

# **CUANDO EL ESPECIALISTA TE AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO**

Sara Carrascosa García

Médico Adjunto

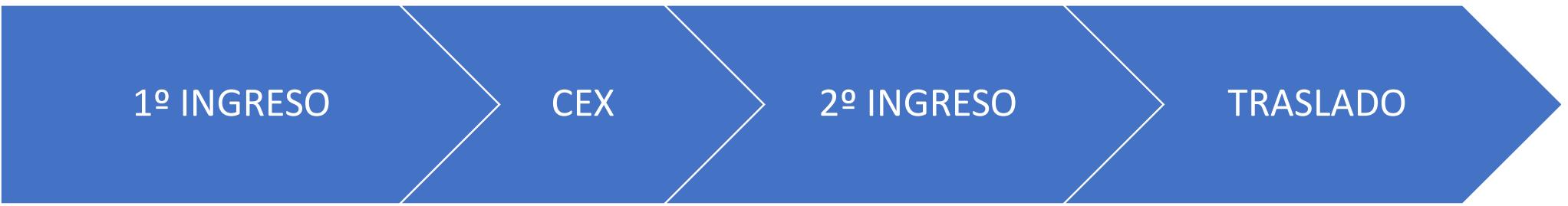
Medicina Interna

# **CUANDO EL ESPECIALISTA TE NIEGA EL DIAGNÓSTICO**

Sara Carrascosa García

Médico Adjunto

Medicina Interna



1º INGRESO

CEX

2º INGRESO

TRASLADO

# Caso clínico

- 74 años.
- Pérdida de peso 20 kg en 2 años.
- 1 año: astenia, anorexia y diaforesis.
- Episodios de febrícula desde hace medio año.
- En la última semana, fiebre de hasta 39°C, sin tiritona, con aumento de astenia y anorexia.

# Antecedentes

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No tóxicos.
- Natural de Portugal, reside en España desde hace 20 años. Infancia en Sudáfrica y adolescencia en Congo.
- Ha trabajado en una cantera de piedra en 1960 en Mozambique. Contacto puntual con la cantera. Posterior, trabaja en Suiza, España y Portugal, siempre de jefe de personal de construcción.
- Esposa de nacionalidad búlgara. Última visita a Bulgaria hace 2 meses.
- Independiente ABVD. No deterioro cognitivo.

- BISOPROLOL 2,5 MG 1-0-0
- SIMVASTATINA 10 MG 0-0-1
- EUTIROX 137MCG 1-0-0
- OMEPRAZOL 20 MG 1-0-0.

- Fibrilación auricular, diagnóstico hace 1 mes.
- Dislipemia.
- Hipotiroidismo primario autoinmune. En seguimiento por Endocrinología.
- Estreñimiento crónico. En seguimiento por Digestivo.
  - \*\*Colonoscopia (septiembre 21) normal.
  - \*\*TAC TAP 31/7/21: Opacidades nodulares centrolobulillares anterior LID y posterobasal LII.
- Fue estudiado en Neumología, alta en marzo 2022 por resolución en TAC de control.
- Ulcus gástrico con HDA. Hernia de hiato.
- Hiperplasia benigna de próstata intervenido de RTUp. En seguimiento por Urología.
- Septoplastia.

# Exploración física

- Consciente y orientado. Normocoloreado y normohidratado. No adenopatías palpables en región cervical ni axilar. No estigmas de hepatopatía. No ingurgitación yugular.
- TA 112/68 mmHg, FC 90 lpm, SpO<sub>2</sub> 97% (AA). T<sup>a</sup> 34,5°C. ACP: tonos arrítmicos, sin soplos. MV conservado, sin sobreañadidos. Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación. Hepatomegalia de 2 traveses, no se palpa esplenomegalia. MMII: no edemas ni signos de TVP.

# Pruebas Urgencias

- Analítica: Hemoglobina 13.2 g/dL, Leucocitos 4.5  $10^9/L$ , Plaquetas 62  $10^9/L$  (Citrato 54000), Índice de Quick 56 %, I.N.R. 1.48, Bilirrubina total 1.25 mg/dL, GPT 129 U/L, Urea 35 mg/dL, Creatinina 1.10 mg/dL, Proteína C Reactiva 6.65 mg/dL
- Gasometría venosa: pH 7.42, pCO<sub>2</sub> 38 mmHg, pO<sub>2</sub> 52 mmHg, HCO<sub>3</sub>a 24.6 mmol/L, Lactato 2 mmol/L.
- Orina: sin alteraciones.
- Ecografía abdominal: Hepatoesplenomegalia homogénea sin lesiones focales. Sin lesiones vasculares. Sin dilatación de suprahepáticas. Adenopatías múltiples abdominales, mayor retroperitoneales. No líquido libre.

- Hematología → no procede ingreso por su parte.

- Hematología → no procede ingreso por su parte.
- Ingreso en MIN → Síndrome constitucional a estudio.

# Diagnóstico diferencial

HEPATOMEGLIA

ESPLENOMEGLIA

ADENOPATÍAS

**HEPATOMEGLIA**

# HEPATOMEGLIA

## Dolorosa

- **Hepatitis aguda :** infecciosa, fármacos y alcohólica.
- **Alteración flujo venoso:**
  - Síndrome de Budd-Chiari.
  - Insuficiencia cardíaca.
  - Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (enfermedad venooclusiva).
  - Peliosis hepática.

## No dolorosa

- **Enfermedad hepática colestásica:** colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.
- **Trastornos de almacenamiento:**
  - Metabolismo de los lípidos: hígado graso asociada al alcohol, hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal.
  - Trastornos del metabolismo del glucógeno: hepatopatía glucógena, deficiencia de glucosa-6-fosfatasa.
  - Enfermedad de Gaucher.
  - Deficiencia de alfa-1 antitripsina (AAT).
  - Hemocromatosis hereditaria.
  - Enfermedad de Wilson.
- **Enfermedades infiltrativas:**
  - Enfermedad granulomatosa: infecciones (tuberculosis), autoinmunes (sarcoidosis) o inducida por fármacos.
  - Amiloidosis hepática.
  - Linfoma.
  - Infiltración hepática por tumores sólidos. Carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástasis hepáticas extensas.
  - Lesiones benignas: hemangiomas, adenomas hepatocelulares e hiperplasia nodular focal.
- **Otras causas:**
  - Enfermedad de Caroli: dilatación multifocal y segmentaria de grandes conductos biliares intrahepáticos. Enfermedad poliquística del hígado.

# HEPATOMEGLIA

## Dolorosa

- Hepatitis aguda : infecciosa, fármacos y alcohólica.
- Alteración flujo venoso:
  - Síndrome de Budd-Chiari.
  - Insuficiencia cardíaca.
  - Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (enfermedad venooclusiva).
  - Peliosis hepática.

## No dolorosa

- **Enfermedad hepática colestásica:** colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.
- **Trastornos de almacenamiento:**
  - Metabolismo de los lípidos: hígado graso asociada al alcohol, hígado graso no alcohólico y diabetes mellitus. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal.
  - Trastornos del metabolismo del glucógeno: hepatopatía glucógena, deficiencia de glucosa-6-fosfatasa.
  - Enfermedad de Gaucher.
  - Deficiencia de alfa-1 antitripsina (AAT).
  - Hemocromatosis hereditaria.
  - Enfermedad de Wilson.
- **Enfermedades infiltrativas:**
  - Enfermedad granulomatosa: infecciones (tuberculosis), autoinmunes (sarcoidosis) o inducida por fármacos.
  - Amiloidosis hepática.
  - Linfoma.
  - Infiltración hepática por tumores sólidos. Carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástasis hepáticas extensas.
  - Lesiones benignas: hemangiomas, adenomas hepatocelulares e hiperplasia nodular focal.
- **Otras causas:**
  - Enfermedad de Caroli: dilatación multifocal y segmentaria de grandes conductos biliares intrahepáticos. Enfermedad poliquística del hígado.

