.
- Conocer las formas de presentación, clasificación y estadificación del linfoma: subtipos y claves diagnósticas para distinguirlos.
- Urgencias en Oncohematología: síndrome de lisis tumoral.

Contenidos a recuperar: Inmunología (Injuria y Defensa, Crecimiento y Desarrollo), Ontogenia linfoide (Defensa), Inflamación (Injuria), Semiología: adenopatías (Injuria, Defensa).

Caso Clínico:

Benito tiene 29 años, desde hace 7 años vive en Estados Unidos, donde estudia Música en la Universidad de Nueva York, realizó trabajos temporarios en el rubro gastronómico y participó de distintos proyectos culturales y turísticos. Tuvo diferentes viviendas y compartió con personas de diferentes partes del mundo. Comienza hace dos meses con fatiga, nota que no puede completar su rutina de ejercicios en el gimnasio. Además, ha perdido peso sin hacer dieta (3 kg).

Además de la fatiga, agrega malestar generalizado y sensación febril. Algunas noches se despierta sudoroso y con escalofríos. De 1 semana de evolución nota una tumoración laterocervical izquierda, que le recuerda a las faringoamigdalitis que tuvo en la infancia. Comienza a automedicarse con amoxicilina/ácido clavulánico, sospechando que se trata de lo mismo.

Es evaluado por médico internista en USA, en forma particular, donde le indican realizar una serie de estudios que no cubre su Seguro, por lo que decide viajar a la Argentina, visitar a su familia y realizar una consulta con Hernán el médico de su familia.

Antecedentes personales:

- Apendicectomía en la infancia. No recuerda el año.
- Faringoamigdalitis a repetición con amigdalectomía a los 10 años.
- No refiere medicación habitual.

Hábitos:

- Refiere ser asiduo a fiestas electrónicas y consumir ocasionalmente M.D.M.A. No fuma y bebe alcohol socialmente.
- Dieta variada.
- Realiza actividad física en forma cotidiana y musculación en forma trisemanal. Se suplementa con creatina, desde hace 4 meses.
- No tiene pareja estable, y no usa método de barrera habitualmente, tiene sexo con hombres cis, insertivo (activo), receptivo (pasivo) y oral, y con mujeres cis. Aproximadamente con más de 8 parejas en los últimos 6 meses.

Antecedentes familiares:

- Madre, Ma. del Pilar: hipotiroidismo y nódulo tiroideo, colitis ulcerosa, miopatía inflamatoria paraneoplásica por cáncer de colon.
- Padre, Rodolfo: hepatopatía crónica en fase cirrótica, y complicaciones asociadas.
- Hermana, Milagros: lupus eritematoso sistémica y complicaciones asociadas.
- Hermana, Maite: trombosis venosa profunda y enfermedad celíaca.
- Abuelo materno, Juan Manuel: enfermedad de Parkinson, fallecido por mieloma múltiple y sus complicaciones.
- Abuela materna, Lucía: artritis reumatoidea, cáncer de pulmón.
- Abuela paterna, Graciela: fallecida por cáncer de mama.
- Abuelo paterno, Isidoro: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo2, fallecido de ACV.

Al **examen físico**: (datos destacables y orientado al problema)

Se encuentra lúcido. Impresiona enfermo.

Signos vitales: TA 120/70 mmHg, FC 78 lpm, FR 16 rpm, afebril, Sat O₂ 99% (FiO₂ 0.21)

Cabeza y cuello: se palpan múltiples adenopatías latero-cervicales bilaterales, de 1–2 cm de diámetro, firmes, duro-elásticas, no dolorosas, no adheridas a planos profundos.

Región supraclavicular: adenopatía izquierda palpable de aproximadamente 1,5 cm. Elástica, móvil.

Axilas e ingles: se palpan adenopatías pequeñas, dolorosas, elásticas, a predominio inguinal derecho.

Abdomen: blando, depresible, indoloro. Bazo palpable a 2 cm del reborde costal.

PREGUNTAS GUÍAS:

- ✓ *Realice una lista de problemas de Benito.*
- ✓ *¿Qué características de las adenopatías le resultan relevantes desde el punto de vista clínico? ¿Qué síntomas asociados?*
- ✓ *¿Qué datos desde la epidemiología, hábitos, antecedentes resultan significativos como pistas etiológicas?*
- ✓ *¿Podría englobar a Benito dentro de un síndrome?*
- ✓ *Seleccione el dato guía y establezca diagnósticos diferenciales con los datos brindados hasta el momento.*
- ✓ *Defina los exámenes complementarios que solicitaría.*

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:

