








Caso Clínico

Linfadenopatías generalizadas como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico: a propósito de un caso clínico

María Raad-Sarabia^{1,2}, Gabriel Beltran-Hoyos³, Kewin Hernandez-Pino^{2,4}, Jorge Acosta-Buelvas^{2,5}, Katty Chamorro-Acevedo⁴, Jorge Rico-Fontalvo⁶, Lourdes Carolina Vázquez Jiménez⁷

¹ Universidad del Sinú, Departamento de Medicina Interna. Cartagena, Bolívar, Colombia.

² Clínica San Rafael Alta Complejidad. Atlántico, Colombia.

³ Universidad del Sinú, Departamento de Medicina. Montería, Córdoba, Colombia.

⁴ Universidad Metropolitana, Departamento de Medicina. Barranquilla, Atlántico, Colombia.

⁵ Universidad Libre, Departamento de Medicina Interna. Barranquilla, Colombia.

⁶ Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Departamento de Nefrología. Bogotá, Colombia.

⁷ Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Nefrología e Hipertensión Arterial. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

28/10/2023

Fecha de aprobación

16/12/2023

Palabras clave

Adenopatía, Lupus eritematoso sistémico, Linfoma

Autor para correspondencia

Correo electrónico: carolina.vazquezj@hotmail.com
(L. C. Vasquez-Jimenez)

La presencia de linfadenopatías generalizadas se ha asociado de forma usual con lupus eritematoso sistémico (LES), sin embargo, no es usual encontrar este hallazgo como manifestación inicial de la enfermedad. Existen múltiples diagnósticos diferenciales que incluyen la linfadenitis necrotizante histiocítica de Kikuchi, la enfermedad de Castleman, infecciones y el linfoma cuando se presenta este hallazgo como síntoma inicial de LES. Presentamos el caso de un hombre de 56 años que se presentó con 2 meses de linfadenopatía generalizada sin datos al examen o antecedentes que sugirieran diagnóstico de LES; se sospechó inicialmente linfoma o enfermedad infecciosa y se realizó un estudio exhaustivo incluido biopsia de ganglio cervical. La investigación de laboratorio finalmente reveló leucopenia, proteinuria significativa, ANA y anti-dsDNA positivos e hipocomplementemia, lo que confirma el diagnóstico de enfermedad autoinmune tipo LES. Este caso ilustra la importancia de reconocer esta forma de presentación inusual, dado que se trata de una enfermedad potencialmente fatal.

Cervical lymphadenopathy as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus: About a case report

ABSTRACT

Keywords

Adenopathy, Systemic lupus erythematosus, Lymphoma

The presence of generalized lymphadenopathy has usually been associated with systemic lupus erythematosus (SLE), however, it is not usual to find this finding as an initial manifestation of the disease. There are multiple differential diagnoses that include Kikuchi histiocytic necrotizing lymphadenitis, Castleman disease, infections and lymphoma when this finding is presented as an initial symptom of SLE. We present the case of a 56-year-old man who presented with 2 months of generalized lymphadenopathy without examination findings or history suggesting a diagnosis of SLE; Lymphoma or infectious disease was initially suspected and an exhaustive study was performed, including cervical lymph node

biopsy. Laboratory investigation finally revealed leukopenia, significant proteinuria, positive ANA, positive anti-dsDNA, and hypocomplementemia, confirming the diagnosis of SLE-type autoimmune disease. This case illustrates the importance of recognizing this unusual presentation, given that it is a potentially fatal disease.

INTRODUCCIÓN

Los ganglios linfáticos son estructuras encapsuladas, redondeadas de 0,2 a 1 cm, que se encuentran conectados entre sí por los vasos linfáticos y actúan a modo de estaciones concentradoras de antígenos y células presentadoras de antígenos. Los seres humanos habitualmente poseen entre 500-600 ganglios linfáticos que forman cadenas situadas estratégicamente en zonas como el cuello, axilas, mediastino, cavidad peritoneal e ingle para drenar la linfa de los territorios próximos en contacto con el exterior o con los órganos internos¹⁻².

El término linfadenopatía describe las condiciones en las que los ganglios linfáticos se vuelven anormales en tamaño, consistencia y número. Puede ser secundaria a causas benignas y autolimitadas en un gran número de pacientes, sin embargo, los diagnósticos diferenciales incluyen malignidad, infecciones, trastornos autoinmunes, medicamentos y causas iatrogénicas³⁻⁴.