**ESPLENOMEGALIA**

## ESPLENOMEGLIA

- **Enfermedad hepática, cardíaca.**
- **Obstrucción vascular**
- **Neoplasias malignas hematológicas**
- **Citopenias autoinmunes.**
- **Hematopoiesis extramedular.**
- **Infección:**
  - Vírica: VIH, hepatitis, CMV, VEB.
  - Bacteriana: Salmonelosis, Brucellosis, TBC.
  - Parasitaria: Malaria, Esquistosomiasis, Leishmaniasis visceral, toxoplasmosis.
  - Endocarditis infecciosa.
  - Fúngica.
- **Inflamatoria:** Sarcoidosis, LES, AR.
- **Infiltrativos:** Amiloidosis, Gaucher, Niemann-Pick, mucopolisacaridosis, histiocitosis de Langerhans, Linfohistiocitosis hemofagocítica.
- **Lesiones focales:** hematomas, quistes, hemangiomas, hamartomas y tumores vasculares.
- **Tratamiento con G-CSF.**

**ADENOPATÍAS**

## ADENOPATÍAS

- **Infección por VIH.**
- **Micobacterias.**
- **Mononucleosis infecciosa.**
- **Lupus eritematoso sistémico.**
- **Fármacos.**
- **Sarcoidosis**
- **Linfoma**
- **Menos frecuentes:** Enfermedad de Castleman, Kikuchi, Kawasaki, Linfoma angioinmunoblastico de células T, Pseudotumor inflamatorio, Amiloidosis, Transformación progresiva de los centros germinales, Enfermedad de Rosai-Dorfman, Enfermedad relacionada con IgG4.

HEPATOMEGLIA

ADENOPATÍAS

ESPLENOMEGALIA

- Neoplasias malignas hematológicas
- Infección por VIH.
- Infección por Micobacterias.
- Mononucleosis infecciosa.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Fármacos.
- Sarcoidosis
- Amiloidosis

HEPATOMEGLIA

ADENOPATÍAS

ESPLENOMEGALIA

- Neoplasias malignas hematológicas
- Infección por VIH.
- Infección por Micobacterias.
- Mononucleosis infecciosa.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Fármacos.
- Sarcoidosis
- Amiloidosis



# Analítica

- VSG, ANA, ANCA, FR, Ig y Complemento sin alteraciones. PCT normal.
- Tumor marker: bajo riesgo. Proteinograma sin pico monoclonal. Cadenas orina y sangre sin alteraciones.
- B2 Microglobulina 9456, LDH 1558 U/L.
- Poblaciones linfocitarias normales.
- Coombs NEGATIVO, haptoglobina elevada.
- Frotis: Linfocitos estimulados, no blastos.
- Ferritina 3180 µg/L, Hierro 48 µg/dL, Índice Saturación Transferrina 20 %.
- Vitaminas, TSH, PTH, cortisol normal. TG 200.

	INGRESO	+ 4 DÍAS
Hemoglobina (g/dL)	13.2	11.6
Leucocitos ( $10^9/L$ )	4.5	4.9
Plaquetas ( $10^9/L$ )	62	43
Indice de Quick (%)	56	68
I.N.R.	1.48	1.29
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)		185
Bilirrubina total (mg/dL)	1.25	1.94
GOT (U/L)		279
GPT (U/L)	129	150
Fosfatasa Alcalina (U/L)		463
GGT (U/L)		305
Urea (mg/dL)	35	39
Creatinina (mg/dL)	1.1	0.95
PCR (mg/dL)	6.65	3.82

	INGRESO	+ 4 DÍAS
Hemoglobina (g/dL)	13.2	
Leucocitos ( $10^9/L$ )		
Plaquetas ( $10^9/L$ )		
Indice de Quick (%)		HIPOTENSIÓN MARCADA FIEBRE ELEVADA ASTENIA ANOREXIA
I.N.R.		
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)		
Bilirrubina total (mg/dL)		
GOT (U/L)		SOBRECARGA FLUIDOS PIPERACILINA-TAZOBACTAM
GPT (U/L)		
Fosfatasa Alcalina (U/L)		
GGT (U/L)		DIURÉTICOS POR CLÍNICA IC
Urea (mg/dL)		
Creatinina (mg/dL)		
PCR (mg/dL)		

# Imagen

- TC toraco-abomino-pélvico: adenopatías cervicales (15 mm), mediastínicas, axilares bilaterales. Hepatomegalia homogénea, sin lesiones focales. Esplenomegalia de 16 cm, sin lesiones focales. Adenopatías mesentéricas y retroperitoneales periaórticas e interaortocavas, de hasta 18 mm. Adenopatías ilíacas derechas.
- ETT: Ventrículo izquierdo de diámetros y volúmenes normales, con función sistólica conservada en límites por leve hipocinesia global en contexto de fibrilación auricular. Marcada dilatación biauricular. Vena cava inferior dilatada con colapso inspiratorio adecuado. Mínimo derrame pericárdico.

# Microbiología

- Serologías hepatitis A IgG positiva, IgM negativa. Hepatitis B, C y E, VIH, Leishmania, serología luética, Listeria, Plasmodium, Toxoplasma: negativas.
- Serología VHS 1 y 2, VVZ, rubeola, parotiditis, VEB y CMV IgG positivo, IgM negativo.
- Hemocultivos negativos.
- Urinocultivo negativo.
- IGRA negativo.

**HEPATOMEGLIA**

**ADENOPATÍAS**

**ESPLENOMEGALIA**

- Neoplasias malignas hematológicas
  - Infección por VIH.
  - Infección por Micobacterias.
  - Mononucleosis infecciosa.
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Fármacos.
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis

HEPATOMEGLIA

ADENOPATÍAS

ESPLENOMEGALIA

- Neoplasias malignas hematológicas
- Infección por VIH.
- Infección por Micobacterias.
- Mononucleosis infecciosa.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Fármacos.
- Sarcoidosis
- Amiloidosis

SÍNTOMAS B

HEPATOMEGLIA

ADENOPATÍAS

ESPLENOMEGALIA

- Neoplasias malignas hematológicas ←
- Infección por VIH.
- Infección por Micobacterias.
- Mononucleosis infecciosa.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Fármacos.
- Sarcoidosis
- Amiloidosis

SÍNTOMAS B

## Interconsulta a Hematología

- No impresiona de infoproliferativo.
- Biopsia médula ósea.

