

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Paciente con linfoma de Hodgkin clásico y linfoma difuso de  
células B grandes con infiltración a médula ósea**  
Análisis de Caso

**Andrés Fernando Andrade Fuentes**  
Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 27 de mayo de 2019

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Paciente con linfoma de Hodgkin clásico y linfoma difuso de células B grandes  
con infiltración a médula ósea**

**Andrés Fernando Andrade Fuentes**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico:

Luis Alberto Pedroza, Ph.D.

Firma del profesor:

---

Quito, 27 de mayo de 2019

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: Andrés Fernando Andrade Fuentes

Código: 105100

Cédula de Identidad: 1718725029

Lugar y fecha: Quito, 27 de mayo de 2019

## RESUMEN

El presente trabajo describe el caso de un paciente masculino de diez y ocho años de edad con antecedente de tos productiva de cinco meses de evolución, quien acude a consulta médica múltiples ocasiones por tos que no cede, pérdida de peso y sudoración nocturna. En exámenes complementarios se identificó múltiples adenopatías pulmonares por lo que fue intervenido quirúrgicamente para toma de biopsia. Además, el paciente durante la hospitalización presentó linfadenopatía periférica, se decidió tomar biopsia de ganglio cervical. Se analizó los histopatológicos de ambas muestras en donde demostraron características de una entidad poco conocida que es la simultaneidad de dos tipos de linfomas, conocido como linfoma compuesto.

Palabras clave: tos, linfadenopatía, pérdida de peso, linfoma, Hodgkin, linfoma compuesto

## **ABSTRACT**

The present work describes the case of eighteen years man with a history of productive cough that lasts five months, who goes to medical consultation multiple times for cough that does not yield, weight loss and night sweats. During the initial assessment, multiple pulmonary adenopathies were identified and he underwent surgery for biopsy. In addition, the patient during the hospitalization presented peripheral lymphadenopathy, it was decided to take a cervical ganglion biopsy. Histopathological of both samples were analyzed in which they demonstrated characteristics of a little known entity that is the simultaneity of two types of lymphomas, known as compound lymphoma.

**KEY WORDS:** cough, lymphadenopathy, weight loss, lymphoma, Hodgkin, compound lymphoma

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
PRESENTACIÓN DEL CASO .....	9
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ANÁLISIS DEL CASO .....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 1. Biometría Hemática y Química Sanguínea .....	12
Tabla No. 2. Control de biometría hemática y anticuerpos.....	17
Tabla No. 3. Biometría hemática más química sanguínea anticuerpos, marcadores tumorales y serología viral .....	21

## ÍNDICE DE FIGURAS

Imagen No. 1. Radiografía Anteroposterior de Tórax.....	13
Imagen No. 2. Tomografía simple de Tórax: múltiples imágenes nodulares en lóbulo inferior izquierdo y en lóbulo medio, sugestivas de metástasis. ....	14
Imagen No. 3. Ecografía de partes blandas en región inguinal .....	16
Imagen No. 4. Tomografía Computarizada de Tórax.....	18
Imagen No. 5. Ecografía Testicular y de Epidídimo .....	22
Imagen No. 6. Histopatológico de muestra de ganglio cervical. ....	23
Imagen No. 7. Histopatológico de muestra de ganglio pulmonar.....	24
Imagen No. 8. Resonancia Magnética de Columna Torácica.....	25

## PRESENTACIÓN DEL CASO

### ANAMNESIS:

#### DATOS DE FILIACIÓN:

Paciente masculino de 18 años de edad

#### MOTIVO DE CONSULTA:

Tos no productiva

#### ENFERMEDAD ACTUAL:

Paciente masculino de 18 años de edad, refiere que desde hace 4 meses presenta tos seca más pérdida de peso de aproximadamente 6 kg, más sudoración nocturna constante, más cefalea holocraniana que se controla con ingesta de analgésicos (500 mg de paracetamol).

También refiere que hace 1 mes aproximadamente acudió por intensificación de la sintomatología pero fue diagnosticado de rinitis más disfagia y fue tratado con antihistamínicos. El día de hoy acude a debido a que la alza térmica es significativa (38,8 °C) de predominio nocturno y vespertino que no cede con ingesta de antipiréticos. Se decide hospitalización de paciente para realización de exámenes de extensión.

#### CONDICION SOCIOECONOMICA:

Cuentan con los servicios básicos.

#### ANTECEDENTES PRENATALES:

La madre refiere que se realizó 8 controles, 3 ecografías con reporte de normalidad, hierro más ácido fólico durante el embarazo

**ANTECEDENTES NATALES:**

Paciente producto de la segunda gesta, nacido por parto cefalovaginal a las 38 semanas, llanto inmediato.

**ANTECEDENTES POSNATALES:**

Se alimentó con lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses.

**VACUNAS: COMPLETAS****ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:**

Alergia asmática desde los tres años en tratamiento con loratadina

**ANTECEDENTES QUIRURGICOS:**

No refiere

**ANTECEDENTES FAMILIARES PATOLOGICOS:**

- Abuelo paterno con antecedente de cáncer de próstata
- Abuelo materno con antecedente melanoma
- Tío materno diagnóstico de tuberculosis hace 15 años (si recibió tratamiento)
- Madre anemia
- Abuela paterna cáncer óseo e hipotiroidismo.

-ALERGIAS: polvo, lana, frío

-HABITOS: alimentario 3 veces, micción 3 veces, defecación 1 vez

**MEDICACION FRECUENTE:**

Loratadina 10 mg una vez al día por 2 meses

**CONSUMO DE DROGAS, ALCOHOL Y TABACO:**

No refiere

**EPIDEMIOLOGICOS:** Ocupación estudiante, niega contacto con tuberculosis, niega exposición a productos de biomasa, niega contacto con animales de corral o domésticos.

**EXAMEN FÍSICO:**

**SIGNOS VITALES:** PESO: 60 Kg, TALLA: 160 cm, IMC: 23.4 kg/m<sup>2</sup>, SAT: 94% AIRE AMBIENTE, T: 36.7°C,

Paciente activo, hidratado, orientado, colaborador

No focalidad neurológica, pares craneales sin alteración. Fuerza 5/5, tono muscular 4+/4+, sensibilidad conservado. Glasgow 15/15

Cabeza normocefálica, ojos pupilas isocóricas, normo reactivas a la luz,

Boca: mucosas orales húmedas

Orofaringe no congestivo

Cuello: no se palpa adenopatías, móvil.

Tórax: simétrico, leves retracciones intercostales. Pulmones: murmullo vesicular disminuido en bases, no ruidos sobreañadidos. Corazón: ruidos cardiacos rítmicos, no se auscultan soplos.

Abdomen: suave, depresible, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaereos presentes. No se palpan organomegalias

Región Inguino-genital: genitales masculinos, adenopatias inguinales bilaterales

Extremidades: móviles, simétricas. Llenado capilar menor a 2 segundos

MANEJO DIAGNÓSTICO:

<b>BIOMETRIA HEMATICA</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>RANGO</b>
LEUCOCITOS	6.150 células/ml	4.000 – 11.000 células/ml
HEMOGLOBINA	17.5 g/dl	13.50 – 17 g/dL
HEMATOCRITO	51.0%	40 – 52%
LINFOCITOS%	5.7%	30 - 45.5 %
NEUTROFILOS	92.6%	55 – 70%
<b>QUIMICA SANGUINEA</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>RANGO</b>
GLUCOSA	132 mg/dl	75 – 110 mg/dL
SODIO	137 mEq/L	135 – 145 mEq/L
POTASIO	4.0 mEq/L	3.4 – 5.4mEq/L
COLORO	105 mEq/L	97 – 107 mEq/L
UREA	28 mg/dL	10 - 50 mg/dL
CREATININA	0.75 mg/dL	0.50 – 1.20 mg/dL

Tabla No. 1. Biometría Hemática y Química Sanguínea

### **EVOLUCION DEL CASO, EXÁMENES DE LABORATORIO, IMAGEN Y PATOLOGÍA**

Le realizan radiografía de tórax la misma que reporta regular calidad técnica, rotada a la derecha, inspirada, expuesta, penetrada, ángulos costofrénicos y cardiofrénicos libres,

opacidad difusa mal definida que compromete predominante en lóbulo superior y medio del pulmón izquierdo y opacidad en lóbulo medio de pulmón derecho. Por lo que diagnostican de neumonía y se decide iniciar tratamiento antibiótico con ceftriaxona 2 g intravenosos más oxacilina 3 gramos intravenosos por 7 días.

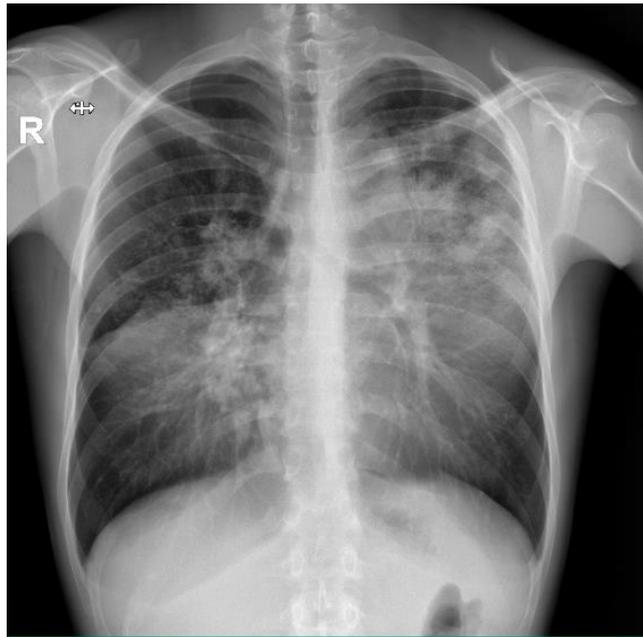
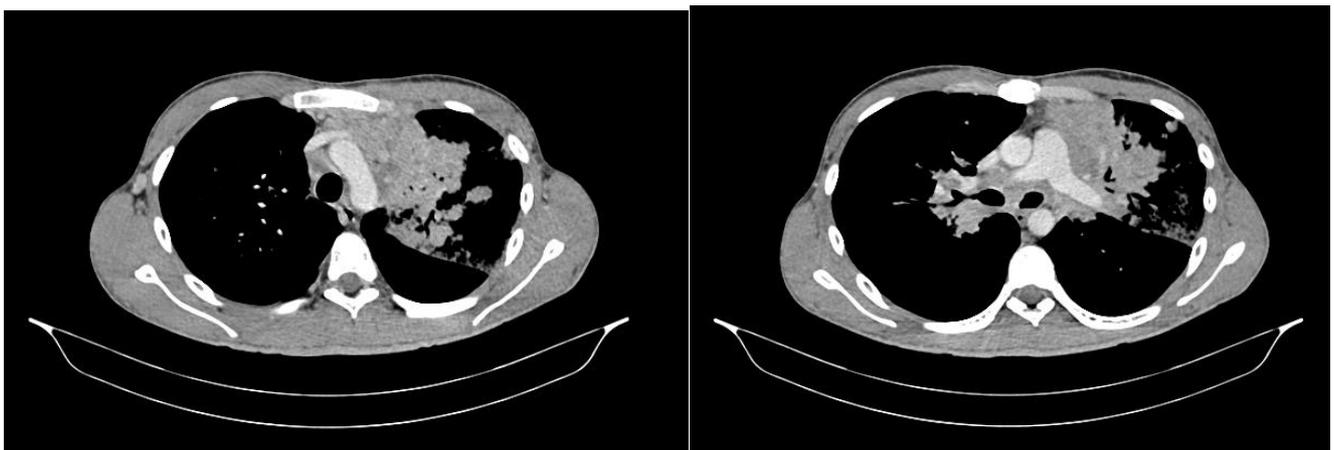


Imagen No. 1. Radiografía Anteroposterior de Tórax

En la radiografía también se observa múltiples imágenes nodulares, en el hemitorax derecho imagen dishomogénea a nivel de lóbulo medio. Así que se decide realizar una tomografía de tórax para conocer con mejor detalle las características de estas imágenes nodulares.