La linfadenopatía generalizada, definida como el agrandamiento de más de dos grupos de ganglios linfáticos no contiguos, a menudo indica una enfermedad sistémica subyacente como linfoma o patologías infecciosas y de forma menos frecuente se asocia a lupus eritematoso sistémico (LES), presentándose en un tercio de los pacientes en algún momento de la evolución de su enfermedad y más raramente como única manifestación inicial⁵.

A continuación, presentamos el caso de un paciente masculino que consultó con linfadenopatía generalizada como síntoma principal, en quien finalmente se diagnosticó LES después de un estudio exhaustivo descartándose enfermedad linfoproliferativa.

CASO CLÍNICO

Se presenta un paciente de sexo masculino de 56 años, mestizo, con antecedente de hipertensión arterial, quien consulta inicialmente en febrero de 2021 con cuadro clínico de 2 meses de evolución, dado por aparición de adenopatías en región cervical bilateral con aumento progresivo de tamaño, asociado en la última semana a astenia, adinamia y artralgiás de predominio

en miembros inferiores que limitaban la marcha. Al examen físico se encontraba en regular estado general, taquicárdico, con cifras de presión arterial normales, resto de signos vitales conservados, se evidenció palidez mucocutánea generalizada y múltiples adenopatías en región cervical y axilar izquierda de aproximadamente 2-3 cm. de diámetro, no dolorosas, móviles por lo que se iniciaron estudios de extensión y como primera posibilidad diagnóstica se sospechó de síndrome linfoproliferativo. Se realizó TAC de cuello simple y con contraste que evidenció múltiples elementos linfáticos en los diferentes niveles cervicales, el de mayor tamaño situado a nivel submaxilar derecho, que mide 21 x 8 mm y otro a nivel cervical posterior izquierdo de 13 x 11 mm; además se realizó un TAC de tórax simple y contrastado que reportó adenopatías axilares bilaterales, la de mayor tamaño en axila izquierda, adenopatías mediastinales de mayor tamaño a nivel perivascular de 28 x 11 mm y derrame pericárdico y pleural izquierdo leve. Se decidió realizar biopsia escisional de ganglio cervical derecho que reportó hiperplasia folicular reactiva, sin evidencia de compromiso neoplásico o granulomatoso.

Durante su estancia hospitalaria, el paciente presenta deterioro del estado general, progresión de edema hasta la anasarca y episodio de disnea en reposo con desaturación al aire ambiente por lo que se decide traslado a unidad de cuidados intensivos donde requirió ventilación mecánica invasiva por presentar insuficiencia respiratoria secundaria a edema pulmonar cardio-

Tabla 1 Laboratorio durante la estancia hospitalaria.

Paralínicos	Ingreso	Día 7 (Ingreso a UCI)	Día 15 (Traslado a sala general)
Leucocitos	2980 x10 mm ³	5030 x10 mm ³	5200 x10 mm ³
Linfocitos	372 x10 mm ³	1222 x10 mm ³	1112 x10 mm ³
Neutrófilos	2121 x10 mm ³	3269 x10 mm ³	3452 x10 mm ³
Hemoglobina	7,21 gr/dL	7,33 gr/dL	8,47 gr/dL
Hematocrito	24,2%	26,7%	30,2%
Plaquetas	303 x10 ³	106000 x10 ³	134000 x10 ³
Glucosa	111 mg/dL	106 mg/dL	116 mg/dL
BUN	49,5 mg/dL	52,4 mg/dL	46,2 mg/dL
Creatinina	1,16 mg/dL	1,36 mg/dL	1,27 mg/dL
Sodio	137 mEq/Lt	133 mEq/Lt	134,2 mEq/Lt
Potasio	5,0 mEq/Lt	3,52 mEq/Lt	4,13 mEq/Lt
Cloro	105 mEq/Lt	106,9 mEq/Lt	102,6 mEq/Lt
AST	156 UI/Lt	41,7 UI/Lt	56,9 UI/Lt
ALT	4,7 UI/Lt	13,95 UI/Lt	14,5 UI/Lt
Proteinuria en orina de 24 horas	6870 g/24h		

génico. Se realizaron estudios laboratoriales de control que evidenciaron deterioro del perfil renal, proteinuria en rango nefrótico, anemia normocítica-normocrómica e hipocomplementemia (Ver tabla 1 y 2), por lo que se sospechó que en el contexto clínico podría tratarse de enfermedad autoinmune tipo LES, de inicio tardío y se solicita resto de perfil inmunológico donde se evidenció ANA y anti-DNA positivos, lo que confirmó el diagnóstico de enfermedad autoinmune, por lo que se indicó pulsos EV de corticoides y manejo inmunosupresor según esquema EUROLUPUS con ciclofosfamida.