## ASINTOMÁTICO

	INGRESO	+ 4 DÍAS	+ 7 DÍAS
Hemoglobina (g/dL)	13.2	11.6	10.5
Leucocitos ( $10^9/L$ )	4.5	4.9	4.3
Plaquetas ( $10^9/L$ )	62	43	194
Índice de Quick (%)	56	68	97
I.N.R.	1.48	1.29	
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)		185	277
Bilirrubina total (mg/dL)	1.25	1.94	0.87
GOT (U/L)		279	52
GPT (U/L)	129	150	49
Fosfatasa Alcalina (U/L)		463	338
GGT (U/L)		305	226
Urea (mg/dL)	35	39	44
Creatinina (mg/dL)	1.1	0.95	1.1
PCR (mg/dL)	6.65	3.82	0.54

# Alta y seguimiento en consultas.

- 15 días tras el alta:
  - Astenia y febrícula 1 semana.
- Pruebas pendientes:
  - PCR VEB sangre positiva. PCR CMV negativa.
  - Enzima Conversora Angiotensina 276 U/L.
  - Reordenamiento B y T: Polyclonal.
  - Biopsia Médula ósea: Granulomas múltiples, con predominio de células T CD3+, CD7+. Hiperplasia reactiva de las 3 series. No se identifica flora fúngica o protozoaria , Ziehl neelsen negativo.

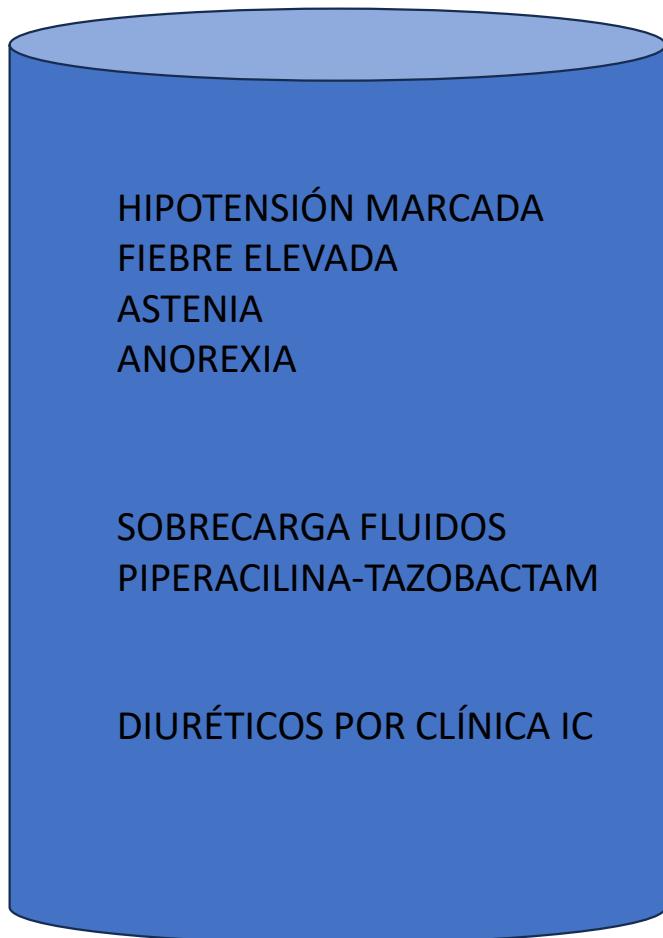
# Alta y seguimiento en consultas.

¡¡REPETIR MUESTRA!!

- 15 días tras el alta:
  - Astenia y febrícula 1 semana.
- Pruebas pendientes:
  - PCR VEB sangre positiva. PCR CMV negativa.
  - Enzima Conversora Angiotensina 276 U/L.
  - Reordenamiento B y T: Polyclonal.
  - Biopsia **Médula ósea: Granulomas** múltiples, con predominio de células T CD3+, CD7+. Hiperplasia reactiva de las 3 series. No se identifica flora fúngica o protozoaria , Ziehl neelsen negativo.
- Ingreso.

¿CASEIFICANTE?

## 2º Ingreso



	5/5
Hemoglobina (g/dL)	9.9
Leucocitos ( $10^9/L$ )	3.1
Plaquetas ( $10^9/L$ )	52
Índice de Quick (%)	74
I.N.R.	
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)	125
Bilirrubina total (mg/dL)	2.57
GOT (U/L)	412
GPT (U/L)	154
Fosfatasa Alcalina (U/L)	462
GGT (U/L)	353
Urea (mg/dL)	111
Creatinina (mg/dL)	1.5
PCR (mg/dL)	9
Lactato	4.3

## 2º Ingreso

HIPOTENSIÓN MARCADA

FIEBRE ELEVADA

ASTENIA

ANOREXIA

SOBRECARGA FLUIDOS

PIPERACILINA-TAZOBACTAM

DIURÉTICOS POR CLÍNICA IC

HC negativo.

Orina sin alteraciones.

UC negativo.

Heces negativo.

PCR virus respiratorios  
negativo.

## GRANULOMAS MO

- Infrecuentes.
- TBC (30%). 
- Neoplasias (20-25%): Tumores hematológicos (linfoma, sobre todo Hodking) y carcinomas.
- Sarcoidosis (20%)
- Poliangeítis microscópica, Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, Enfermedad anti-membrana basal glomerular.
- Brucelosis, fiebre tifoidea, leishmaniasis, CMV, VEB, infecciones fúngicas diseminadas.

Bello, A. et al. Diagnóstico diferencial en pacientes con granulomas en biopsias de pulmón, pleura y/o ganglios mediastínicos del Instituto Nacional del Tórax Rev. chil. enferm. respir. vol.36 no.1 Santiago mar. 2020

Aggarwal, R. Sarcoidosis del hueso. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Cámara Fernández, I., Lozano Morillo F., Morillas López, L., Martínez López M. Comunicación de un caso de granulomatosis con poliangeítis con detección de granulomas en médula ósea. REUMATOLOGÍA CLÍNICA EN IMÁGENES. VOL. 15 NUM 5, e60-e61. 2019.

Camila Peña C., Soto A., Villegas P. Granulomas pulmonares y en médula ósea: más allá de la tuberculosis. A propósito de un caso. Rev. Méd. Chile vol.145 no.5 Santiago. 2017.

# ECA ELEVADA

## Causes of an elevated serum angiotensin converting enzyme (ACE) level

- Asbestosis X
- Beryllium disease
- Coccidioidomycosis X
- Diabetes mellitus X
- Gaucher disease
- Hodgkin lymphoma
- Hypersensitivity pneumonitis X
- Hyperthyroidism X
- Leprosy X
- Lung cancer X
- Primary biliary cirrhosis X
- Sarcoidosis
- Silicosis X
- Tuberculosis X

Source: Studdy PR, Lapworth R, Bird R. Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance: A review. *J Clin Pathol* 1983; 36:938.

HEPATOMEGLIA

ADENOPATÍAS

ESPLENOMEGALIA

ECA

GRANULOMAS

- Neoplasias malignas hematológicas
  - Infección por VIH.
  - Infección por Micobacterias.
  - Mononucleosis infecciosa.
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Fármacos.
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis

## 2º Interconsulta a Hematología

- No datos de linfoproliferación ni de Sd. Hemofagocítico.