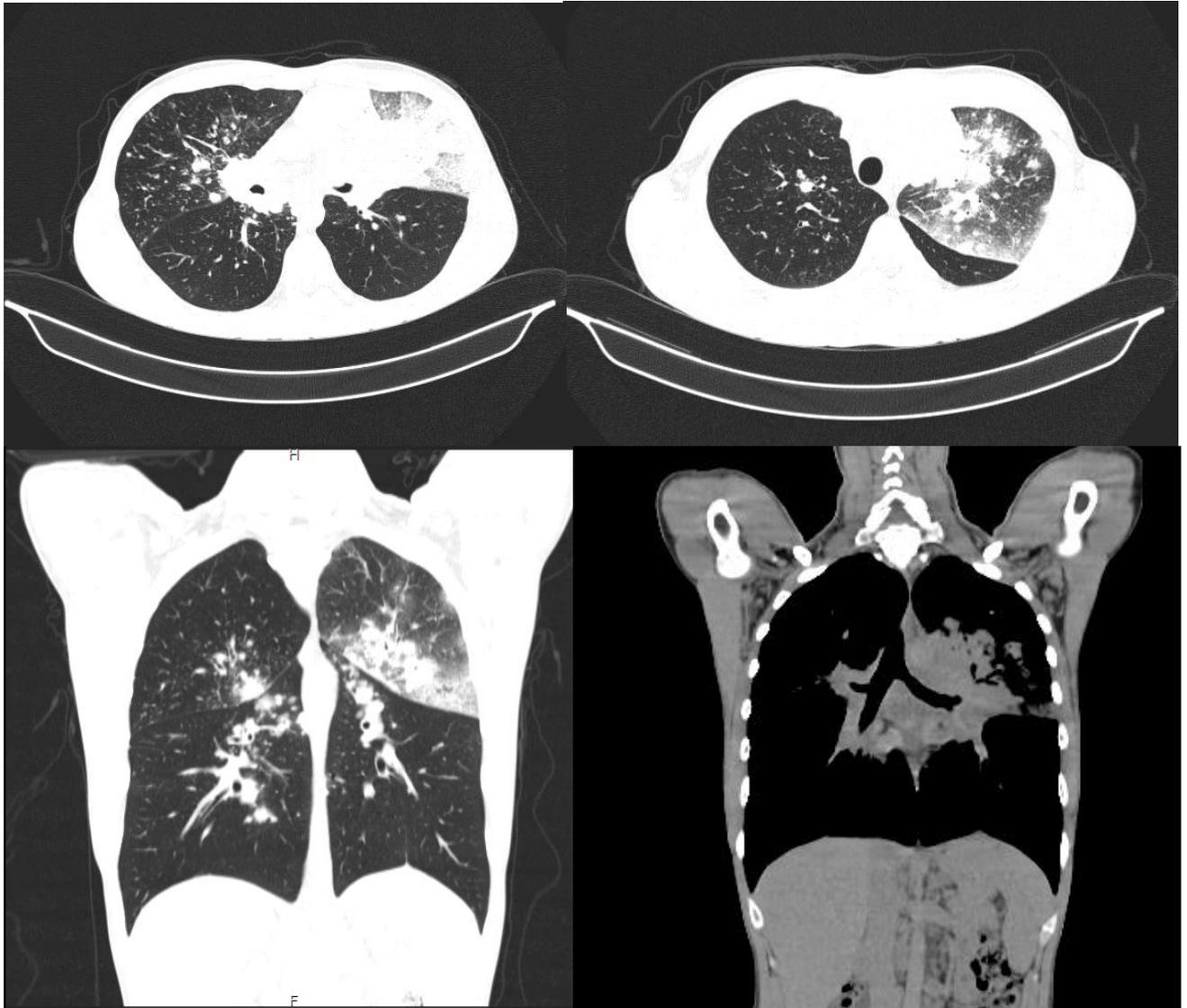


Imagen No. 2. Tomografía simple de Tórax: múltiples imágenes nodulares en lóbulo inferior izquierdo y en lóbulo medio, sugestivas de metástasis.

Por los signos clínicos se sospecha de tuberculosis pero por imagen en tomografía se sospecha de un posible LOE (lesión ocupativa de espacio) por lo que se requiere una

baciloscopia además de cultivo + KOH de esputo inducido, BAAR de esputo. Se le planifico 4 días después la realización de una baciloscopia con lavado bronquial de lóbulo superior izquierdo y cepillado bronquial al mismo nivel en el mismo nivel. Se tomó biopsia de carina intersegmentaria de lóbulo medio e inferior.

En los dos estudios realizados se aprecian múltiples imágenes redondeadas sugestivas de metástasis y debido a la edad del paciente se podría considerar como posible etiología a un seminoma sin descartar otro tipo de neoplasia, además debido a la presencia de adenopatías a nivel inguinal bilateral se podría tomar biopsia de estos ganglios. Como examen complementario se decide realizar ecografía testicular, además de región inguinal.

Se realiza ultrasonido de partes blandas en ambas regiones inguinales evidenciando la piel y tejido celular subcutáneo de ecogenicidad y grosor conservado. Presencia de adenopatías inguinales bilaterales ovalada con hilio ecogénico periféricos bien definido con tendencia a la coalescencia sin conformar plastrones, en el lado derecho alcanzan a medir 10 x 4.15 mm y 11 x 3.9 mm. En el lado izquierdo se identifican tres adenopatías de menor tamaño 8.4 x 3.5 mm, 5.6 5.1 mm y 6.2 1.9mm. Estas adenopatías presentan aspecto inflamatorio. Conclusión: Adenopatías inguinales bilaterales de aspecto inflamatorio

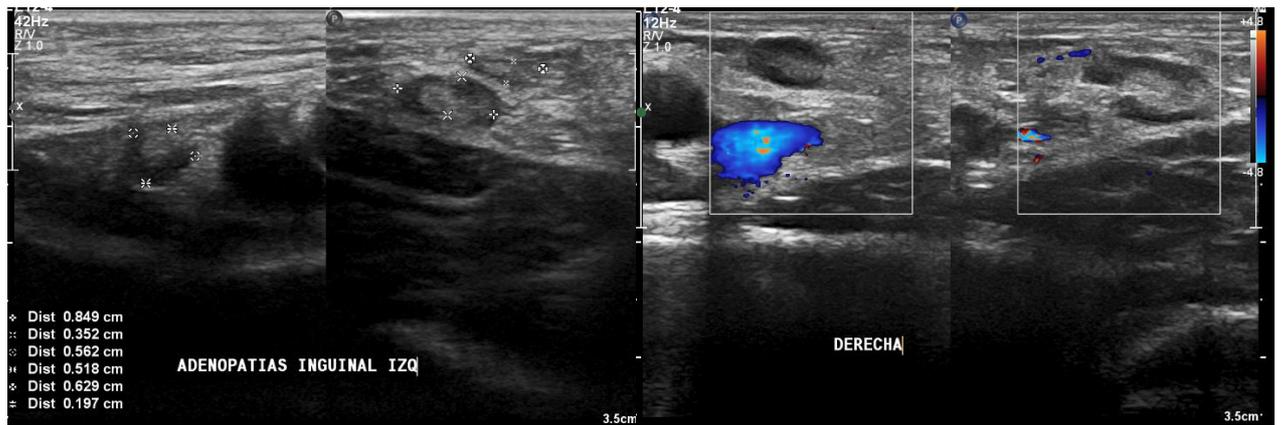


Imagen No. 3. Ecografía de partes blandas en región inguinal

El paciente al cumplir con el esquema antibiótico, asintomático, presentar exámenes de control en parámetros normales más reporte de laboratorio de patología que no fue concluyente. Este reporta proceso inflamatorio y negatividad para malignidad. Los resultados del BAAR y cultivos negativos para tuberculosis u otro proceso infeccioso. Por lo que se decide dar el alta y control en 1 mes.

El paciente acude a control 1 mes y medio después y refiere que tanto la tos seca como la sudoración nocturna no han cambiado pero que ese tiempo recupero 4 kilos. Al examen físico el paciente satura 90-91% a aire ambiente, cuello móvil, simétrico, se palpa adenopatía a nivel retroauricular izquierda, móvil, no doloroso, no impresiona adherencia a planos profundos, es tumoración de 1 cm aproximadamente. El tórax es simétrico, hipoexpansible, murmullo vesicular disminuido en región anterior del hemitórax izquierdo. Se conversó con médicos de cirugía pulmonar para la posibilidad de un VAT (Cirugía Torácica Asistida por Video) más la toma de biopsia de ganglios. A demás con exámenes pasados se

descartó causas infecciosas se decidió hospitalización para investigar posible causa autoinmune.

<b>BIOMETRÍA HEMÁTICA</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>RANGO</b>
LEUCOCITOS	6.020 células/ml	4.000 – 11.000 células/ml
HEMOGLOBINA	18.1 g/dl	13.50 – 17 g/dL
HEMATOCRITO	53.6%	40 – 52%
<b>EXAMENES DE AUTOINMUNIDAD</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>RANGO</b>
ANTIC. ANTI-NUCLEARES (ANA)	NEGATIVO	
PCR CUANTITATIVO ULTRASENSIB	2.29 mg/dL	0 - 0.8 mg/dL
ANTICOAGULANTE LUPICO	NEGATIVO	

Tabla No. 2. Control de biometría hemática y anticuerpos

Como el paciente mantenía la misma sintomatología a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico y al no conocerse claramente etiología se decide repetir tomografía de tórax.

