

## Linfadenopatías generalizadas y síndrome constitucional en una anciana de 94 años

S. Rada, L. Álvarez, P. Segura, M. Vidán y J.A. Serra

Servicio de Geriatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

### CASO CLÍNICO

Una mujer de 94 años de edad fue remitida a nuestro servicio por su médico de atención primaria por la aparición de múltiples adenopatías.

Entre sus antecedentes destacaban una diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con dieta, gastritis crónica y un quiste cortical renal.

Su situación funcional era excelente y era por completo independiente para todas las actividades de la vida diaria, tanto básicas como instrumentales. Mentalmente no presentaba deterioro cognitivo ni alteraciones del ánimo. Era viuda desde hacía 40 años, no tenía hijos y vivía sola.

Refería la aparición de adenopatías cervicales 2-3 meses antes, que prácticamente coincidieron con una inflamación articular de la rodilla y el tobillo izquierdos. Al ser interrogada sobre la posible existencia de un síndrome constitucional, la paciente comunicó que únicamente había observado astenia desde hacía unos 2 meses, sin anorexia, pérdida de peso ni ningún síntoma destacable en la anamnesis por aparatos.

En la exploración física se apreció una presión arterial de 170/70 mmHg, una frecuencia cardíaca de 65 lat/min, un peso de 37,7 kg y una temperatura de 36,5 °C. Su estado general era bueno, aunque estaba muy delgada y presentaba palidez cutánea. La exploración por órganos y aparatos reveló adenopatías en la cadena laterocervical derecha, rodaderas, duras, no fijas a planos profundos, la mayor de 3 cm, no adheridas, así como adenopatías en ambas regiones inguinales de menor tamaño pero con características similares a las cervicales. Se apreciaba una inflamación de la rodilla y el tobillo izquierdos, con pulsos pedicos conservados bilateralmente.

En cuanto a las pruebas complementarias, el hemograma puso de manifiesto unos hematíes de  $3,5 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina de 10,3 mmol/l, hematocrito del 31,3%, VCM de 88,9 fl, HCM de 29,4 pg, plaquetas de 0,23  $\times 10^{12}/l$  y leucocitos de  $7 \times 10^9/l$ , con un 9,5% de linfocitos; el resto de la fórmula fue normal. La bioquímica reveló que los valores de glucosa, función hepática, función renal y los iones eran normales, con una concentración de proteínas de 59 g/l, creatincinasa de 51 U/l y hierro de 5  $\mu\text{mol}/l$ , con un patrón de anemia de trastornos crónicos. Los valores de vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y hormonas tiroideas eran normales. Se halló una velocidad de sedimentación globular de 50 mm/h. En cuanto a la coagulación, el fibrinógeno era de 4,94 g/l y el resto normal. La radiografía de tórax reveló una elongación y ateromatosis aórtica.

Se estableció tratamiento con dieta para diabéticos y con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para controlar el dolor de la artritis y se solicitaron otros exámenes complementarios.

Los marcadores tumorales eran negativos. Se obtuvo una albúmina de 30 g/l, prealbúmina de 0,2 g/l y una haptoglobina de 1,8 g/l. Las inmunoglobulinas en el suero fueron: IgG de 7,1 g/l, IgA de 1,56 g/l e IgM de 0,92 g/l. No se detectaron paraproteínas en orina ni alteraciones en el espectro electroforético. Los anticuerpos nucleares y anti-ADN fueron negativos. La beta-2-microglobulina era de 3,4, el factor reumatoide de 21,8 U/l, la PCR de 43.400  $\mu\text{g}/l$ , la enzima de conversión de la angiotensina de 23 U/l y la LDH de 315 U/l. No se apreciaron hemorragias ocultas en las heces. La gastroscopia reveló una gastritis atrófica, así como una erosión gástrica.

Debido a la escasa respuesta a los AINE y a la intolerancia gástrica, éstos fueron sustituidos por corticoides a dosis bajas con buena respuesta, disminución de la inflamación articular y del tamaño de las adenopatías.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de adenopatías con síndrome constitucional y artritis es amplio (tablas 1 y 2) e incluye

Correspondencia: Dra. S. Rada.  
Forestal, 20, 7.<sup>o</sup> A. Tres Cantos. 28760 Madrid. España.  
Correo electrónico: silvanarada@yahoo.es

Recibido el 28-11-02; aceptado el 20-10-03.

enfermedades inmunológicas (como la artritis reumatoide), enfermedades malignas (hematológicas o tumores metastásicos en ganglios) y algunas infecciones.