# Síndrome Hemofagocítico

## Criterios diagnósticos del SHF

- A. Diagnóstico molecular de mutaciones patológicas (PRF1, UNC13D, Munc18-2, RAB27A, STX11, SH2D1A o BIRC4)
- O
- B. Cinco de los siguientes criterios
  - 1. Fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
  - 2. Esplenomegalia
  - 3. Citopenias (afectando al menos 2 de las 3 líneas)
    - Hemoglobina  $< 9\text{g/dl}$  (en lactantes  $< 4$  semanas: hemoglobina  $< 10\text{g/dl}$ )
    - Plaquetas  $< 100 \times 10^3/\text{ml}$
    - Neutrófilos  $< 1 \times 10^3/\text{ml}$
  - 4. Hipertrigliceridemia (en ayuno,  $> 265\text{mg/dl}$ ) y/o hipofibrinogenemia ( $< 150\text{mg/dl}$ )
  - 5. Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos o el hígado
  - 6. Disminución o ausencia de actividad de las células *natural killer* (NK)
  - 7. Ferritina  $> 500\text{ng/ml}$
  - 8. CD25 soluble elevado

HEPATOMEGLIA

ADENOPATÍAS

ESPLENOMEGALIA

ECA

GRANULOMAS

- Neoplasias malignas hematológicas
- Infección por VIH.
- Infección por Micobacterias.
- Mononucleosis infecciosa.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Fármacos.
- Sarcoidosis 
- Amiloidosis

HIPOTENSIÓN MARCADA  
FIEBRE ELEVADA  
ASTENIA  
ANOREXIA

SOBRECARGA FLUIDOS  
PIPERACILINA-TAZOBACTAM

DIURÉTICOS POR CLÍNICA IC

**CORTICOIDES DOSIS BAJAS**

	5/5	8/5	9/5
Hemoglobina (g/dL)	9.9	8.9	10.5
Leucocitos (10*9/L)	3.1	3.1 (900 N)	3.7
Plaquetas (10*9/L)	52	46	46
Índice de Quick (%)	74		98
I.N.R.			1.01
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)	125		88
Bilirrubina total (mg/dL)	2.57	2.95	2.84
GOT (U/L)	412	310	213
GPT (U/L)	154	137	113
Fosfatasa Alcalina (U/L)	462	486	509
GGT (U/L)	353	382	423
Urea (mg/dL)	111	118	123
Creatinina (mg/dL)	1.5	1.72	1.97
PCR (mg/dL)	9	6.7	5.59
Lactato	4.3	2.9	4

# Analítica

- PCR Plasmodium y micobacterias sangre Negativo. Baciloscoopia negativa.
- Calcio en orina normal.
- Estudio de cobre sin alteraciones.
- Ac hepatitis autoinmune negativos.
- Serología Brucella, listeria, Lyme negativas, Parvovirus IgG positivo, IgM negativo, Criptococo, Schistosoma, Coxiella Burnetti, Rickettsia Conorii, Bartonella, Francisella, histoplasma negativas.
- Gaucher negativo.
- Porfirinas negativas.

# Analítica

- PCR Plasmodium y micobacterias sangre Negativo. Baciloscoopia negativa.
- Calcio en orina normal.
- Estudio de cobre sin alteraciones.
- Ac hepatitis autoinmune negativos.
- Serología Brucella, listeria, Lyme negativas, Parvovirus IgG positivo, IgM negativo, Criptococo, Schistosoma, Coxiella Burnetti, Rickettsia Conorii, Bartonella, Francisella, histoplasma negativas.
- Gaucher negativo.
- Porfirinas negativas.
- **PCR VEB positiva. CV 1.000.000 UI/L.**

- RM hepática: Hepatomegalia difusa, de contornos lisos, de intensidad señal homogénea, sin lesiones focales en estudio de difusión y tampoco en estudio dinámico hepático. Porta y eje espleno portal mesentérico permeable, de calibre normal. Venas suprahepáticas de calibre permeabilidad normal. Vesícula biliar de paredes finas, litiásica. No dilatación de vía biliar intra ni extrahepática. Páncreas de tamaño y morfología e intensidad señal y captación normal, homogénea. Sin dilatación del conducto pancreático de Wirsung. Esplenomegalia homogénea de unos 17,5 cm de longitud. Adenopatías en hilio hepático. Riñones y suprarrenales sin hallazgos.
- TAC cerebral y cervical: Mínimas hipodensidades subcorticales sugestivas de microinfartos crónicos de escasa significación. Senos maxilares, celdillas etmoidales y seno esfenoidal libres. Espacio mucoso faríngeo parafaríngeo sin alteraciones. No se observan adenopatías supra o infraioideos de tamaño significativo. Glándulas parótidas y submaxilares normales.

- Fondo de ojo: No se aprecia patología oftalmológica compatible con sarcoidosis. Catarata AOS.
  - Valoración ORL: Hipertrofia turbinal inferior bilateral. No lesiones sospechosas de malignidad.
  - PFR: alteración ventilatoria restrictiva ligera
- 
- Fibrobroncoscopia con biopsia aleatoria, BAS y BAL, PAAF adenopatía.
  - No se observan granulomas, sin atipia, sin células gigantes, sin cuerpos extraños, sin alteración CD4/CD8.
  - Microbiota habitual, hongos negativos, micobacterias negativas.

- Fondo de ojo: No se aprecia patología oftalmológica compatible con sarcoidosis. Catarata AOS.
  - Valoración ORL: Hipertrofia turbinal inferior bilateral. No lesiones sospechosas de malignidad.
  - PFR: alteración ventilatoria restrictiva ligera
- 
- Fibrobroncoscopia con biopsia aleatoria, BAS y BAL, PAAF adenopatía.
  - No se observan granulomas, sin atipia, sin células gigantes, sin cuerpos extraños, sin alteración CD4/CD8.
  - Microbiota habitual, hongos negativos, micobacterias negativas.
  - **PCR VEB positivo en ganglio.**

# Sarcoidosis

## A FAVOR

- Hepatoesplenomegalia.
- Granulomas en Médula ósea
- ECA elevada

## EN CONTRA

- No lesiones pulmonares ni adenopatías.
- No afectación oftálmica ni cutánea.
- No alteración CD4/CD8
- Sin respuesta a corticoides.

# Beriliosis

## A FAVOR

- ECA elevada
- Antecedente ocupacional (Mozambique).
- Patrón intersticial resuelto.
- Prueba de proliferación de linfocitos de berilio → no disponible.

## EN CONTRA

- Sin clínica respiratoria.
- Fibro y BAS no compatible.

# PET TAC

- No se visualizan depósitos patológicos del trazador en territorios ganglionares latero-cervicales, supra/infradiafragmáticos, ni axilares.
- Pequeñas formaciones ganglionares inespecíficas en territorio axilar derecho (SUV máximo 2,7) e inguinal homolateral (máximo 3,6).
- Hepatomegalia sin lesiones focales sugestivas de malignidad.
- Esplenomegalia (16 x 8,3 cm) con aumento de actividad a descartar movilización de factores hematopoyéticos secundario a proceso infeccioso versus tumoral.
- Captación uniforme aumentada de glucosa en las estructuras óseas del esqueleto axial con depósitos focales hipermetabólicos localizados en D8 (SUV máximo 5,6), sacroilíaca izquierda (SUV máximo 4,8), tercio proximal del fémur derecho (SUV máximo 5,1) y en esternón (SUV máximo 4,8), a descartar movilización de elementos hematopoyéticos secundario a proceso infeccioso versus tumoral.