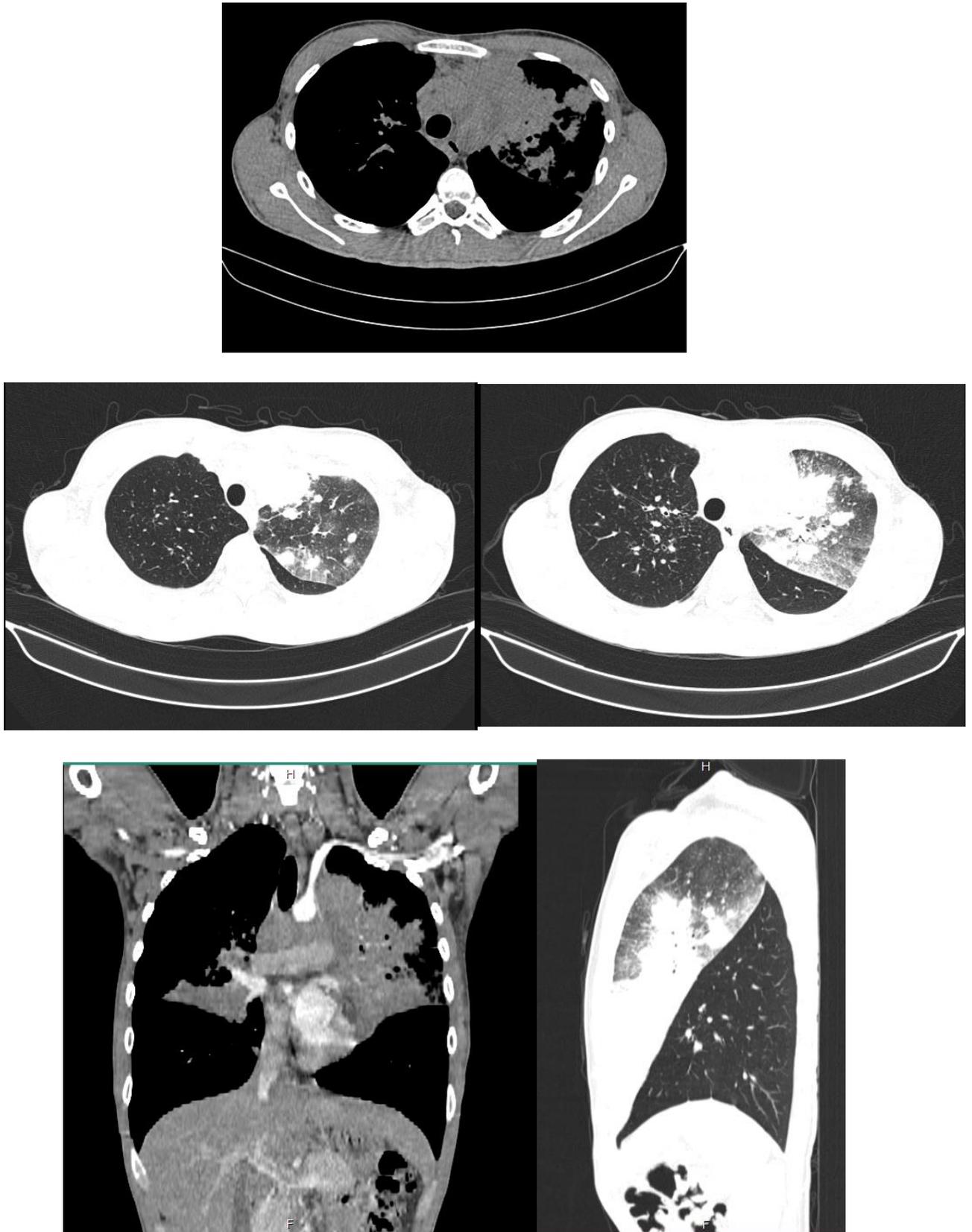


Imagen No. 4. Tomografía Computarizada de Tórax

En el estudio de la tomografía computarizada de tórax un patrón pulmonar intersticial apical izquierdo, con múltiples nódulos dispersos bilateralmente, de predominio en lóbulo medio derecho. Área en vidrio deslustrado apical izquierdo, no se identifica derrame pleural, consolidación pulmonar parahiliar bilateral con broncograma aéreo. También se visualiza hígado y bazo aumentados de tamaño.

También se obtuvieron resultados de microbiología. En el Esputo KOH: negativo para esporas y micelios de hongos, en el de lavado bronquial derecho e izquierdo negativo a las 48 horas de incubación. En la biopsia de pulmón se observa un proceso inflamatorio crónico severo, no se evidencia malignidad en la muestra. Cuatro días después el departamento de Cirugía Pulmonar le ingreso al paciente al quirófano para toma de biopsia de nódulo pulmonar del segmento 3 y 9 de pulmón izquierdo y se mandó a patología donde se reportó del nódulo de segmento 3 y 9 como pseudotumor inflamatorio tipo neumonía organizada sin signos de malignidad, no diferenciado, difícil de descartar posibles procesos neoplásicos. El paciente se mantuvo con analgesia durante toda su hospitalización por lo que al no tener una etiología infecciosa o neoplásica se decidió dar el alta y tener controles por consulta externa.

Dos meses después el paciente acude a control donde refiere que todo el tiempo mantuvo la tos crónica con expectoración hialina además de dolor torácico y pérdida de peso (10 Kg en 2 a 3 meses). En esta ocasión se puede apreciar en el cuello se evidencia adenopatías en nivel II, III y cuello posterior izquierdo de 2 cm la más grande, móviles, no dolorosas, no duras. A nivel II, III y cuello posterior derecho, la más grande de 2 cm, móviles, no dolorosas no dura. Además se aprecia adenomegalias axilares e inguinales, y

esplenomegalia. Con estos hallazgos se decide pedir exámenes complementarios como son exámenes para descartar causas infecciosas virales, autoinmunitarias, neoplásicas, así mismo, como exámenes de imagen.

<b>BIOMETRÍA HEMÁTICA</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>RANGO</b>
LEUCOCITOS	6.63 células/ml	4.000 – 11.000 células/ml
HEMOGLOBINA	16.8 g/dl	13.50 – 17 g/dL
HEMATOCRITO	50.3%	40 – 52%
PLAQUETAS	270.000 K/ $\mu$ L	130 - 400 K/ $\mu$ L
<b>EXAMENES DE AUTOINMUNIDAD</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>RANGO</b>
ANTIC. ANTI-NUCLEARES (ANA)	NEGATIVO	75 – 110 mg/dL
IGE TOTAL	694 UI/mL	< 87 UI/mL
ANTICUERPOS ANTI ANCA PR3	0.8 ng/mL	NEGATIVO < 5 U/ml POSITIVO $\geq$ 5 U/ml
ANTICUERPOS ANTI ANCA MPO	1.4 ng/mL	NEGATIVO < 5 U/ml POSITIVO $\geq$ 5 U/ml
<b>QUIMICA SANGUINEA</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>
PCR CUANTITATIVO ULTRASENSIB	2.77 mg/dL	0 - 0.8 mg/dL

PROCALCITONINA	0.10 ng/mL	0 - 0.05 ng/mL
LDH	932 U/L	240 - 480 U/L
<b>MARCADORES TUMORALES</b>		
CA 19-9	8.66 (NEGATIVO)	0 - 39 U/mL
CA 15-3	25 (NEGATIVO)	0 - 51 U/mL
ANTIGENO CARCINO EMBRIO. CEA	1.53 (NEGATIVO)	0 - 10 ng/ml
ALFAFETOPROTEINIA	1.12 (NEGATIVO)	0.5 - 5.5 UI/ml
B-HCG	< DE 1 (NEGATIVO)	
<b>EXAMENES DE SEROLOGIA E INFECCIOSO</b>		
<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>	<b>EXAMEN DE LABORATORIO</b>
VDRL	0.04	0.01 - 0.99
CITOMEGALOVIRUS IgM	0.22 AU/ml	0.1 - 0.85 AU/ml
TOXOPLASMA IgM	0.21 UI/mL	0.1 - 0.83 UI/mL
HEPATITIS B	0.16	0.01 - 0.99
HIV 1 +2	0.05 U/L	0.01 - 0.99 U/L
EPSTEIN BARR IgM	0.08 U/mL	< 0.75 U/mL

Tabla No. 3. Biometría hemática más química sanguínea anticuerpos, marcadores tumorales y serología viral

Se realizó a continuación una ecografía testicular, la cual reportó: testículos de localización escrotal, forma, tamaño normal de ecogenicidad adecuada con testículo derecho mide 33 x 20 x 27mm y volumen de 9.6cc. El testículo izquierdo mide 33 x 18 x 24mm y volumen de 7.8cc. Las imágenes ecogénicas puntiformes con aspecto de

microlitiasis, no se observa lesiones focales. El doppler color se evidencia flujo adecuado en ambos testículos y epidídimos de tamaño normal

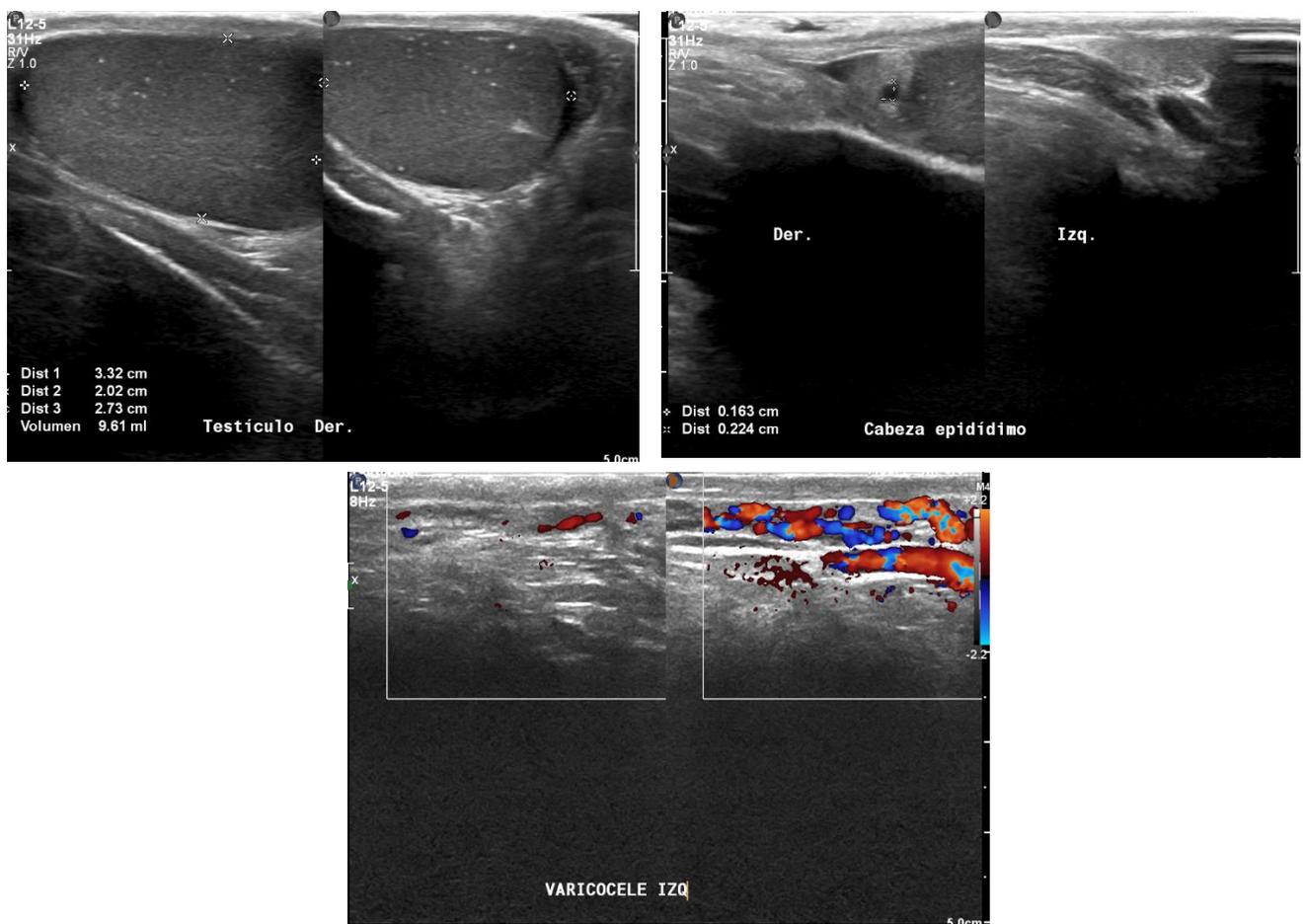


Imagen No. 5. Ecografía Testicular y de Epidídimo

Con los nuevos hallazgos clínicos se decide realizar un biopsia de la adenopatía cervical posterior izquierda y se manda a estudio histopatológico. El reporte de patología

fue que se observa células grandes con nucléolo prominente y eosinofílico, se tratan de células de Reed Stenberg, tiene un alta índice histiocito mayor al 20%, por lo que se trata de un linfoma de Hodking Clásico.