Tabla 2 Perfil infeccioso e inmunológico durante estancia hospitalaria.

Paraclínicos	Resultado	Valor de referencia
TSH	4,61 mUI/Lt	0,4 – 4,7 mUI/Lt
T4 libre	2,23 ng/dL	0,72 – 1,46 ng/dL
Ácido fólico	4,8 ng/mL	2,7 – 17 ng/mL
Vitamina B12	886 pcg/mL	200 – 900 pcg/mL
VIH	Negativo	-
VDRL	No reactivo	-
Citomegalovirus	Negativo	-
IgG-IgM Hepatitis B	Negativo	-
ANA	Patrón citoplasmático fibrilar filamentar	-
	Título 1:320	88 – 201 mg/dL
	Patrón homogéneo Título Mayor 1:1280	15 – 45 mg/dL
Anti-DNA doble cadena	Título Mayor 1:1280	-
C3	13.4 mg/dL	-
C4	10.9 mg/dL	-

El paciente evolucionó de forma satisfactoria, con adecuada respuesta clínica, se realizó extubación satisfactoria 5 días después de iniciar terapia con corticoides y fue trasladado a sala de internación clínica con posterior egreso hospitalario para manejo y seguimiento por reumatología y nefrología de forma ambulatoria.

DISCUSIÓN

La linfadenopatía generalizada es el resultado de la proliferación reticuloendotelial secundaria a la inflamación, infección o malignidad generalizada y puede ser manifestación primaria o secundaria de varias enfermedades⁵.

Es importante realizar una anamnesis cuidadosa para considerar gran variedad de patologías en el estudio de "linfadenopatías". Usar el acrónimo "CHICAGO" ayuda a considerar las diferentes causas:

C: cáncer: neoplasias malignas hematológicas, linfoma no Hodgkin, leucemia, metastásico: mama, pulmón, riñón.

H: hipersensibilidad- enfermedad del suero, fármacos.

I: infecciones virales-Epstein Barr, Citomegalovirus,

VIH, bacterianas, fúngicas, protozoarias, rickettsiales, helmintos.

C: trastornos del tejido conjuntivo como LES, artritis reumatoide, dermatomiositis.

A: trastornos linfoproliferativos atípicos como enfermedad de Castleman.

G: granulomatosa como histoplasmosis, Cryptococcus, enfermedad de arañazo de gato y silicosis.

O: otros, como linfadenitis de Kikuchi, enfermedad de Rosai Dorfman, transformación vascular de los senos paranasales, transformación progresiva de los centros germinales.

Las causas malignas comunes de linfadenopatía generalizada incluyen las neoplasias malignas hematológicas, especialmente linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda.

Las causas benignas incluyen en primer lugar las patologías infecciosas como mononucleosis infecciosa, citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis, histoplasma, coccidioidomicosis, brucelosis, sarcoidosis, artritis reumatoide, LES, infección por VIH y linfadenopatía angioinmunoblástica³.

Cuando la etiología no es clara a pesar de la historia clínica y el examen físico (como en el caso presentado), se recomienda la realización de pruebas de laboratorio, estudios de imágenes y biopsia de tejido. En primer lugar, las imágenes ayudan a identificar el tamaño y la distribución de los ganglios con mayor precisión. La ecografía es un método no invasivo que evalúa ganglios en regiones superficiales como el cuello, mientras que la tomografía computarizada determina linfadenopatías en tórax o cavidad abdomino-pélvica; sin embargo, el diagnóstico de tejido por biopsia es la evaluación estándar⁴.

El LES es una enfermedad autoinmune con múltiples manifestaciones que pueden afectar piel, articulaciones, riñones, sistema nervioso central, sistema cardiovascular, serosas y los sistemas sanguíneo e inmunitario, presentándose de forma relativamente frecuente el compromiso ganglionar, aunque es poco usual verlo como manifestación única inicial, tal como sucedió en nuestro paciente⁶.