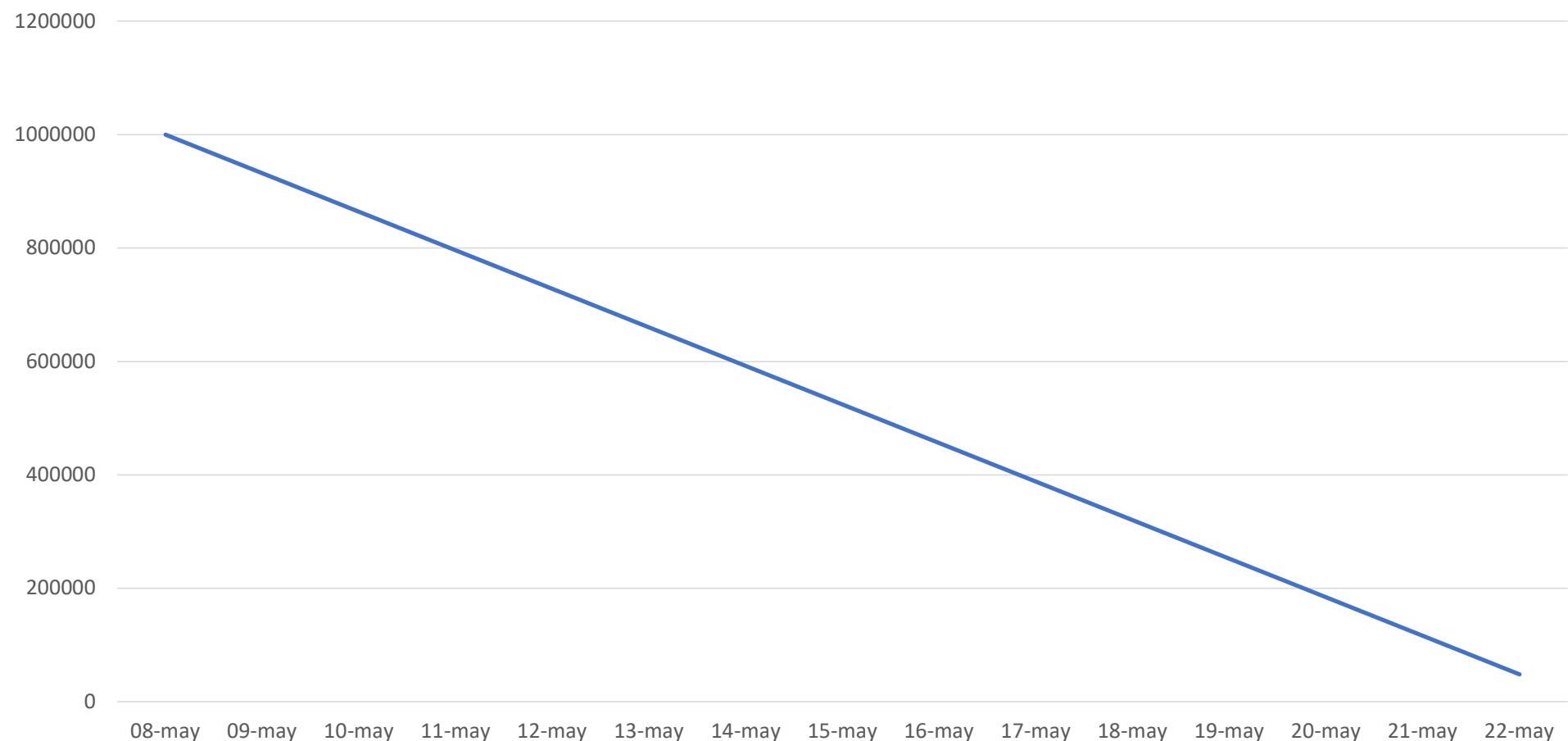
# Biopsia hepática

- PCR VEB Positivo (1.040 copias/ml)
- PCR Micobacterias negativo.
- Pendiente AP.

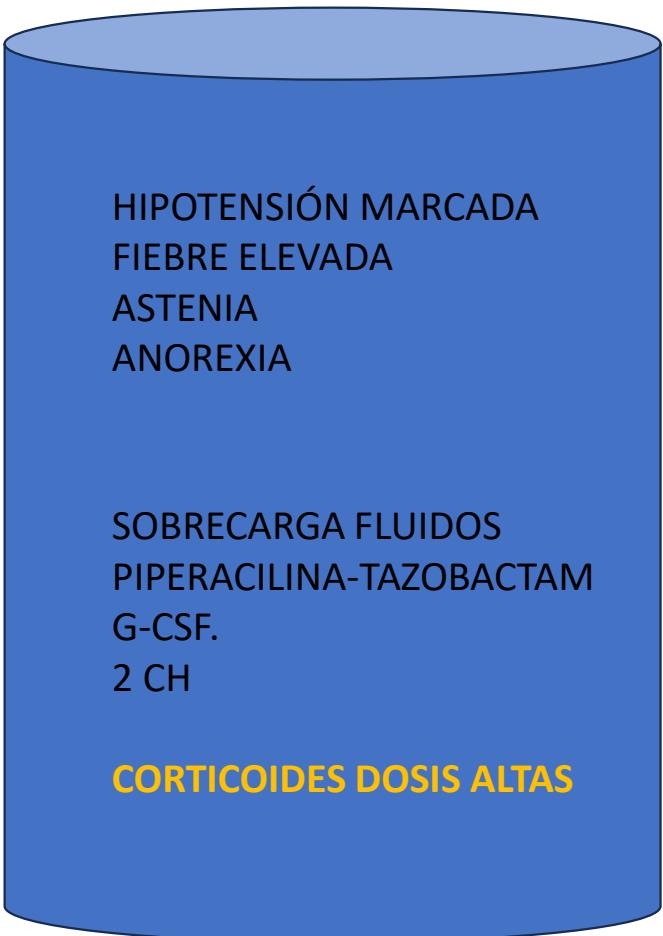
	<b>5/5</b>	<b>8/5</b>	<b>9/5</b>	<b>16/5</b>
Hemoglobina (g/dL)	9.9	8.9	10.5	7.9
Leucocitos ( $10^9/L$ )	3.1	3.1 (900 N)	3.7	4.2
Plaquetas ( $10^9/L$ )	52	46	46	64
Índice de Quick (%)	74		98	100
I.N.R.			1.01	0.91
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)	125		88	265
Bilirrubina total (mg/dL)	2.57	2.95	2.84	1.96
GOT (U/L)	412	310	213	52
GPT (U/L)	154	137	113	80
Fosfatasa Alcalina (U/L)	462	486	509	384
GGT (U/L)	353	382	423	481
Urea (mg/dL)	111	118	123	90
Creatinina (mg/dL)	1.5	1.72	1.97	1.45
PCR (mg/dL)	9	6.7	5.59	1.14
Lactato	4.3	2.9	4	1

	<b>5/5</b>	<b>8/5</b>	<b>9/5</b>	<b>16/5</b>
Hemoglobina (g/dL)	9.9	8.9	10.5	7.9
Leucocitos ( $10^9/L$ )	3.1	3.1 (900 N)	3.7	4.2
Plaquetas ( $10^9/L$ )	52	46	46	64
Índice de Quick (%)	74		98	100
I.N.R.			1.01	
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)	125		88	ASINTOMÁTICO
Bilirrubina total (mg/dL)	2.57	2.95	2.84	1.96
GOT (U/L)	412	310	213	52
GPT (U/L)	154	137	113	80
Fosfatasa Alcalina (U/L)	462	486	509	384
GGT (U/L)	353	382	423	PCR VEB 48102 UI/L
Urea (mg/dL)	111	118	123	
Creatinina (mg/dL)	1.5	1.72	1.97	1.45
PCR (mg/dL)	9	6.7	5.59	1.14
Lactato	4.3	2.9	4	1

## EVOLUCIÓN PCR VEB



# 8 días después...



HC  
Orina sin alteraciones.  
UC negativo.  
Heces negativo.  
PCR virus respiratorios negativo.