- **Laboratorio:**

Hemoglobina (g/dL)	12.1
Hematocrito (%)	36
VCM (fl)	86.1
HCM (pg)	30.4
Glóbulos blancos (/mm)	9800
Neutrófilos (%)	35
Eosinófilos (%)	0
Basófilos (%)	0
Linfocitos (%)	55
Monocitos (%)	10
Plaquetas (/mm)	148000
Glicemia (mg/dl)	71
Urea (mg/dl)	50
Creatinina (mg/dl)	1.25

Sodio (mEq/l)	135
Potasio (mEq/l)	5.4
Cloro (mEq/l)	99
Calcio (mg/dL)	6.7
Fósforo (mg/dL)	1.6
Magnesio (mg/dL)	1.5
Bilirrubina total (mg/dL)	3
TGO (UI/L)	90
TGP (UI/L)	88
FAL (UI/L)	145
GGT (UI/L)	92
LDH (UI/L)	1200
VES (mm/1° hora)	138
PCR (mg/L)	50.3

**informa linfocitos atípicos. Se solicita Frotis de Sangre Periférica.*

PREGUNTAS GUÍA

- ✓ *¿Cómo interpreta los hallazgos del laboratorio?*
- ✓ *¿Indicaría continuar con antibioticoterapia?*
- ✓ *¿Qué valor le asigna a la presencia de linfocitos atípicos? ¿Sería de utilidad un frotis de sangre periférica?*
- ✓ *Estos resultados, ¿descartan un síndrome mononucleósico? ¿Cuáles son las principales causas y presentación clínica del mismo?*
- ✓ *¿Cuáles son los elementos sugerentes de patología infecciosa y cuáles de patología no-infecciosa?*

EVOLUCIÓN:

Una semana después Benito concurre a la consulta con los resultados que se encontraban pendientes. Refiere notable empeoramiento del cuadro, ha tenido al menos un registro febril diario y manifiesta exacerbación de la astenia.

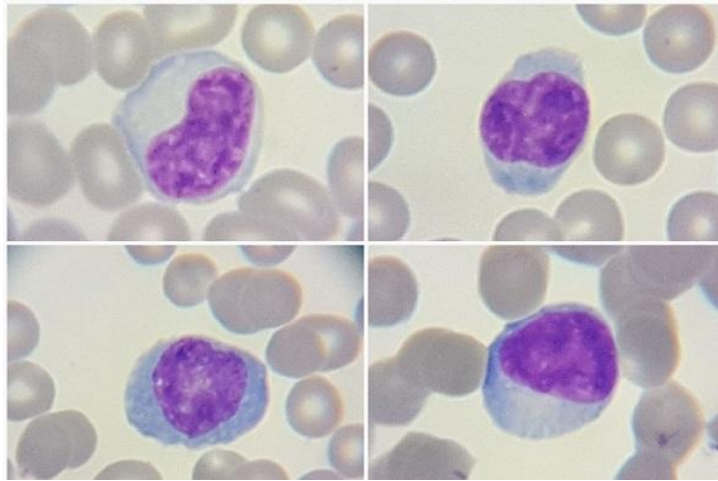
Al examen físico la tumoración laterocervical ha crecido notablemente, impresiona conglomerado ganglionar.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- **Laboratorio:**
 - **HIV 1–2 (Ac):** No reactivo
 - **HBsAg:** No reactivo
 - **Anti-HBs:** Reactivo
 - **Anti-HBc total:** No reactivo
 - **Anti-HBc IgM:** No reactivo
 - **Anti-HCV:** No reactivo
 - **EBV VCA IgM:** Negativo
 - ***EBV VCA IgG:** Positivo
 - **EBV EBNA IgG:** Positivo
 - ***CMV IgM:** Negativo
 - **CMV IgG:** Negativo

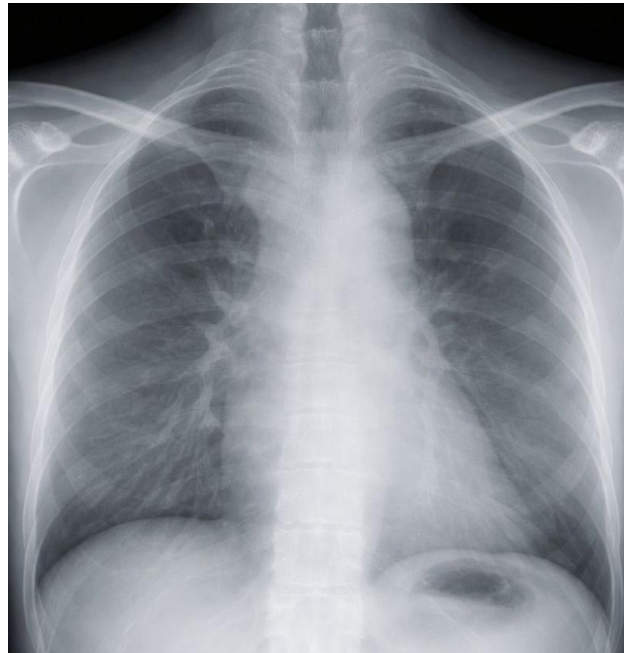
* EBV: Virus de Epstein-Barr, CMV: cytomegalovirus

- **Frotis de sangre periférica (FSP):** Leve anisocitosis, normocromía, normocitosis. Fórmula invertida con presencia de linfocitos reactivos. Agregados plaquetarios y aisladas macroplaquetas.