Un dato básico en la anamnesis es la edad del paciente, puesto que el cuadro de adenopatías en un paciente menor de 30 años es benigno en el 80% de las ocasiones, mientras que la probabilidad de que lo sea en los mayores de 50 años es sólo del 40%<sup>1,2</sup>.

En la exploración física, las características de los ganglios pueden decantar el juicio diagnóstico hacia procesos infecciosos-inflamatorios (en el caso de ganglios hiperestéticos, asimétricos e irregulares, con bordes mal definidos) o hacia enfermedades malignas (ganglios ca-

racterísticamente duros, adheridos a planos profundos y con bordes bien definidos)<sup>2,3</sup>; las adenopatías de los linfomas se describen como firmes, elásticas, conglomeradas y no dolorosas<sup>4</sup>.

Además, el diagnóstico se orientaba hacia las enfermedades oncológicas porque la artritis cumplía todas las características de artritis en el contexto de una enfermedad maligna (aparición brusca, a una edad avanzada, sin antecedentes familiares, etc.; tabla 2)<sup>5</sup> y no cumplía los criterios diagnósticos de la artritis reumatoide, por ejemplo, ni orientaba clínicamente hacia otras enfermedades.

En cualquier caso, ante una linfadenopatía generalizada persistente de causa no conocida está indicado realizar una biopsia ganglionar, ya que conduce al diagnóstico en el 50-60% de los casos<sup>3</sup>. En los casos en que no proporciona el diagnóstico, sobre todo si el cuadro persiste, puede ser útil repetir periódicamente las biopsias, ya que en el 25% de estos casos la enfermedad causal de la linfadenopatía se manifiesta.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica aconsejable en la valoración inicial de adenopatías superficiales, aunque su rendimiento es mayor en el diagnóstico de tumores metastásicos y de infecciones que en el de linfomas y otras enfermedades hematológicas malignas<sup>3</sup>.

En nuestro caso se realizó una biopsia ganglionar, que reveló una proliferación linfoide bien vascularizada con vasos venulares poscapilares en forma arboriforme y con una frecuente asociación de acumulaciones histocitarias irregulares. En la inmunohistoquímica se apreciaron células atípicas positivas para CD3, CD5, CD7, CD45, CD43, CD8 y BCL2. Además, se observaron redes de células dendríticas foliculares (CD23 positivas) con una distribución patológica, en ocasiones en situación perivascular, fuera de su localización folicular habitual. En conclusión, se trata de un linfoma T angioinmunoblastico (tabla 3).

La paciente presentaba también otros problemas, como una leve desnutrición proteínica y escaso soporte social.

La desnutrición proteínica es un problema relacionado con el siguiente, dado que era una de las consecuencias de la precaria situación social en que vivía la paciente.

Por último, la paciente tenía escaso soporte social y, aunque en el momento del ingreso aún era autónoma, cumplía criterios de anciano frágil con riesgo de empeoramiento del estado funcional, como se verá en la evolución. Vivía sola en Madrid, en un piso alquilado y sin familia cercana, presentaba una personalidad independiente y no estaba dispuesta, en principio, a cambiar de domicilio ni a aceptar ayuda.

TABLA 1. Características de la artritis asociada a procesos malignos

Relación temporal cercana (10 meses) entre el comienzo de la artritis y del tumor
Comienzo de la artritis en edad avanzada
Aparición brusca
Afección articular asimétrica
Afección predominante en extremidades inferiores y menos frecuentemente de muñecas y de las pequeñas articulaciones del carpo
Ausencia de nódulos reumatoideos
Ausencia de factor reumatoide
Sin historia familiar de enfermedad reumática
Histopatología no específica de la membrana sinovial

TABLA 2. Enfermedades que se acompañan de aumento de los ganglios linfáticos y artritis