	<b>24/5</b>	<b>27/5</b>	<b>29/5</b>
Hemoglobina (g/dL)	10	8.5	10.1
Leucocitos ( $10^9/L$ )	2	1.5	2.5
Plaquetas ( $10^9/L$ )	92	80	69
Índice de Quick (%)	100	68	
I.N.R.	0.91		
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)	348		
Bilirrubina total (mg/dL)	1.6		3.44 (1.77 d)
GOT (U/L)	48		43
GPT (U/L)	54		32
Fosfatasa Alcalina (U/L)	498		526
GGT (U/L)	318		352
Urea (mg/dL)	45	47	67
Creatinina (mg/dL)	1.29	1.35	1.92
PCR (mg/dL)	1	7.59	12
Lactato	1.5		4

HIPOTENSIÓN MARCADA  
FIEBRE ELEVADA  
ASTENIA  
ANOREXIA

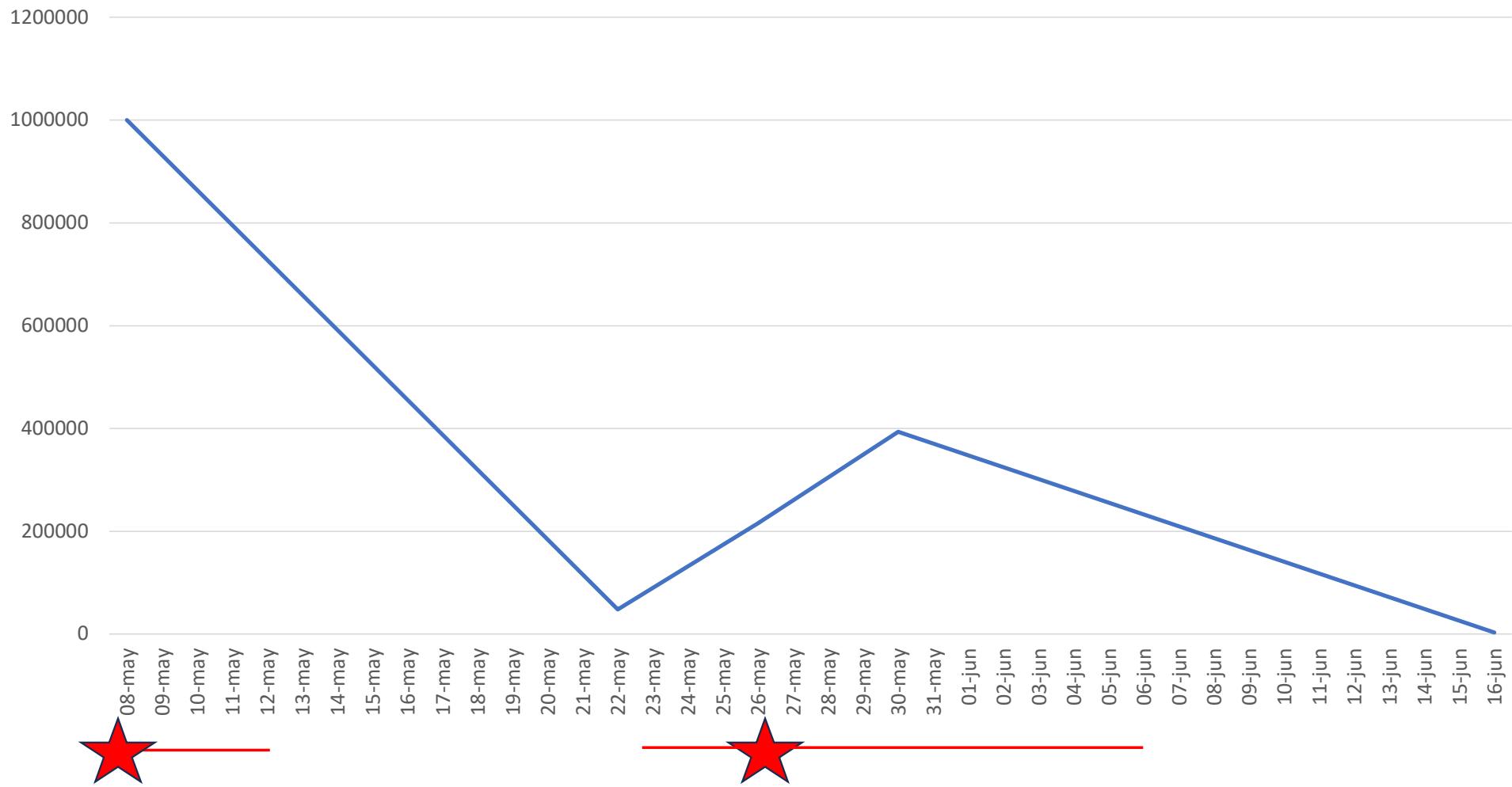
SOBRECARGA FLUIDOS

**DAPTOOMICINA**  
**GANCICLOVIR**

HC x1 S. haemolyticus y S. epidermidis.  
Orina sin alteraciones.  
UC negativo.  
Heces negativo.  
PCR virus respiratorios negativo.

**PCR VEB**  
**26/05 215.592 UI/L**  
**30/05 393.814 UI/L**

## EVOLUCIÓN PCR VEB



	22/5	27/5	29/5	30/5	3/6
Hemoglobina (g/dL)	10	8.5	10.1	10.6	10
Leucocitos ( $10^9/L$ )	2	1.5	2.5	2.9	
Plaquetas ( $10^9/L$ )	92	80	69	69	46
Índice de Quick (%)	100	68			
I.N.R.	0.91				
Fibrinógeno Derivado (mg/dl)	348				
Bilirrubina total (mg/dL)	1.6		3.44 (1.77 d)	2.92	3.73
GOT (U/L)	48		43	50	35
GPT (U/L)	54		32	34	
Fosfatasa Alcalina (U/L)	498		526	633	
GGT (U/L)	318		352	409	
Urea (mg/dL)	45	47	67	64	153
Creatinina (mg/dL)	1.29	1.35	1.92	2.1	2.7
PCR (mg/dL)	1	7.59	12	12	9
Lactato	1.5		4	5.9	8.8

## 3º Interconsulta a Hematología

- Llamativa aparición de neutropenia que se acentúa cuando aumenta la carga viral del VEB.
- No se sospecha un proceso Mieloproliferativo ni una leucemia aguda. En los estudios realizados NO se ha comprobado síndrome linfoproliferativo.
- Nuevo Frotis y prueba de HPN.

# Biopsia hepática

- PCR VEB Positivo (1.040 copias/ml)
- PCR Micobacterias negativo.
- Infiltración nodular hepática por proceso linfoproliferativo polimorfo asociado a Virus de Epstein Barr.

## Seguimiento por Hematología (no presencial)

- Sospecha de síndrome linfoproliferativo en estudio dados resultados de Biopsia hepática.
- Muestra insuficiente para ampliación de los estudios para definir diagnóstico.
- Precisan de biopsia ganglionar de ganglio completo.

## Seguimiento por Hematología (no presencial)

- No se detectan anomalías fenotípicas compatibles con la presencia de Hemoglobinuria paroxística nocturna.

## Traslado a Hematología

- 6/6 traslado.
- 7/6 Inicio R-CHOP
- 9/6 Biopsia ganglio.

# Adenopatía inguinal:

- LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES DEL ANCIANO, EPSTEIN-BARR VIRUS POSITIVO.
- CLASIFICACIÓN DE LA OMS 2008: NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS LBDCG DEL ANCIANO, EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)-POSITIVO.
- CD20+, CD30+, MUM1+, LMP1+, CD15-.