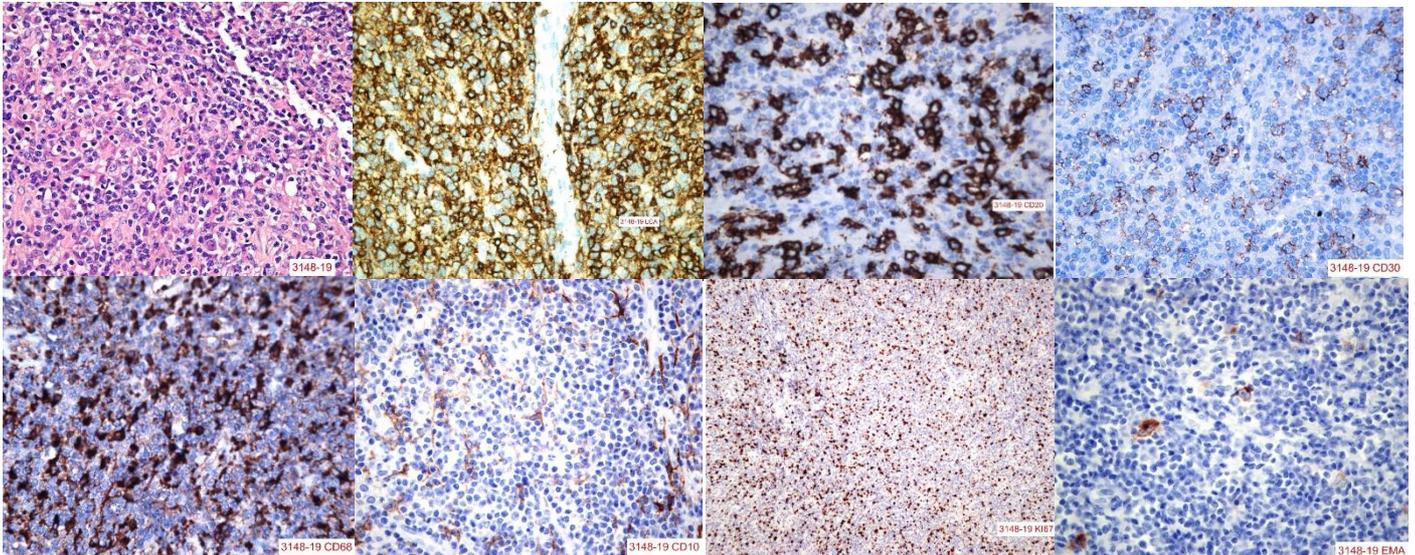


Imagen No. 6. Histopatológico de muestra de ganglio cervical.

Ganglio linfático con distrocion de la arquitectura ganglionar con delgadas bandas de tejido conectivo formando pseudonodulos y áreas difusas constituido por dispersas células muy grandes atípicas de nucleos monolobulados y bilobulados con nucléolo muy prominente eosinofílico dispuestas en un fondo linfocítico e histiocítico. Inmunohistoquímica: CD20, CD3 negativo en células neoplásicas, + en linfocitos acompañantes. CD30 + en células neoplásicas, CD15 y EBV: negativo en células neoplásicas. CD68: negativo en células neoplásicas, + en histiocitos mayor a 25%. BLC2: + en células neoplásicas. Diagnóstico:

Linfoma de Hodgkin Clásico con alto índice histiocítico mayor al 25%.

Gracias a los resultados positivos para malignidad hallada en el ganglio cervical se decide nuevamente analizar las placas de histopatología de las muestras de ganglios a nivel pulmonar para relacionarlos con los nuevos descubrimientos.

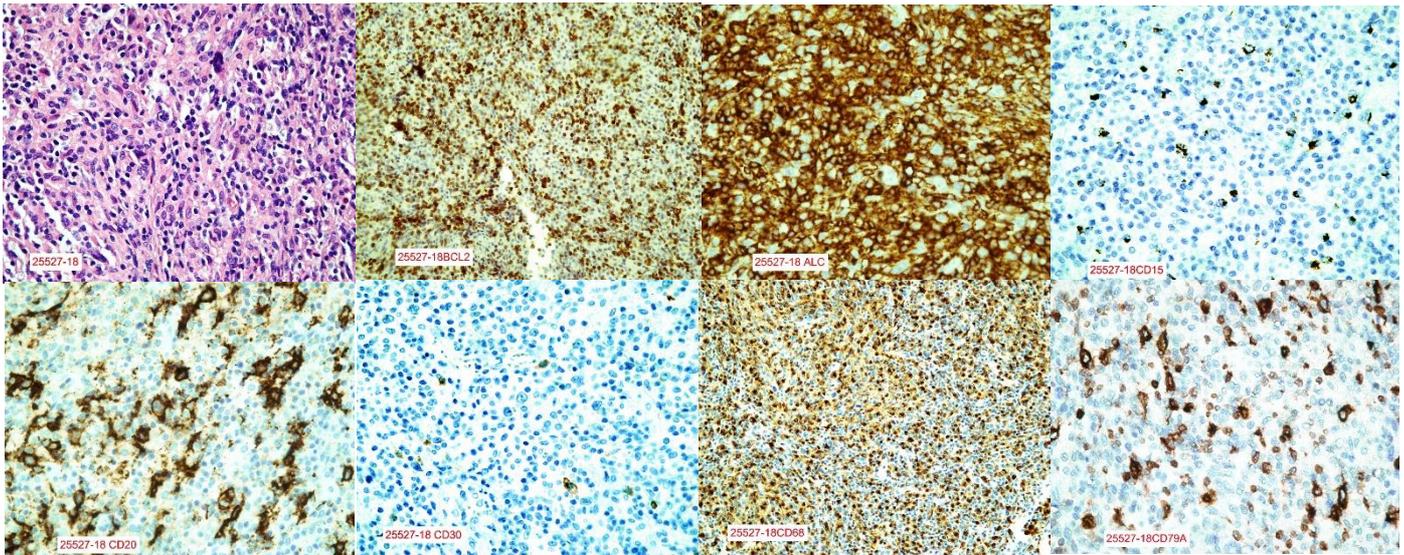


Imagen No. 7. Histopatológico de muestra de ganglio pulmonar.

Se observa parénquima pulmonar desestructurado con distorsión arquitectural con bandas de tejido conectivo, y agregados de células linfoides atípicas que semejan células lacunares con núcleos monolobulares y bilobulados en fondo de infiltrado inflamatorio con presencia de linfocitos e histiocitos. Inmunohistoquímica: ALC + para células tumorales, CD20, CD79A, CD19: + para células tumorales; CD30 focalmente + para células tumorales. CD3, CD15, EVB, CD4, CD8, CD2, CD5 negativo para células tumorales. Con Diagnóstico final de linfoma B inclasificable con hallazgos posiblemente compatible con linfoma difuso de células B grandes.

En análisis con resultados de histopatología anteriores con evidencia clara de infiltración pulmonar por lo que se clasifica como estadio IV. Al parecer existe una desdiferenciación en su infiltración a nivel pulmonar, por lo que se podría tratar de un linfoma desdiferenciado, consistente con linfoma B inclasificable presuntamente de células B grandes. Se decide el ingreso nuevamente del paciente para planificación de la quimioterapia. Paciente refiere que los últimos tres días ha presentado dificultad para la micción, intensificación de la diuresis y parestesias en miembros inferiores con disminución

de la sensibilidad que incluye región abdominal. Se sospecha de probable infiltración medular por lo que se le realizo una resonancia magnética total de columna.



Imagen No. 8. Resonancia Magnética de Columna Torácica

En la Resonancia Magnética de Columna Torácica se evidencia lesión lenticular intraespinal extra dural extra medular, a nivel de T7 hiperintensa en T1 y T2 que ocupa un 80 % de canal espinal, que desplaza ventralmente medula hacia anterior, sin cambios de intensidad en el cordón medular.

Se le interconsulta a Neurocirugía quienes realizan una laminectomía descompresiva en T7 mas hemilaminectomía inferior T6 mas exéresis tumoral más durorrafia mas duroplastia. Paciente evoluciona adecuadamente postquirúrgico y refiere mejoría de clínica neurológica. Al tener todo exámenes de laboratorio en parámetro normales se decide inicio

de quimioterapia con esquema ABVD con Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Decarbacina, se planifica el resto de ciclos de quimioterapia según esquema.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ANÁLISIS DEL CASO

Nuestro paciente de 18 años presento varios problemas iniciales por los cuales acudió varias veces a controles con médicos. Los siguientes problemas fueron: Tos crónica, fiebre nocturna y pérdida de peso. Por lo que es necesario ir analizando cada uno de estos problemas, además de otros problemas que fueron siendo hallados con examen físico, exámenes de laboratorio e imagen, así como, de la evolución de la patología de base.

### **Paciente que presenta tos crónica:**

La tos crónica se define como tos de duración mayor a 8 semanas, aunque se ha reportado que es complicado identificar con exactitud la aparición de la sintomatología. Existen múltiples causas las cuales producen que una persona tenga tos de larga duración, entre las más comunes se encuentran: el asma, el reflujo gastroesofágico, y la rinitis. Se ha identificado que el cigarrillo es un factor que ha incrementado la prevalencia de tos productiva, pero no es muy claro conocer estadísticamente debido a que este grupo de personas generalmente no buscan atención médica <sup>1</sup>.