Frotis de sangre periférica

Radiografía de tórax:



PREGUNTAS GUÍA

- ✓ *Identifique signos de alarma en la evolución clínica.*
- ✓ *¿Puede definir alguna conducta a partir del FSP?*
- ✓ *¿Qué hallazgos de la radiografía de tórax le parece relevante?*
- ✓ *¿Qué estudios considera fundamentales para arribar al diagnóstico?*
- ✓ *¿Le parece útil solicitar ecografía del conglomerado ganglionar o elegiría otro tipo de estudios?*

EVOLUCIÓN (PARTE II):

Ya transcurrieron dos semanas desde la primera consulta en Argentina. Esta vez acude por guardia, por empeoramiento del cuadro y del estado general, asociado a una disminución del ritmo diurético. Al ingreso se le solicita un laboratorio que evidencia franca disminución del clearance de creatinina y uricemia elevada. Mientras se gestiona su internación, su hermana Maite entrega los resultados de los estudios solicitados:

- **Tomografía computada multicorte de cuello, tórax, abdomen y pelvis:** Cuello: se observan múltiples adenopatías cervicales bilaterales, a predominio derecho, que comprometen cadenas yugulocarotídeas, laterocervicales y supraclaviculares. En el lado derecho se agrupan conformando un conglomerado ganglionar, el cual genera compresión extrínseca de la vena yugular interna, permeable, sin defectos de relleno. Tórax: se identifican adenopatías mediastinales en regiones prevascular, paratraqueal y subcarinal. Parénquima pulmonar sin imágenes de consolidación ni lesiones nodulares evidentes. Sin derrame pleural ni pericárdico. Abdomen: presencia de múltiples adenopatías retroperitoneales, principalmente paraaórticas e interaortocavas. Se reconocen adenopatías mesentéricas. Hígado y bazo sin lesiones focales evidentes. No se observa líquido libre. Pelvis: adenopatías ilíacas bilaterales. Se destaca adenopatía inguinal derecha aumentada de tamaño, de mayor volumen en relación con el resto de las adenopatías descriptas. Adenopatías inguinales izquierdas de menor tamaño.
- **Biopsia escisional cervical derecha:**

Anatomía patológica: El ganglio linfático presenta distorsión de la arquitectura normal, con pérdida de la diferenciación cortical y medular, a expensas de un infiltrado linfoproliferativo polimorfo. Dicho infiltrado está constituido por linfocitos pequeños, eosinófilos y plasmocitos, con abundantes histiocitos dispersos y en pequeños agregados. En este contexto se identifican células grandes atípicas, aisladas, mono y binucleadas, con citoplasma amplio, núcleos vesiculosos y nucléolos prominentes eosinofílicos, compatibles con células de Reed-Sternberg (RS) y variantes. No se observan áreas de necrosis. Las tinciones especiales para bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos resultan negativas.

Diagnóstico anatomopatológico: Ganglio linfático cervical con infiltración por proceso linfoproliferativo polimorfo, cuya morfología es sugestiva de corresponder a un linfoma Hodgkin.

Inmunohistoquímica: Antígeno común leucocitario negativo (positivo en linfocitos de fondo). CD 30 (BER H2) positivo en células RS. CD 15 (LEU M1) no reactivo. PAX-5 positivo débil en células RS. Los hallazgos inmunohistoquímicos en correlación con la morfología favorecen el diagnóstico morfológico realizado de compromiso por un linfoma de Hodgkin.

PREGUNTAS GUÍA

- ✓ ¿Por qué la biopsia ganglionar escisional es el método diagnóstico de elección en el caso de Benito? ¿Cuáles son las indicaciones para la realización de punción aspirativa y de biopsia escisional en el estudio de adenopatías?
- ✓ ¿Qué tipos de linfoma conoce?
- ✓ ¿Cuáles son las características distintivas entre los linfomas Hodgkin y no Hodgkin?
- ✓ ¿Qué estudios son necesarios para la estadificación? ¿Podemos definir en qué estadio se encuentra Benito?
- ✓ ¿Cómo comunicaría el diagnóstico al paciente?
- ✓ ¿Qué síndrome podría sospechar asociado a la disminución del clearance de creatinina y la hiperuricemia? ¿Qué otros elementos de laboratorio completan el síndrome? ¿Cuáles son las complicaciones y el tratamiento? Para ampliar: Síndrome de lisis tumoral. Jorgelina Presta (Clínica Médica – UDA Hospital Centenario) <https://youtu.be/GsA-asHAbJk>