# Seguimiento Hematología

- LINFOMA B DIFUSO DE CELULAS GRANDES DEL ANCIANO, EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)-POSITIVO con IPI alto riesgo.
- PET/CT octubre: sin evidencia de lesiones hipermetabólicas en el momento actual. Respuesta completa.
- 6º y último ciclo RCHOP 03/11.

HEPATOMEGLIA

ADENOPATÍAS

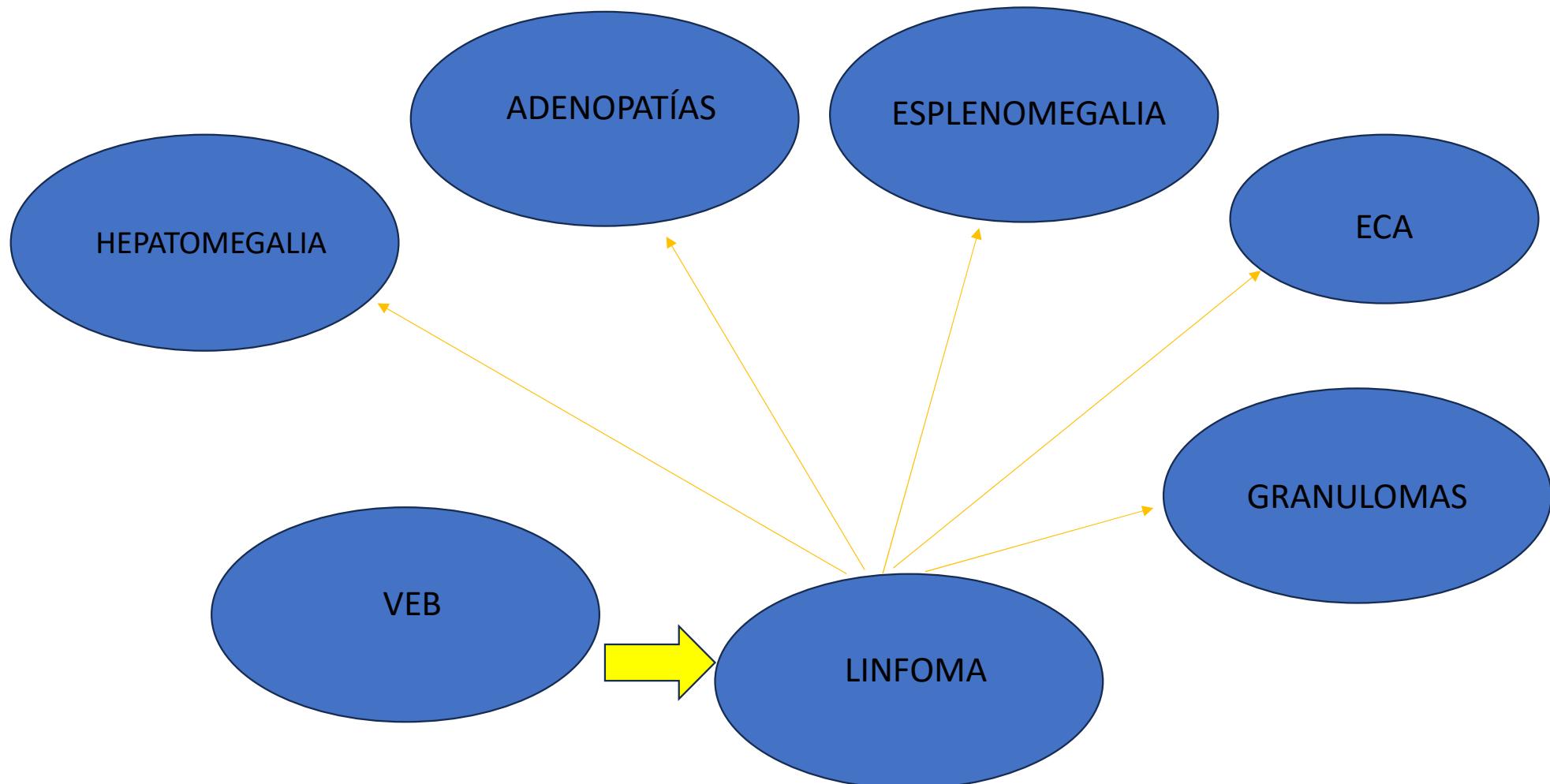
ESPLENOMEGALIA

ECA

VEB

LINFOMA

GRANULOMAS



# Linfoma B difuso de células grandes del anciano, VEB positivo.

- Linfoma B difuso de células grandes (LCGKD) es el subtipo histológico más común de linfoma no Hodgkin (LNH) (25% de los LNH).
  - Variante: LCGKD positivo para VEB.
  - OMS 2008: LCGKD positivo para VEB del anciano (entidad provisional).
  - OMS 2017: LCGKD positivo para VEB, no especificado de otra manera (NOS).

Tabla 1. Clasificación del LCGBD.

- Linfoma de células grandes B difuso NOS
  - De tipo centro germinal (GCB-type)
  - De tipo activado (ABC-type)
- Linfoma B rico en células T e histiocitos
- Linfoma de células grandes B primario del sistema nervioso central
- Linfoma de células grandes B primario de la piel (*leg-type* o tipo pierna)
- • Linfoma de células grandes B difuso VEB positivo NOS
  - Linfoma de células grandes B difuso asociado con inflamación crónica
  - Granulomatosis linfomatoide
  - Linfoma B de célula grande mediastínico primario (tímico)
  - Linfoma B de célula grande intravascular
  - Linfoma B de célula grande ALK positivo
  - Linfoma plasmablastico
  - Linfoma primario de cavidades
  - Linfoma B de célula grande HVH-B positivo, NOS
  - Linfoma de Burkitt
  - Linfoma Burkitt-like con alteración en 11q
  - Linfoma B de alto grado DH/TH/NOS
  - Linfoma B inclasificable, con rasgos intermedios entre linfoma de Hodgkin y LCGBD (*grey zone B cell lymphoma*).

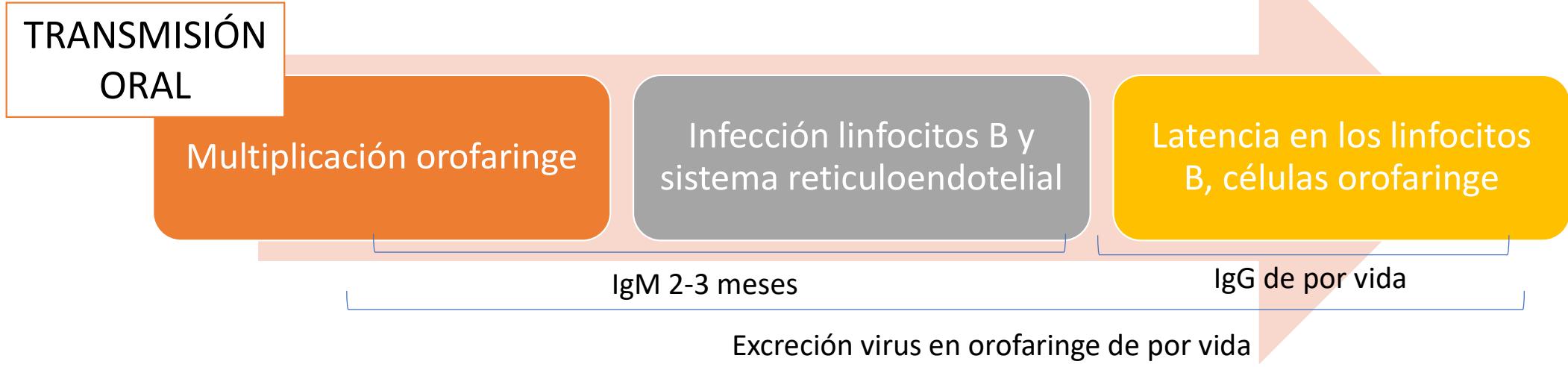
# LCGBD EBV+ NOS

- Proliferación linfoide clonal de células B.
- Edad media diagnóstico 58 años.
- Mujeres > hombres.
- 70% con enfermedad extraganglionar: gastrointestinal, piel, pulmón y médula ósea.
- Supervivencia a 5 años 64%.
- No existe tratamiento específico.