La causa más común de tos crónica en un adulto se conoce como síndrome de tos vía aérea superior o también conocido como síndrome de goteo retranasal. Las razones por las cuales existe un goteo retranasal puede ser por rinitis alérgica, rinitis perene no alérgica o rinitis vasomotora <sup>2</sup>. El asma es la segunda causa más común para el desarrollo de tos, para esto debe existir diagnóstico de asma en la familia, así como, de atopia en el paciente. Esta

puede tener relación a las estaciones del año como por desencadenante de una infección de vías respiratorias superiores<sup>3</sup>. El reflujo gastroesofágico pertenece a otra etiología que produce tos en el adulto, la razón es porque genera irritación de los receptores en el tracto respiratorio superior, por aspiración de contenido gástrico o reflujo de ácido en el esófago distal el cual genera estímulo de receptores que desencadenarían la tos<sup>4</sup>.

Existen múltiples otras etiologías como son por causas infecciosas, pero se conoce que la mayoría de las infecciones son de causa virales las cuales son autolimitadas y no superan a 1 semana de duración de su sintomatología. Cuando la duración de la sintomatología se debe sospechar de otros agentes infecciosos como la *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y la *Bordetella pertussis*. El diagnóstico es complicado debido a que son microorganismos poco comunes y poco sospechados por lo que los exámenes diagnósticos son poco común solicitados<sup>1,5</sup>. Entre otras etiologías se conoce que hay ingesta de diversos fármacos como es el consumo de los Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina que tiene como efecto adverso la tos, la bronquitis crónica denominada por tos productiva de tres meses de duración en un periodo de dos años o más la cual está relacionada en su mayoría de veces por consumo de larga duración de tabaco. Otra causa son la bronquiectasias que es por persistente irritación e inflamación de las vías aéreas lo cual produce dilatación y pobre aclaramiento de moco lo cual promueve infecciones recurrentes<sup>1,2,6</sup>.

Dentro de las causas neoplásicas que generen tos crónica es difícil de considerar pero no se debe descartar. La tumoración más común relacionada con tos es el carcinoma broncogénico, ya que debe estar localizado la neoplasia con origen en las vías aéreas centrales largas. También se ha encontrado que la carcinomatosis linfagitis pulmonar como malignidad extrapulmonar está relacionada a la tos pero al mismo tiempo hay disnea<sup>7,8,9</sup>.

Otra causa es la bronquitis eosinofílica no-asmática la cual es una causa de tos no productiva los cuales no se ha clasificado como proceso asmático, pero si hay una relación significativa con la atopia y la inflamación activa de las vías aéreas sin hiperreactividad bronquial; para su diagnóstico es necesario la realización de biopsia pero no suele ser necesario debido a que esta se resuelve normalmente con glucocorticoides <sup>10</sup>.

### **Paciente con pérdida de peso:**

En el caso se refiere que el paciente ha perdido peso significativamente por lo que se expondrá evidencia de las posibles etiologías. Cuando un paciente pierde peso sin intención o tiene dificultad en ganancia de peso, siempre hay que conocer posibilidades diagnósticas que concuerden con el caso a analizar <sup>11</sup>. Existen múltiples causas por las que un paciente puede perder peso, entre las más comunes se encuentran las neoplasias, enfermedades gastrointestinales, endocrinas, infecciosas, neurologías, psiquiátricas, reumatológica, medicación, etc <sup>13</sup>.

Dentro de las causas más comunes son las neoplasias. Se conoce que las malignidades con mayor frecuencia son de causa gastrointestinal, linfomas, pulmón, próstata y riñón. Se ha observado que de un 15 al 40% se ha visto una pérdida de peso al igual que de anorexia en pacientes con diagnóstico de cáncer <sup>11,12</sup>. También se ha reportado que existe prevalencia en pacientes con cáncer de pulmón que se ha observado mayor prevalencia con respecto a la pérdida de peso; con 80% a los pacientes con neoplasias a nivel gastrointestinal y 60% a nivel pulmonar. Vale recalcar que un paciente no es solo únicamente pérdida de peso como manifestaciones clínicas, sino que se ven asociados a otras sintomatologías como es náusea, vómito, dolor abdominal, disfagia, saciedad temprana, etc. En un estudio español encontraron que alrededor de 5% de

pacientes con cáncer analizados en un seguimiento de aproximadamente 65 meses dieron resultados positivos para pérdida de peso <sup>12, 13</sup>.

Dentro de etiologías que generan pérdida de peso involuntaria están principalmente aquellas del sistema gastrointestinal. Entre las más comunes son los trastornos de mala absorción, enfermedad ulcero péptica y síndrome de intestino irritable. En estas patologías la mayoría de veces estarán asociadas a diferentes síntomas; entre las más comunes son: la anorexia, dolor abdominal, odinofagia, disfagia, diarrea, esteatorrea o evidencia de sangrado crónico <sup>13</sup>. Así mismo, como complicaciones o signos de cronicidad como obstrucción, fistulas, inflamación crónica e isquemia crónica. Las patologías endocrinas también se visto cierta asociación con pérdida de peso no intencional, las más comunes depende de que hormona este afectada o en qué etapa se encuentra la patología <sup>14</sup>. La diabetes mellitus, en especial la tipo 1, cuando no tiene un adecuado control terapéutico está asociada a una pérdida de peso pero con apetito normal. Otras anormalidades se ha documentado el hipertiroidismo que se en sus signos y síntomas mas típicos es la pérdida de peso y asociada a la hiperfagia en pacientes jóvenes y anorexia en los ancianos <sup>11, 14</sup>.

En las enfermedades infecciosas también se conoce que la pérdida de peso involuntaria las cuales podrían estar asociadas a incremento de la morbi/mortalidad. La tuberculosis es una infección la cual la pérdida de peso es uno de sus signos cardinales, esto es más evidente cuando hay una reactivación de esta infección. Otros patógenos son los virus tanto como VIH al igual que la hepatitis C se ha hallado evidencia en donde esto no es muy común pero si se presenta en episodios durante la evolución de estas infecciones, hay un desbalance entre ganancia de y mantenimiento tanto del peso como de energía. Es claro que muchas veces pueden haber co-infecciones las cuales también estarían asociadas a esta disminución del peso <sup>15, 16, 17</sup>.

Se ha documentado evidencia de la pérdida de peso con trastorno a nivel de sistema nervioso tanto en afectaciones neurológicas como en psiquiátricas. Dentro de las patologías más prevalente asociadas a este síntoma están la demencia, la enfermedad de Parkinson, Evento cerebro vascular, Esclerosis Lateral Amiotrófica, depresión, trastornos de la alimentación, ansiedad, etc <sup>20, 21</sup>. Además, hay una fuerte asociación con consumo de múltiples medicamentos y drogas. Los fármacos que se ha mostrado una pérdida de peso se ha encontrado con variados anticonvulsivantes, antipsicóticos, diuréticos, medicación para diabetes e hipotiroidismo. Dentro de las drogas se encuentra evidenciado que hay marcada asociación de déficit calórico y nutricional con las siguientes drogas ilícitas: el alcohol, las amfetaminas, el alcohol, el cigarrillo y la marihuana. El consumo de esto podría estar explicado por alteración de los hábitos alimenticios pero también como consecuencia de efecto de estas drogas <sup>19</sup>.

### **Tuberculosis: posible etiología**

La tuberculosis es una infección producida por una bacteria conocida como *Mycobacterium tuberculosis* el cual posee múltiples especies y que su patogenia es debido a varias especies que producen enfermedad en el organismo humano. Las especies que van a generar patología son *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. orygis* y *M. caprae*. Estas bacterias se caracterizan por tener en su membrana celular estructuras de ácido micólico el cual les hace resistentes a los alcoholes ácidos y por ende su denominación bacilo acido-alcohol resistentes. La inhalación de gotitas de aerosol para llegar al espacio alveolar (1-10 micrones) de este microorganismo puede tener diferentes resultados como es la eliminación completa e inmediata del microorganismo, una infección primaria, infección latente o reactivación de la patología <sup>25, 26</sup>.

El cuerpo humano tiene múltiples mecanismos contra el patógeno que le genera cierta protección, por ejemplo: cuando el bacilo ingresa en el cuerpo debe ingresar a través de receptores de lectina tipo C, del complemento y scavenger; permanecen al menos 14 días dentro de los macrófagos alveolares y células dendríticas pulmonares. Todas las moléculas del *Mycobacterium tuberculosis* están asociados a muerte de parénquima celular y desarrollo de necrosis caseosa. El microorganismo tiene múltiples factores virulentos que le permiten a una infección por este, en ser complicado de eliminar. Estos factores son glicolípidos con ácido micólico y dimicolato trehalosa lo que le permite formar granulomas; la catalasa-peroxidasa le genera la resistencia al efecto oxidativo del hospedador; el lipoarabinomannan genera resistencia al estrés oxidativo del hospedador y a las citoquinas<sup>23, 24</sup>. El crecimiento de la bacteria puede tener capacidades para diseminarse por vía hematológica y generarse una enfermedad miliar diseminada todo el organismo<sup>26</sup>.

La tuberculosis puede permanecer latente y tener reactivación de esta y proliferar cuando el organismo disminuye su inmunidad. Dentro de estos estados de inmunosupresión se encuentran la enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, linfoma maligno, infección por VIH, la edad avanzada, uso de fármacos como corticoides e inmunomoduladores como los inhibidores de TNF alfa<sup>22</sup>. La sintomatología más común en pacientes con esta infección es la fiebre, que generalmente suele ser gradual y de bajo grado, de predominio diurno. Los otros síntomas que vienen acompañados de tos, pérdida de peso y fatiga; la tos podría ser productiva, como no, al igual de presencia de hemoptisis. Entre otros signos hay disnea con efusiones pleurales o neumotórax; anorexia y malestar general además si tienen mal tratamiento pueden existir úlceras a nivel de boca, lengua o en cualquier sitio del sistema digestivo. En pacientes ancianos se podría hallar también asociación con leucopenia,

hipoalbuminemia, más otras afectaciones cardiovasculares, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gastrointestinal y neoplásica <sup>27, 28</sup>.

En estudios de laboratorio como son la biometría hemática y la química sanguínea van a estar normales, la PCR podría estar elevada; si la patología esta en estadios avanzados, se observaría, anemia normocítica, leucocitosis, hiponatremia, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia <sup>29</sup>. En análisis de imagen como es la radiografía de tórax se pueden observar infiltrados en los lóbulos superiores y medios. Así mismo, se observa adenopatías hiliares, cavitaciones. Las tomografías tienen mayor sensibilidad ya que evidenciara mayor cantidad de lesiones en especial con la linfadenopatía hilar y mediastínica <sup>27</sup>. Agregando, se conoce que estos pacientes pueden tener complicaciones por su enfermedad como es la hemoptisis, bronquiectasias, neumotórax, broncolitiasis, destrucción extensa de parénquima pulmonar, shock, malignidad. Dentro de sus diagnósticos diferenciales se ha hallado que puede ser confundido por otro tipo de infección como especies no tuberculosas de micobacterias, infecciones micóticas, la sarcoidosis, absceso pulmonar, émbolos séptico, cáncer pulmonar y linfoma <sup>22, 27</sup>.