<b>Enfermedades infecciosas</b>
A. Infecciones virales: hepatitis infecciosa tipo B, rubéola
B. Infecciones bacterianas: <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , infección gonorreica, enfermedad de Whipple
C. Infecciones por <i>Chlamydia</i>
D. Infecciones por micobacterias: tuberculosis
<b>Enfermedades malignas</b>
A. Hematológicas: linfoma de Hodgkin, linfomas y leucemias agudas y crónicas por células T, B, mieloides y monocitoideas
B. Tumores metastásicos en ganglios linfáticos: melanoma, sarcoma de Kaposi, tumores de pulmón, mama, próstata, riñón, cabeza y cuello, aparato digestivo
<b>Enfermedades inmunológicas</b>
A. Artritis reumatoide
B. Lupus eritematoso sistémico
C. Síndrome de Sjögren
<b>Enfermedades diversas y de causa desconocida</b>
A. Sarcoidosis
B. Amiloidosis

TABLA 3. Características del linfoma T angioinmunoblastico

<b>Sinónimos</b>
Rappaport: no clasificado (difuso, mixto, linfohistiocítico); Kiell: linfoma de células T angioinmunoblastico (AILD); Lukes-Collins: linfoma de células T; IBL Working Formulation: no especificado (difuso, mixto, de células pequeñas y grandes, difuso de células grandes e inmunoblastico de células grandes)
<b>Histología</b>
Infiltrado linfoide alrededor de los vasos sanguíneos que adoptan una disposición arboriforme
<b>Inmunofenotipo</b>
Antígenos asociados a célula T y generalmente CD4+
<b>Genética</b>
Translocación de genes TCR en el 75%; IgH en 10%, genoma de virus de Epstein-Barr en muchos casos, trisomía del 3 y/o del 5 en algunos
<b>Rasgos clínicos</b>
Suelen afectar a ancianos, cursa con adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, exantema e hipergammaglobulinemia
<b>Pronóstico</b>
Supervivencia en torno a 8 meses, con curso muy agresivo (lo más frecuente); evolución crónica en el 15-20%

## TRATAMIENTO O MEDIDAS ADAPTADAS

Se estableció contacto con el hospital de día de oncohematología para valorar el tratamiento y continuar el seguimiento. Allí le aconsejaron realizar una biopsia de médula ósea y la administración de tratamiento, que incluía corticoides a altas dosis. Estas medidas no fueron aceptadas por la paciente.

Para modificar el soporte social se contactó con el asistente social y se le explicaron las opciones: ayuda domiciliaria (pública o privada) o institucionalización en una residencia. Sin embargo, tampoco aceptó estas medidas en el ámbito social.

## EVOLUCIÓN DE LA PACIENTE Y EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES

La paciente acudió 2 meses después a revisión en nuestras consultas. El aspecto era más descuidado y refería la aparición de nuevos episodios de artritis. En la exploración persistían las adenopatías. Se objetivaba, además del deterioro del estado general, un importante deterioro funcional, con una mayor dependencia para las actividades básicas de la vida diaria que indicaba la necesidad de supervisión y ayuda.

Un mes más tarde sufrió un síncope, que se complicó con una rabdomiólisis tras una larga permanencia en el

suelo después de la caída. La paciente fue ingresada, presentando fallo multiorgánico y falleciendo el día 2 de marzo.

## DIAGNÓSTICO DEFINITIVO RAZONADO

El diagnóstico definitivo, por tanto, es el de linfoma T angioinmunoblastico, que se clasifica como un linfoma no hodgkiniano (LNH) de tipo agresivo<sup>6</sup>.

La historia natural de los LNH agresivos es su tendencia temprana a la diseminación, con afección extranodal y muerte en un año, aproximadamente. Sin embargo, son procesos que en potencia se pueden curar y que con tratamiento pueden alcanzar la remisión completa hasta en el 60-75% de los casos<sup>7</sup>.

Se trabaja mucho en la búsqueda de factores de pronóstico que permitan identificar los casos de peor pronóstico y tratarlos de manera más intensa. Así, por ejemplo, el Índice Pronóstico Internacional (IPI) es un índice clínico que incluye 5 factores de pronóstico: edad, estadios de Ann-Arbor, afección extranodal, LDH y estado general<sup>8</sup>.

De hecho, la edad aparece como factor de pronóstico negativo en todos los índices y el LNH agresivo del anciano es un problema que se acentúa de año en año, dado que la incidencia de linfomas se incrementa en un 2-3% cada año y el 50% de los LNH se inician por encima de los 60 años. A la hora de valorar y tratar a los pacientes ancianos con linfomas, hay que considerar dos rasgos definitivos: el estado general y las enfermedades asociadas, ya que condicionan la tolerancia, la toxicidad y la evolución<sup>9</sup>. Al ser los linfomas agresivos enfermedades potencialmente curables, la actitud terapéutica en el anciano no debe variar de la del resto.