Gárate, B. Linfoma de células grandes b difuso asociado al virus Epstein Barr no especificado: Revisión de la literatura. Rev. Cuerpo Med. HNAAA vol.15 no.3.  
E Mejía, J Alvaro, X Sáenz, G Tapia, JL Mate, A Ariza. Linfoma B difuso de células grandes del anciano asociado al virus de Epstein Barr. Congreso Sociedad Española de Anatomía Patológica.  
Freedman, A., Aster J. Epidemiología, manifestaciones clínicas, características patológicas y diagnóstico del linfoma difuso de células B grandes. <https://www.uptodate.com>.

# Infección por VEB

- 90% de la población adulta mundial infectada. 70% antes de los 30 años.
- Infancia: asintomático. Adolescencia: mononucleosis infecciosa.



- Resolución en 4 semanas.
- Complicaciones hepáticas (70%), hematológicas leves (25%). Complicaciones neurológicas (1–5 %). Rotura esplénica (0,1–1 %). Rara vez fulminante.

Mate, Navarro, Hernández, Ausina. SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS AL VIRUS DE EPSTEIN-BARR. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.  
Mendoza, J. et al. DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR Departamento de Investigación y Desarrollo. Vircell S.L. Granada SEIMC  
Tinoco, I. et al. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Medicine. 2014 Mar; 11(50): 2954–2964.

# VEB y linfoma

- El VEB es el principal agente oncogénico linfotrópico del grupo de los herpesvirus.

Linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, síndromes infoproliferativos postrasplante, linfomas sistema nervioso central, granulomatosis linfomatoide, neumonitis intersticial linfocítica, leucoplasia oral vellosa VIH, tumores de músculo liso, carcinoma gástrico...

# VEB y linfoma

- El VEB es el principal agente oncogénico linfotrópico del grupo de los herpesvirus.

Linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, síndromes infoproliferativos postrasplante, linfomas sistema nervioso central, granulomatosis linfomatoide, neumonitis intersticial linfocítica, leucoplasia oral vellosa VIH, tumores de músculo liso, carcinoma gástrico...

- La infección viral latente no es ni absolutamente necesaria ni suficiente para explicar la degeneración maligna.

# VEB y linfoma

- El VEB es el principal agente oncogénico linfotrópico del grupo de los herpesvirus.

Linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, síndromes infoproliferativos postrasplante, linfomas sistema nervioso central, granulomatosis linfomatoide, neumonitis intersticial linfocítica, leucoplasia oral vellosa VIH, tumores de músculo liso, carcinoma gástrico...

- La infección viral latente no es ni absolutamente necesaria ni suficiente para explicar la degeneración maligna.

2 años

PCR elevada

# VEB y linfoma

- El VEB es el principal agente oncogénico linfotrópico del grupo de los herpesvirus.

Linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, síndromes infoproliferativos postrasplante, linfomas sistema nervioso central, granulomatosis linfomatoide, neumonitis intersticial linfocítica, leucoplasia oral vellosa VIH, tumores de músculo liso, carcinoma gástrico...

- La infección viral latente no es ni absolutamente necesaria ni suficiente para explicar la degeneración maligna.

2 años

¿Y QUÉ HA TENIDO ANTONIO?

PCR elevada

# Infección crónica activa por VEB

- > 6 meses tras la primoinfección.
- Espectro manifestaciones clínicas amplio: fiebre, linfadenopatías, esplenomegalia, rash, pancitopenia, hasta síndromes linfoproliferativos.
- Pacientes sin inmunocompromiso.

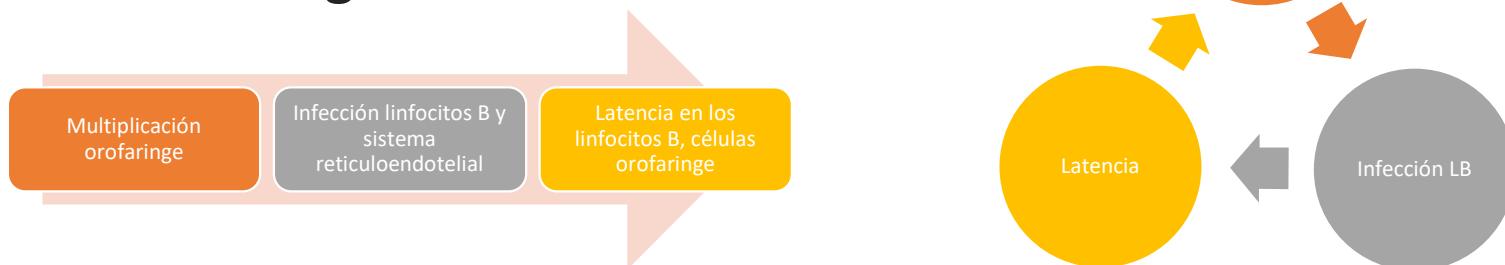
# Infección crónica activa por VEB

- > 6 meses tras la primoinfección.
- Espectro manifestaciones clínicas amplio: fiebre, linfadenopatías, esplenomegalia, rash, pancitopenia, hasta síndromes linfoproliferativos.
- Pacientes sin inmunocompromiso.
- Deleciones intragénicas.



# Infección crónica activa por VEB

- > 6 meses tras la primoinfección.
- Espectro manifestaciones clínicas amplio: fiebre, linfadenopatías, esplenomegalia, rash, pancitopenia, hasta síndromes linfoproliferativos.
- Pacientes sin inmunocompromiso.
- Deleciones intragénicas.



Tinoco, I. et al. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Medicine. 2014 Mar; 11(50): 2954–2964.

Zerboni S et al. ENFERMEDAD CRÓNICA ACTIVA POR VIRUS EPSTEIN BARR RESUELTA CON TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.

Boza, R. MONONUCLEOSIS INFECCIOSA CRÓNICA (A propósito del primer caso publicado en Costa Rica). Revista costarricense de Ciencias Médicas.

# Infección crónica activa por VEB

Criterios diagnósticos:

- a) enfermedad grave de más de 6 meses de duración tras la primoinfección por el VEB, con títulos elevados de Ac/Ag.
- b) evidencia histológica de afectación orgánica (neumonitis, linfadenitis, ileítis, hemofagocitosis, uveítis o hepatitis persistente)
- c) elevada carga vírica en sangre o tejidos afectados.

- Anticuerpos pueden no aparecer nunca o negativizarse si hay inmunodepresión.
- En las neoplasias asociadas al VEB respuesta de anticuerpos anómala.

Tinoco, I. et al. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Medicine. 2014 Mar; 11(50): 2954–2964.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR Joaquín Mendoza Montero, Almudena Rojas González Departamento de Investigación y Desarrollo. Vircell S.L. Granada SEIMC

**¡¡ GRACIAS POR LA  
ATENCIÓN !!**