### **Linfadenopatías**

Las linfadenopatías son una afectación de los nódulos linfáticos periféricos, que generalmente suelen medir menos de 1 cm de diámetro y suelen crecer ligeramente en la adolescencia. Tienen diferentes posibles etiologías por lo que se debe a analizarlas según región anatómica. A nivel cervical existen límites como son los triángulos del cuello donde se pueden localizar los diferentes ganglios <sup>38</sup>. En la región cervical anterior están superficial o profundo al musculo esternocleidomastoideo y de acuerdo con esto se conoce por su localización una aproximación diagnostica de acuerdo a estudios realizados. Para el

crecimiento de estos ganglios están relacionados con infección por el virus de Epstein Barr, toxoplasmosis o citomegalovirus; a diferencia de, ganglios posteriores que se están asociados a infecciones igual por Epstein Barr, tuberculosis, neoplasia de cuello y cabeza y linfomas <sup>34</sup>. Cuando hay crecimiento de múltiples nódulos cervicales sin signos de inflamación que tiene desarrollo de semanas a meses, suele estar asociado a infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Así mismo, al hallarse nódulos duros en pacientes adultos mayores con antecedentes de consumo de tabaco se encuentra asociado directamente con algún tipo de metástasis de cáncer de cabeza y cuello <sup>37</sup>.

También hay otros ganglios que tienen participación clínica como son los postauriculares que están cercanos a los suboccipitales y generalmente se inflaman en la rubeola que van a venir precedido por el rash; así también como en infecciones por hongos o bacterias a nivel del hueso parieto-occipital. Los nódulos preauriculares son los responsables del drenaje del cráneo temporal, frontal conjuntiva y canal auditivo; comúnmente se van a inflamar en conjuntivitis viral o bacteriana, el síndrome de Parinaud oculoganglionar así como la enfermedad del arañazo del gato son causas comunes de aumento de tamaño de estos ganglios. En un examen físico bien realizado, si se encuentra linfadenopatía a nivel supraclavicular se conoce que hay una asociación alta con desarrollo de malignidad y su riesgo incrementa al ser mayor a 40 años de edad <sup>30, 38, 39</sup>. Las neoplasias asociadas con la adenopatía supraclavicular son cánceres de pulmón, mediastino y esófago; el conocido nódulo de Virchow (adenopatía supraclavicular izquierda) está relacionada con malignidad a nivel abdominal como: cáncer al estómago, vesícula biliar, páncreas, riñones, ovarios, próstata, testículo y linfoma <sup>31</sup>.

Las linfadenopatías axilares son aquellas que reciben todo el drenaje del brazo, pared torácica y mamas; toda infección como las de arañazo del gato afectaría a estos

ganglios. Cuando no hay evidencia de alguna lesión y hay inflamación es debido a una posible neoplasia; se ha hallado que muchas veces están asociados a cáncer de mama o a metástasis de otras regiones torácicas <sup>32</sup>. Los ganglios epitrocleares generalmente son complicados de palpar en un examen físico por lo que la aparición de estas indica claramente patología como es la tularemia, sarcoidosis, sífilis secundaria y linfoma <sup>34</sup>. A nivel inguinal es normal palpar ganglios de esta región ya que lesiones o infecciones son comunes en los miembros inferiores. Las causas que pueden inflamarse más en esta región son producto por infección de los miembros, enfermedades de transmisión sexual como granuloma venéreo, sífilis, herpes o chancroide; o algún tipo de cáncer <sup>38</sup>.

Las linfadenopatías no únicamente son afectadas por localización específica, sino que, en estudios se ha demostrado que existen múltiples causas sistémicas que van a dar una generalización de múltiples ganglios afectados. Entre las causas más comunes vamos a observar como la tuberculosis van a tener habitualmente no muy endurecidos, aumento de tamaño que toma alrededor de semanas y meses sin alguna otra sintomatología con una progresión fluctuante. Siempre se debe tener en consideración que se trata que es tuberculosis miliar por su capacidad de diseminación. La infección por VIH se sabe que produce igualmente linfadenopatía generalizada y que su presentación es muy común. Se hallado que al inicio afecta a nivel axilar, occipital y cervical; se presenta en la segunda semana que el paciente presenta sintomatología. La infección por el virus de Epstein Barr, se conoce como la triada de mononucleosis infecciosa (fiebre, faringitis y linfadenopatías) <sup>38</sup>. Las regiones donde infección por este virus suelen ser a nivel cervical posterior y anterior, axilar e inguinal; suelen disminuir de tamaño después de dos a tres semanas de la finalización de los síntomas. Existen otras causas que van a dar afectación generalizada de los ganglios linfáticos como son la sarcoidosis, el lupus eritematosos sistémico, linfomas y

medicación. La afectación más común de la Sarcoidosis es a nivel pulmonar, en los exámenes de imagen se puede apreciar que tienen una predominancia hilar y mediastínica paratraqueal; además. Suele estar asociada a la tos, dolor torácico, disnea, fiebre, fatiga y pérdida de peso <sup>33</sup>. Adicionalmente se ha encontrado que el lupus eritematoso sistémico genera múltiples afectaciones de los ganglios al menos en un 50% de los pacientes y se encuentran a nivel inguinal, axilar y cervical de diferentes tamaños; y de consistencia suave. Existen estudios donde nos evidencian que el consumo de varios medicamentos que pueden generalizar adenopatías generalizada. Entre estas se conoce la fenitoína, el atenolol, alopurinol, carbamazepina, captopril, las cefalosporinas, penicilina, primidona, pirimetamina, quinidina, sulindac y sulfonamidas son responsables <sup>35, 39</sup>. Adicionalmente, los linfomas tanto de Hodgkin como No-Hodgkin van a poseer adenopatía generalizada que se caracteriza por no ser dolorosa, ser firme y ser periférica. La región más común de estas afectaciones se va a presentar a nivel cervical <sup>34</sup>. Entre las causas menos comunes de aparición de estas afectaciones se encuentran múltiples etiologías como: enfermedad de Kikuchi, enfermedad de Castleman, enfermedad de Kawasaki, linfoma de células T angioinmunoblásticas, amiloidosis, enfermedad de Kimura, pseudotumor inflamatorio, enfermedad de Rosari-Dorfman <sup>39</sup>.

Para una aproximación diagnóstica de una linfadenopatía localizada se han hecho varios análisis de que exámenes se deberían pedir. Siempre lo primordial es la realización de una historia clínica detallada y completa; así mismo, de un examen físico muy minucioso y detallado. Posterior a esto es ideal realizar una biometría hemática y exámenes de acuerdo a factores de riesgo y edad. En pacientes jóvenes que presentan adenopatía con fiebre y onicofagia se puede pedir una biometría hemática, heterófilo Ab, IgM para citomegalovirus

y toxoplasmosis. En un adulto con fiebre, adenopatía, pérdida de peso y sudoración nocturna; además de la biometría hemática se debe pedir un diferencial de esta, radiografía de tórax y prueba de tuberculina. Una biopsia es adecuada cuando un nódulo tiene características o resolución anormal que dura más de cuatro semanas. En circunstancias que la adenopatía es generalizada además de la biometría hemática, se puede igualmente acceder a realizar una radiografía de tórax, exámenes de VIH. Si estos exámenes son normales se puede continuar con exámenes de tuberculosis, sífilis, anticuerpos antinucleares, prueba de heterófilo; si ningún examen es concluyente se debe tomar biopsia del nódulo más anormal que se encontró <sup>36, 38</sup>.

### **Linfomas Compuestos**

Un linfoma compuesto se define como la presentación simultánea de dos o más tipos diferentes histológicamente de linfomas malignos en el mismo paciente, frecuentemente en el mismo órgano o tejido <sup>41, 42</sup>. Este término fue introducido por Muller-Hermelink et al. <sup>43</sup> en 1954 y fue aclarado por Kim et al. <sup>44</sup>. Es rara su presentación con una frecuencia de 1 a 4,7% de todos los linfomas al igual que una incidencia baja <sup>41, 47</sup>. Existe evidencia bibliográfica se ha descrito a amplio registro de casos de linfomas compuestos de diferentes componentes con casos de Linfomas de Hodgkin con no Hodgkin; o dos tipos diferentes de linfomas No-Hodgkin <sup>41, 42</sup>. En el linfoma de Hodgkin clásico se conoce que los linfocitos que interviene son principalmente células T CD4 positivas mientras que células CD8 positivas, linfocitos B y células Natural Killer se van a encontrar en minoría <sup>47</sup>. El linfoma de Hodgkin clásico pertenece al 95% de los casos mientras que el linfoma predominante linfocítico nodular pertenece al 5%. El linfoma clásico tiene un pico de incidencia entre los 15 a los 35 años de edad y un segundo pico en pacientes ancianos. En pacientes con edades

superiores a los 60 años la supervivencia a los 5 años era de un 65%, en comparación de pacientes jóvenes con un 90% <sup>49</sup>.

Se ha descrito varias combinaciones en donde pueden coexistir los dos tipos de linfomas de células B o una combinación de B con T <sup>41</sup>. De todas las combinaciones posibles entre linfomas la menos frecuente es la aparición subsecuente de linfoma de células T periféricas con un linfoma de Hodgkin <sup>47</sup>. Pueden tener diferentes localizaciones de aparición como en un nódulo linfático como en múltiples sitios u órganos en el mismo paciente. Pueden tener bordes difusos o definidos o hasta infiltrados mixtos de varios tipos de linfomas en el mismo sitio de origen <sup>42</sup>. El pronóstico de los linfomas es variable, siempre depende de la dominancia que tenga en la patogenia. Se documentó en linfomas compuestos de células B y T que suelen tener naturaleza más agresiva <sup>51</sup>.

Los linfomas compuestos de linfoma folicular con linfoma de células de manto in situ son extremadamente raros y hasta el momento se conocen siete casos documentados con involucramiento nodal y extranodal. El linfoma de células de manto in situ se caracteriza por tener células tipo manto en la zona del manto de folículos hiperplásicos sin la disrupción de la arquitectura normal de los nódulos linfáticos <sup>40</sup>. En algunas publicaciones se ha visto que los linfomas compuestos con un componente de linfoma difuso de células B grandes esta generalmente muestra una relación clonal cuando esta combinado con un linfoma de Hodgkin clásico o un linfoma de MALT <sup>41</sup>. Se cree que el desarrollo del linfoma de células del manto es debido a la reorganización de t(11;14) y la yuxtaposición del proto-oncogen CCND1 en el complejo de cadenas pesadas de inmunoglobulina. Es la explicación porque al medir CCND1 estas células van a ser reportadas como positivas. No se tiene aún evidencia,

pero se cree que estas células colonizan la zona del manto del folículo linfoide generando una lesión de linfoma in situ. El linfoma dominante se debería tratar primero cuando se requiere <sup>40</sup>.