El linfoma angioinmunoblastico está íntimamente relacionado con otro trastorno linfoproliferativo denominado linfadenopatía angioinmunoblastica, muchas veces de difícil diferenciación e, incluso, interpretados por algunos autores como un mismo proceso con un espectro continuo de lesiones<sup>10</sup>. Clínicamente se caracterizan por fiebre, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, erupción cutánea, anemia, hipergammaglobulinemia y distintos trastornos inmunológicos<sup>11,12</sup>. Histológicamente existe una alteración de la arquitectura de los ganglios linfáticos con ausencia de centros germinales, una proliferación difusa de linfocitos, inmunoblastos, células plasmáticas y eosinófilos, y una característica proliferación de estructuras vasculares ramificadas con endotelios prominentes. Inmunohistoquímicamente son proliferaciones de linfocitos T con fenotipo T periférico<sup>13</sup>. El curso es agresivo, aunque se han descrito algunas remisiones espontáneas. La prednisona sola consigue un 50% de remisiones; la poliquimioterapia se asocia con

tasas de respuesta completa del 58%, pero son poco duraderas y con frecuencia se complican con infecciones. Otros tratamientos utilizados son el interferón alfa y la ciclosporina A<sup>14</sup>.

En resumen, nuestro caso muestra una enfermedad no muy frecuente —aunque en ascenso— y de mal pronóstico que se manifestó de una forma paucisintomática y en la que al mal pronóstico se añadió, además, un escaso soporte social. Podemos plantear dos reflexiones: ¿en qué medida contribuyó la falta de apoyo social y familiar al mal pronóstico y al rápido desenlace?, ¿hasta qué punto podemos intervenir cuando el paciente sin deterioro cognitivo no acepta las medidas propuestas (tanto médicas como sociales)?

## BIBLIOGRAFÍA

- Henry PH, Longo DL. Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y del bazo. En: Harrison, editor. Principios de Medicina Interna. 14.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw Hill, 1998; p. 392-8.
- Montserrat Costa E, Díaz-Mediavilla J, Camp Guerri E. Enfermedades ganglionares. En: Farreras Pozman, editor. Medicina Interna. 14.<sup>a</sup> ed. Madrid: Mosby-Doyma Libros, 2000; p. 1958-91.
- Terol Casterá MJ. Manejo clínico y diagnóstico diferencial de la adenopatía única o múltiple. Medicine 1997;7:2843-5.
- García-Conde Bru J, Terol Casterá MJ, Tormo Díaz M, et al. Linfomas no hodgkinianos. Medicine 1997;7:2812-7.
- Caldwell DS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy SMD, Stedje CB, editors. Textbook of rheumatology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985; p. 1603-19.
- Jaffe ES. Linfoma angioinmunoblastico de células T: nuevos conocimientos y un persistente reto clínico. Ann Oncology 1995;9:958-9.
- Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1993;328:1023-30.
- Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-94.
- Cruz Jentoft A J. Toma de decisiones en el paciente mayor con cáncer. En: Ríbera Casado JM, Gil Gregorio P, editores. Oncología geriátrica. Clínicas Geriátricas. Madrid: Editores Médicos S.A., 2000; p. 41-9.
- Campo E. Linfadenopatía angioinmunoblastica. Med Clin (Barc) 1990; 94:97-9.
- Murakami T, Ohtsuki M, Nakagawa H. Angioimmoblastic lymphadenopathy-type peripheral T-cell lymphoma with cutaneous infiltration: report of a case and its gene expression profile. Br J Dermatol 2001;144:878-84.
- Terol Casterá MJ, Tormo Díaz M, García-Conde Bru J. Linfomas de identidad espacial: linfomas MALT, linfoma del manto, linfoma de Burkitt, linfomas T periféricos y NK, linfomas en los estados de inmunodeficiencia. Medicine 1997;7:2818-25.
- Freret CE, Cossman J. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Semin Oncol 1993;20:627-35.
- Advani R, Warnke R, Skic Bl, Horning S. Treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with cyclosporine. Ann Oncol 1997;8:601-3.