El laberinto de la memoria celular: De la recombinación somática al descontrol clonal

Julieta Palma

*“Leí con incomprensión y fervor estas palabras
que con minucioso pincel redactó un hombre de mi sangre:
Dejo a los varios porvenires (no a todos)
mi jardín de senderos que se bifurcan.
Devolví en silencio la hoja”*
Jorge Luis Borges - *El jardín de senderos que se bifurcan*

Resulta un enorme desafío clínico discernir entre la linfadenopatía reactiva (efector inmune dinámico) y su progresión hacia un fenotipo linfoproliferativo. La clave reside en la transición de una respuesta policlonal, adaptativa, a una proliferación monoclonal persistente: donde el ganglio linfático deja de actuar como “filtro” biológico para convertirse en un sustrato de expansión oncogénica. Los invito, desde este punto de partida, a repasar la ontogenia linfoide y sus senderos, que se *bifurcan*.

El protagonismo de los linfocitos B y T en la respuesta inmune adaptativa se debe a su capacidad de reconocer: patógenos o porciones de patógenos (linfocitos B) o células infectadas (linfocitos T) de manera específica. Una vez realizado el reconocimiento pueden diferenciarse en células efectoras capaces de defendernos de ese microorganismo en particular. *Pueden o deben*, pero a veces esto no ocurre.

Las “stem cells” mejor llamadas: células madre pluripotentes hematopoyéticas (CMPH) son como su nombre lo indica, potencialmente capaces de dar lugar a distintos linajes celulares. Es a partir de

ellas que se generan dos tipos de progenitores: progenitor mieloide con poder de diferenciación a: eosinófilos, basófilos, neutrófilos, monocitos, eritrocitos y plaquetas; y progenitor linfoide a partir del cual se generarán los linfocitos B y T.

Tras la bifurcación de los linajes en sus nichos primarios, la ontogenia linfoide se convierte en un complejo proceso de edición genómica. En la médula ósea, el linfocito B inicia la recombinación somática V(D)J, un mecanismo donde segmentos génicos distantes se ensamblan mediante la acción de las enzimas RAG-1 y RAG-2 para configurar un receptor (BCR) único. Esta etapa constituye el primer punto de control crítico: si el rearreglo es no-productivo y no logra expresar una cadena pesada funcional (pre-BCR), la célula entra en apoptosis por abandono. Aquellas que superan este filtro deben enfrentar la selección negativa en la propia médula, donde la eliminación de clones autorreactivos garantiza que ninguna célula con especificidad contra lo propio alcance la periferia.

En paralelo, los precursores que colonizan el timo emprenden la ontogenia T, atravesando estadios definidos por la expresión de correceptores. Desde el estadio de doble negativo, los timocitos reordenan las cadenas del TCR para avanzar hacia el fenotipo doble positivo (CD4+/CD8+). En la corteza y médula tímica, se someten a la selección positiva (restricción por CMH) y negativa (tolerancia central). Solo una mínima fracción de estos precursores sobrevive a este riguroso entrenamiento, egresando como linfocitos T maduros vírgenes, ya definidos en su linaje colaborador o citotóxico.

La complejidad aumenta en los órganos linfoides secundarios, donde el linfocito B encuentra su antígeno e ingresa al centro germinal. Aquí ocurren dos procesos fundamentales para la eficiencia inmune, pero peligrosos para la estabilidad del genoma: la hipermutación somática, que busca aumentar la afinidad del anticuerpo mediante mutaciones puntuales, y el switch de clase (recombinación de cambio de isotipo), que reemplaza la cadena pesada para modificar la función efectora (de IgM a IgG, IgA o IgE). Es precisamente durante estos fenómenos de rotura y reparación dirigida del ADN donde pueden ocurrir translocaciones cromosómicas accidentales. Al yuxtaponer oncogenes como *BCL-2* o *c-MYC* a los promotores de las inmunoglobulinas, se bloquea la apoptosis y se inicia la expansión monoclonal que define al linfoma.

En la práctica clínica, la adenopatía representa la encrucijada de estos senderos biológicos. El ganglio reactivo es el reflejo de una respuesta policlonal fisiológica: un hervidero de clones diversos que se activan, mutan y luego se retiran tras cumplir su misión. Es un proceso dinámico con un final programado. Por el contrario, el linfoma es el sendero que ha decidido persistir a cualquier costo, donde un solo clon, tras un error en su escritura genética, ignora la orden de morir y ocupa todo el espacio disponible. Entender la ontogenia es, en última instancia, aprender a distinguir entre el fervor de una defensa legítima y el silencio peligroso de una célula que redactó para sí misma un porvenir de descontrol.