La evidencia científica explica que estas neoplasias se encuentran relacionadas a varios factores externos que podrían estar relacionadas al desarrollo de la patología de base así como infecciones virales, neoplasias, inmunodeficiencias, etc. Se han descrito artículos en donde explican como 20 al 100% de los linfomas de Hodgkin clásicos se asocian con infecciones por el virus de Epstein Barr <sup>45</sup>. La incidencia de ser positivo en exámenes para Epstein Barr en un paciente con Linfoma Clásico varía entre 31% en pacientes mayores a 50 años de edad y un 34% en pacientes mayores a 60 años que se reportó en estudios europeos; mientras que se encontró una incidencia de 100% en regiones tropicales. En investigaciones se vio que pacientes ancianos con laboratorio positivo para Epstein Barr y con diagnóstico de linfoma tenían peor pronóstico con una probabilidad del 43% <sup>49</sup>. Pero no ha habido aun registro de esta relación con los linfomas con predominancia linfocítica nodular excepto en casos raros donde se definen a linfomas de células B <sup>45</sup>. Cuando se habla de linfomas compuestos a veces pueden tener ciertas características o diagnósticos de leucemia como es una publicación donde hablan de la relación linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica más un linfoma folicular. Donde se ha visto estos casos en pacientes con una edad media de 72 años con predominancia de género masculino. En estos casos se reportó que hay una relación con linfadenopatías como presentación más común, además de afectación sobre los nódulos, y medula espinal. En esta publicación, de los 8 pacientes, 4 desarrollaron linfoma de células B grandes o linfoma de Hodgkin dentro de un periodo de 4 a 15 años. Dos de los pacientes analizados tenían antecedentes de

carcinomas en donde se identificó la mutación de BRAC1 y consecuentemente con evolución a un carcinoma ductal in situ y carcinoma seroso de alto grado; otros dos pacientes tenían condiciones autoinmunes como artritis reumatoide y miastenia gravis.<sup>48</sup>

El desarrollo de dos linfomas clonalmente no relacionados puede haber sido surgido esporádicamente, pero según los estudios epidemiológicos que la constelación de este tipo de presentación de linfomas puede ser debido a un polimorfismo de línea germinal que confiere un incremento del riesgo para el desarrollo del desarrollo de estos linfomas. Las células tumorales expresan antígenos asociados a células B como: CD20, CD19, CD79a y PAX5; y la mayoría de los linfomas difuso de células B grandes mostraron incremento de la expresión de BCL6<sup>41</sup>. A diferencia de este tipo de neoplasia, en el caso de linfomas de células T van a tener exámenes positivos para CD3 y CD4 mientras que el marcador para CD8 va a ser negativo<sup>47</sup>. También existe la expresión de la proteína MYC con variaciones en células positivas. La expresión de la proteína MYC es alta (mayor al 70% de las células) en aproximadamente de 5 al 10% de los linfomas difuso de células B grandes con amplificación o reordenamiento de la proteína MYC. Se han descrito factores ambientales como infecciones virales crónicas o deficiencias inmunitarias pueden jugar un papel en el desarrollo de dos tipos de linfomas en un mismo paciente<sup>41</sup>. Adicionalmente, se ha descrito un estimulador de células B como el BLyS, el cual es un citosina que pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral que tiene una participación importante en mantener el desarrollo normal y homeostasis de las células B. Se halló que tanto como el BLyS como sus receptores se encontraban aberrantes en algunos casos de linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica y que su valor en suero era tres veces en el linfoma folicular<sup>48</sup>.

El linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular se caracteriza por poseer células neoplásicas dispersas (linfocítico e histiocítico) en largas mallas esféricas de células dendríticas foliculares que están llenas de linfocitos pequeños no neoplásicos, en especial por células tipo B. En ciertos estudios se ha encontrado que aproximadamente de un 3 al 6% de este tipo de linfomas van a evolucionar a un linfoma más agresivo como es el linfoma difuso de células B grandes. Así también, se ha descrito que estos dos tipos de linfomas pueden tener una concurrencia al mismo tiempo o pueden tener un desarrollo secuencial de un linfoma difuso de células B grandes secundario a un previo linfoma de Hodgkin después de un intervalo de tiempo. Se conoce que un linfoma Hodgkin con predominio linfocítico nodular en comparación con un linfoma Hodgkin clásico no van a expresar CD30 ni CD15 pero si van a tener reportes positivos para marcadores de células B como es el CD20 y el CD79a, inmunoglobulina, antígeno de membrana epitelial y cadena J. Los nódulos en el linfoma con predominio linfocítico están relacionados a las mallas de células dendríticas; con ciertas variantes, como con presencia de células T o un overlap como un linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos <sup>45</sup>. Existe la presencia una red de citoquinas y quimiocinas con su respectivo receptor que se localizan en las células Hodgkin Reed Sternberg y generan atracción de este tipo de células hacia el linfoma, por ejemplo: hay mucha interacción de interleucinas, interferón gama, TGF beta, TARC que genera atracción de eosinófilos, células TH2 y fibroblastos que son característicos del linfoma de Hodgkin clásico <sup>47</sup>.

Das, D. K et al. indican que se ha discutido aproximadamente 26 pacientes que han presentado estos dos tipos de linfomas simultáneamente y 7 pacientes con desarrollo

secuencial en un tiempo medio de transformación de ocho años. También, se documentó linfomas de zona gis con características tanto de linfoma difuso de células B grandes y de linfoma de Hodgkin con inmunohistoquímica positivo con 93% para CD20, 98% CD30, 78% CD79, 98% PAX5, 96% oct2 y 100% MUM1 <sup>45</sup>. En los linfomas compuestos con un centro germinal común de precursores de células B se ha justificado en estudios por encontrar el reordenamiento genético de una región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina clonal común (IgV<sub>H</sub>). Además, el centro germinal precursor de células B que generan estos tipos de linfomas se descubrió que existe una traslocación t(14;18)BLC<sub>2</sub>/IgH. Sin embargo, vale recalcar que aunque se descubrió esta translocación; la evidencia científica dice que la alteración también se ha hallado en pacientes sanos entre un 30 a 60%. Se observó que tal vez no es la causa del desarrollo del linfoma pero si se comprobó que participa en la patogenia, dentro de la expansión y maduración de los centros germinales <sup>50</sup>.

El diagnóstico se ha documentado que ha sido difícil en ciertos casos de realizar porque se detalló que en la citología de una muestra de aspirado por aguja fina fue claro el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin por sus células Hodgkin Reed Sternberg pero nunca se sospechó del tipo de predominio linfocítico nodular debido a que no estaban presentes en los frotis las células con linfocitos e histiocitos <sup>45</sup>. Según Subhawong, A. P. et al. los frotis de los aspirados por aguja fina en 6 casos de linfoma con predominio linfocítico nodular era similar al de un nódulo linfático reactivo en magnificaciones menores, únicamente con uso de magnificaciones mayores se podía observar las células linfoides atípicas largas <sup>46</sup>. La exclusión de fracaso en el tratamiento para Linfoma de Hodgkin se observó que pertenece a un 73% en pacientes adultos, pero un 82% en pacientes jóvenes. Menor intensidad de dosis y mayor mortalidad se observó durante el tratamiento que son los factores con mal

pronóstico en pacientes ancianos <sup>49</sup>. El tratamiento para linfomas compuestos de células B/T se ha buscado siempre ir como objetivo al linfoma más agresivo que generalmente es el linfoma de células T. Aunque, no se ha visto efectividad debido a que no ha habido apropiada respuesta al tratamiento y se ha observado recurrencia subsecuente del linfoma menos agresivo <sup>51</sup>. Se ha demostrado en algunos de estos casos que existe un origen clonal común mientras otros no tienen ninguna relación clonal. Aun no existe evidencia suficiente que nos ayude con métodos de diagnóstico exactos por la dificultad de realizar un diagnóstico definitivo, al igual que, no hay estrategias ni protocolos terapéuticos definidos por lo que se necesita aun estudiar más este tipo de patologías <sup>41</sup>.

### **Análisis del Caso y conclusiones**

Este es un caso complicado debido a que es un paciente joven, de 18 años de edad que ha acudido múltiples veces al médico debido a tos productiva sin resolución por alrededor de 5 meses, mas pérdida de peso y fiebre nocturna. Al paciente se realizó múltiples exámenes de base como biometría hemática y química sanguínea donde dan todos los resultados en rangos normales a excepción de los reactivos de fase aguda que se encuentran levemente elevados. Como el paciente es de edad joven y por epidemiología se debía descartar las posibles etiologías causantes. En primer lugar se pidió exámenes de VIH tanto los anticuerpos como pruebas específicas las cuales dieron negativa. La segunda opción era descartar una posible tuberculosis por lo que se realizó múltiples exámenes para descartarlo y a la final ninguna fue concluyente. Al paciente por su antecedente de tener sintomatología respiratoria se le decidió realizar una radiografía de tórax en donde no es muy clara la imagen se debe a un proceso neumónico o algún tipo de masa torácica. Para tener mayor claridad diagnostica se le realiza una tomografía computarizada de tórax en

donde se visualiza múltiples nódulos linfáticos tanto pulmonares como mediastínicos. Se analiza estos dos exámenes y se llega a la conclusión que en los estudios de imagen tanto de radiografía como de tac se evidencia múltiples imágenes redondeadas sugestivas de metástasis, por la edad del paciente se podría pensar la posibilidad de semínima sin descartar otro tipo de neoplásico.

El paciente se mantuvo ingresado y se conversó con la intervención de cirugía pulmonar para la toma de una biopsia de los nódulos más anormales. Paciente salió del postquirúrgico sin ningún problema documentado y se mandó las muestras para análisis. El histopatológico indico que no tenían resultados concluyentes por lo que se mantuvo como muestra indiferenciada, que tal vez es reactiva y puede ser por proceso neumónico. El paciente se el incremento exámenes tanto de autoinmunidad como de neoplasias los cuales resultaron ser completamente normales y sin signos de patología. Al pasar los días y semanas el paciente comenzó a tener una aparición de adenopatías a nivel cervical, axilar e inguinal. Al inicio las primeras linfadenopatías fueron las inguinales por lo que se realizó una ecografía inguinal y testicular. En la ecografía testicular se halló microcalcificaciones por lo que más la linfadenopatías se sospechó que un linfoma era la posible etiología. Al observar que una de las adenopatías cervicales era significativamente grande y de características variantes se procedió a la realización de la biopsia por parte de cirugía de cabeza y cuello. El resultado del histopatológico dio como positivo para linfoma de Hodgkin clásico. El servicio de hematología sospechó de falta de análisis de la otra muestra, del nódulo pulmonar por lo que enviaron nuevamente a ser analizada la muestra. En conclusión si era una muestra no diferenciada pero con alta probabilidad de ser linfoma difuso de células B grandes. Adicionalmente, la sintomatología que el paciente durante su hospitalización refirió que incremento fue la pérdida de fuerza muscular en las piernas y parestesias. Por ende, se le

realizo una resonancia magnética de columna medular en donde se pudo observar una clara infiltración. Se le ingreso nuevamente al paciente a quirófano para la extracción de aquella masa cervical en donde sus resultados histopatológicos dieron positivos para linfoma de Hodgkin clásico.