En los últimos años, ha aumentado la frecuencia de la biopsia de ganglio linfático para pacientes con LES, para excluir la posibilidad de linfoma; los cambios en los ganglios linfáticos en el lupus eritematoso sistémico usualmente se caracterizan por cuerpos de hematoxilina, sin embargo, estos no siempre están presentes, y a menudo se evidencia hiperplasia folicular, focos de

necrosis con células blastoides, restos de cariorrexis, macrófagos y necrosis de histiocitos que generalmente se consideran inespecíficos⁷.

La linfadenopatía por LES tiene una incidencia estimada del 1% al momento del diagnóstico⁸, no obstante, ocurre hasta en el 25 % de los pacientes con LES en algún momento de la enfermedad. Típicamente las adenopatías son blandas, indoloras, varían en tamaño de 0,5 cm a varios centímetros y se detectan generalmente en áreas cervical, axilar e inguinal y plantean problemas en el diagnóstico, así como la necesidad de descartar otras enfermedades que pueden manifestarse con linfadenopatías⁹.

Los pacientes con linfadenopatías por LES muestran más síntomas constitucionales como fatiga, pérdida de peso, fiebre, más signos cutáneos y mucosos (vasculitis, úlceras cutáneas y bucales, lesiones discoides), aumento de títulos de anticuerpos anti-DNA doble cadena e hipocomplementemia¹¹. De igual forma, se ha demostrado que los ganglios linfáticos desaparecen o se reducen de tamaño después de la terapia efectiva, sugiriendo que la linfadenopatía refleja la actividad de la enfermedad¹².

La malignidad fue un diagnóstico diferencial importante en nuestro paciente. El linfoma típicamente presenta atipia citológica y células monomórficas, las tinciones inmunohistoquímicas son útiles para distinguir LES del linfoma. En nuestro paciente, se solicitó biopsia de ganglio linfático con el fin de revelar el diagnóstico. La biopsia de ganglio linfático no contenía cuerpos de hematoxilina por lo que después de extensas evaluaciones infecciosas, hematológicas y autoinmunes, se realizó un diagnóstico de LES y tratamiento con esteroides en dosis altas, e hidroxiquina que resultó en una mejoría gradual de los síntomas.

CONCLUSIÓN

La linfadenopatía es un hallazgo común en la práctica clínica. El diagnóstico diferencial puede ser causado por afecciones clínicas inofensivas o graves. Siempre se debe realizar una anamnesis y examen físico exhaustivo, así como descartar linfoma. El LES, a pesar de no ser frecuente, se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial. Una mayor conciencia clínica puede ser la clave para un diagnóstico preciso y tratamiento de pacientes con LES.

EDITOR
Dr. Zoilo Morel

CONFLICTO DE INTERESES
Los autores declaran no tener conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES
MRS y JRF: Redacción de manuscrito versión inicial y revisión versión final. GBH, KHP, JAB, KCA: Redacción de manuscrito versión inicial y redacción de caso clínico. LCVJ: Revisión versión final de manuscrito.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO
No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prativadi R, Dahiya N, Kamaya A, Bhatt S. Chapter 5 Ultrasound Characteristics of Benign vs Malignant Cervical Lymph Nodes. *Semin Ultrasound. CT MRI*. 2017 Oct;38(5):506–15.
2. Willard-Mack CL. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. *Toxicol Pathol*. 2006;34:409–24.
3. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc*. 2000 Jul;75(7):723–32.
4. Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools. *Iran J Med Sci*. 2014;39(2 Suppl):158.
5. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis - *American Family Physician*.
6. Afzal W, Arab T, Ullah T, Teller K, Doshi KJ. Generalized Lymphadenopathy as Presenting Feature of Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature. *J Clin Med Res*. 2016;8(11):819–23.
7. Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol - Res Pract*. 2007 Jun; 203(6):423–31.
8. Kinariwalla N, Steed K, Mundi PS. Lymphadenopathy as a Prodrome for Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev*. 2021 Sep;17(4):428–33.
9. Kitsanou M, Andreopoulou E, Bai MK, Elisaf M, Drosos AA. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(2):140–3.
10. Smith LW, Petri M. Diffuse Lymphadenopathy as the Presenting Manifestation of SLE. *J Clin Rheumatol*. 2013 Oct;19(7):397.

11. Shapira Y, Weinberger A, Wysenbeek AJ. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol*. 1996 Jul;15(4):335–8.
12. Çalgüneri M, Öztürk MA, Özbalkan Z, Akdoğan A, Üreten K, Kirazlı S, et al. Frequency of Lymphadenopathy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 31, *The Journal of International Medical Research*. 2003.