Finalizando, este caso es muy interesante debido a la complejidad diagnóstica, debido a que es muy poco usual que existan dos tipos de linfomas simultáneos en el mismo paciente. También la edad de presentación es muy raro para uno de los tipos de linfoma. Se debe recalcar que lo negativo de todo este proceso fue la demora diagnóstica ya que amerito alrededor de 9 meses para llegar al diagnóstico definitivo y como consecuencia retraso terapéutico que genero complicaciones de su patología de base.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gibson, P. G., Denburg, J., Dolovich, J., Ramsdale, E. H., & Hargreave, F. E. (1989). Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *The Lancet*, 333(8651), 1346-1348.
2. Irwin, R. S., Baumann, M. H., Bolser, D. C., Boulet, L. P., Braman, S. S., Brightling, C. E., ... & Eccles, R. (2006). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 129(1), 1S-23S.
3. Palombini, B. C., Villanova, C. A. C., Araujo, E., Gastal, O. L., Alt, D. C., Stolz, D. P., & Palombini, C. O. (1999). A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest*, 116(2), 279-284.
4. Poe, R. H., & Kallay, M. C. (2003). Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*, 123(3), 679-684.
5. Hewlett, E. L., & Edwards, K. M. (2005). Pertussis—not just for kids. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1215-1222.
6. Galant, S. P. (1991). CHRONIC COUGH--THE SPECTRUM AND FREQUENCY OF CAUSES, KEY COMPONENTS OF THE DIAGNOSTIC EVALUATION AND OUTCOME OF SPECIFIC THERAPY. *Pediatrics*, 87(6), 1008-1009.
7. Poe, R. H., Israel, R. H., Utell, M. J., & Hall, W. J. (1982). Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing?. *American Review of Respiratory Disease*, 126(1), 160-162.
8. Irwin, R. S., Curley, F. J., & French, C. L. (1999). Chronic cough. *Network for Continuing Medical Education*.

9. Sostman, H. D., Brown, M., Toole, A., Bobrow, S., & Gottschalk, A. (1981). Perfusion scan in pulmonary vascular/lymphangitic carcinomatosis: the segmental contour pattern. *American Journal of Roentgenology*, 137(5), 1072-1074.
10. Brightling, C. E., Ward, R., Woltmann, G., Bradding, P., Sheller, J. R., Dworski, R., & Pavord, I. D. (2000). Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(3), 878-882.
11. Sutton, L. M., Demark-Wahnefried, W., & Clipp, E. C. (2003). Management of terminal cancer in elderly patients. *The Lancet Oncology*, 4(3), 149-157.
12. Inui, A. (2002). Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(2), 72-91.
13. Bosch, X., Monclús, E., Escoda, O., Guerra-García, M., Moreno, P., Guasch, N., & López-Soto, A. (2017). Unintentional weight loss: Clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients. *PloS one*, 12(4), e0175125.
14. Neal, J. M. (2009). Diabetic neuropathic cachexia: a rare manifestation of diabetic neuropathy. *Southern medical journal*, 102(3), 327-329.
15. Tang, A. M., Jacobson, D. L., Spiegelman, D., Knox, T. A., & Wanke, C. (2005). Increasing risk of 5% or greater unintentional weight loss in a cohort of HIV-infected patients, 1995 to 2003. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 40(1), 70-76.
16. Wallace, J. I., & Schwartz, R. S. (2002). Epidemiology of weight loss in humans with special reference to wasting in the elderly. *International journal of cardiology*, 85(1), 15-21.
17. Lang, C. A., Conrad, S., Garrett, L., Battistutta, D., Cooksley, W. G. E., Dunne, M. P., & Macdonald, G. A. (2006). Symptom prevalence and clustering of symptoms in people

- living with chronic hepatitis C infection. *Journal of pain and symptom management*, 31(4), 335-344.
18. Alhurani, R. E., Vassilaki, M., Aakre, J. A., Mielke, M. M., Kremers, W. K., Machulda, M. M., ... & Roberts, R. O. (2016). Decline in weight and incident mild cognitive impairment: Mayo Clinic Study of Aging. *JAMA neurology*, 73(4), 439-446.
  19. Budney, A. J., Hughes, J. R., Moore, B. A., & Vandrey, R. (2004). Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *American journal of Psychiatry*, 161(11), 1967-1977.
  20. Johnson, D. K., Wilkins, C. H., & Morris, J. C. (2006). Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 63(9), 1312-1317.
  21. Kühnlein, P., Gdynia, H. J., Sperfeld, A. D., Lindner-Pfleghar, B., Ludolph, A. C., Prosiegel, M., & Riecker, A. (2008). Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 4(7), 366.
  22. Horsburgh Jr, C. R., & Rubin, E. J. (2011). Latent tuberculosis infection in the United States. *New England Journal of Medicine*, 364(15), 1441-1448.
  23. Rastogi, N., & David, H. L. (1988). Mechanisms of pathogenicity in mycobacteria. *Biochimie*, 70(8), 1101-1120.
  24. Chan, J., Fan, X. D., Hunter, S. W., Brennan, P. J., & Bloom, B. R. (1991). Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. *Infection and immunity*, 59(5), 1755-1761.
  25. Wolf, A. J., Linas, B., Trevejo-Nuñez, G. J., Kincaid, E., Tamura, T., Takatsu, K., & Ernst, J. D. (2007). *Mycobacterium tuberculosis* infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. *The Journal of Immunology*, 179(4), 2509-2519.

26. Qun-Yi, D., Lu, P. X., Wei-Ye, Y., Guo-Bo, L., Guo-Hui, L., Wei-Ren, Z., ... & De-Cun, L. (2016). Pulmonary Tuberculosis. In *Diagnostic Imaging of Emerging Infectious Diseases* (pp. 169-205). Springer, Dordrecht.
27. Pai, M., Ramsay, A., & O'brien, R. (2008). Evidence-based tuberculosis diagnosis. *PLoS medicine*, 5(7), e156.
28. Sagbakken, M., Frich, J. C., & Bjune, G. A. (2008). Perception and management of tuberculosis symptoms in Addis Ababa, Ethiopia. *Qualitative health research*, 18(10), 1356-1366.
29. Breen, R. A. M., Leonard, O., Perrin, F. M. R., Smith, C. J., Bhagani, S., Cropley, I., & Lipman, M. C. I. (2008). How good are systemic symptoms and blood inflammatory markers at detecting individuals with tuberculosis?. *The international journal of tuberculosis and lung disease*, 12(1), 44-49.
30. Chau, I., Kelleher, M. T., Cunningham, D., Norman, A. R., Wotherspoon, A., Trott, P., ... & Waters, J. S. (2003). Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *British journal of cancer*, 88(3), 354.
31. Morgenstern, L. (1979). The Virchow-Troisier node: a historical note. *The American Journal of Surgery*, 138(5), 703.
32. de Andrade, J. M., Marana, H. R. C., Filho, J. M. S., Murta, E. F. C., Velludo, M. A. S. L., & Bighetti, S. (1996). Differential diagnosis of axillary masses. *Tumori Journal*, 82(6), 596-599.
33. Jayakrishnan, B., Al-Busaidi, N., Al-Mubaihsi, S., & Al-Rawas, O. A. (2019). Sarcoidosis in the Middle East. *Annals of thoracic medicine*, 14(2), 106.
34. Bazemore, A. W., & Smucker, D. R. (2002). Lymphadenopathy and malignancy. *American family physician*, 66(11), 2103-2110.

35. Danno, K., Kume, M., Ohta, M., Utani, A., Ohno, S., & Kobashi, Y. (1989). Erythroderma with generalized lymphadenopathy induced by phenytoin. *The Journal of dermatology*, 16(5), 392-396.
36. Williamson, J. H. (1985). Lymphadenopathy in a family practice: a descriptive study of 249 cases. *The Journal of family practice*, 20(5), 449-452.
37. Upadhyay, N., Chaudhary, A., & Alok, A. (2012). Cervical lymphadenopathy. *J Dental Sci*, 30-33.
38. Abba, A. A., & Khalil, M. Z. (2011). Clinical Approach to lymphadenopathy. *JK-Practitioner*, 16(1-2), 1-8.
39. Ferrer, R. (1998). Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *American family physician*, 58(6), 1313-1320.
40. Marí-Jimenez, P., Martínez-Losada, C., Centeno-Haro, M., Rodríguez-García, G., Perez-Seoane, C., & Sánchez-García, J. (2016). A rare composite lymphoma: follicular and in situ mantle cell. *Annals of hematology*, 95(8), 1351.
41. Höring, E., Staiger, A. M., Lenze, D., Horn, H., Vöhringer, M., Steurer, W., ... & Ott, G. (2018). Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a unique case of a composite lymphoma of different clonal origin. *Leukemia & lymphoma*, 59(1), 249-252.
42. Bustoros, M., Liechty, B., Zagzag, D., Liu, C., Shepherd, T., Gruber, D., ... & Placantonakis, D. G. (2018). A rare case of composite dural extranodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Frontiers in neurology*, 9.
43. Müller-Hermelink, H. K., Zettl, A., Pfeifer, W., & Ott, G. (2001). Pathology of lymphoma progression. *Histopathology*, 38(4), 285-306.
44. Kim, H., Hendrickson, M. R., & Dorfman, R. F. (1977). Composite lymphoma. *Cancer*, 40(3), 959-976.

45. Das, D. K., Sheikh, Z. A., Al-Shama'a, M. H., John, B., Alawi, A. M., & Junaid, T. A. (2017). A case of composite classical and nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with progression to diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: Diagnostic difficulty in fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology*, 45(3), 262-266.
46. Subhawong, A. P., Ali, S. Z., & Tatsas, A. D. (2012). Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Cytopathologic correlates on fine-needle aspiration. *Cancer cytopathology*, 120(4), 254-260.
47. Ichikawa, A., Miyoshi, H., Yamauchi, T., Arakawa, F., Kawano, R., Muta, H., ... & Ohshima, K. (2017). Composite lymphoma of peripheral T-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma, mixed cellularity type; pathological and molecular analysis. *Pathology international*, 67(4), 194-201.
48. Jelloul, F. Z., Chen, Q. H., Yang, T., Haghi, N., Brody, J., Zhang, X., & Sheikh-Fayyaz, S. (2018). Composite small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma: a clinicopathological study of six cases. *International journal of surgical pathology*, 26(2), 135-144.
49. Maeshima, A. M., Taniguchi, H., Nomoto, J., Makita, S., Kitahara, H., Fukuhara, S., ... & Tobinai, K. (2015). Clinicopathological features of classical Hodgkin lymphoma in patients  $\geq$  40 years old, with special reference to composite cases. *Japanese journal of clinical oncology*, 45(10), 921-928.
50. Nishioka, A., Ureshino, H., Ando, T., Kizuka, H., Kusaba, K., Sano, H., ... & Kimura, S. (2018). Three coexisting lymphomas in a single patient: composite lymphoma derived from a common germinal center B-cell precursor and unrelated discordant lymphoma. *International journal of hematology*, 107(6), 703-708.

51. Tanaka, J., Su, P., Luedke, C., Jug, R., Yang, L. H., Deak, K., ... & Wang, E. (2018).

Composite lymphoma of follicular B-cell and peripheral T-cell types with distinct zone distribution in a 75-year-old male patient: a case study. *Human pathology*, 76, 110-116