

## Atipicidades de un síndrome adénico de causa toxoplásmica

### Outlier adenitic toxoplasmic syndrome

Iris Gladys Zayas Martínez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3279-3650>

Pedro Mestre Villavicencio<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1918-587x>

Odette Pantoja Pereda<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5034-2936>

Zhaily González Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1277-0347>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), Laboratorio Nacional de Referencia de *Toxoplasma gondii*. La Habana. Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [irisgzm@infomed.sld.cu](mailto:irisgzm@infomed.sld.cu); [irisgladys2013@ipk.sld](mailto:irisgladys2013@ipk.sld)

## RESUMEN

**Introducción:** Las adenopatías, linfadenopatías o linfadenomegalias constituyen causas frecuentes de consulta pediátrica. Estas entidades nosológicas pueden variar desde infecciones benignas transitorias hasta procesos malignos como linfoma, metástasis de tumores y otros.

**Objetivo:** Describir un caso clínico con un síndrome adénico que por las características semiológicas sugería un proceso oncoproliferativo y los resultados de los estudios complementarios confirmaron un proceso infeccioso causado por *Toxoplasma gondii*.

**Presentación de caso:** Adolescente femenina de 11 años de edad, eutrófica, con antecedentes personales de salud. Ingresó en el Hospital Pediátrico Universitario "William Soler" por presentar aumento de volumen en la región cérvico-lateral derecha. Al examen físico se palpó una adenopatía de aproximadamente 2 x 3 cm de diámetro, dura, inmóvil, no dolorosa, sin signos de inflamación, no adherida a planos profundos; evolutivamente, apareció otra

adenopatía en posición cervical derecha baja, de iguales características. Se indicó hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, transaminasas, glicemia, proteínas totales, albúmina, triglicéridos, colesterol, marcadores tumorales, ecografía, rayos X de tórax, serología para detectar anticuerpos anti citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana y *Toxoplasma gondii*. Se realizó, además, biopsia para estudio por anatomía patológica y biología molecular. Se concluyó el caso como un síndrome adénico de etiología toxoplásmica.

**Conclusiones:** En pacientes adolescentes con adenopatías cervicales, independientemente de tamaño, tiempo de evolución y consistencia, se debe realizar diagnóstico diferencial por infección por *Toxoplasma gondii*, teniendo en cuenta que las adenopatías causadas por este parásito pueden tener algunas características similares a las ocasionadas por procesos oncoproliferativos que pueden presentarse a esta edad.

**Palabras clave:** adenopatías, síndrome adénico, procesos oncoproliferativos, *Toxoplasma gondii*

## ABSTRACT

**Introduction:** Adenopathies, lymphadenopathies or lymphadenomegalies are common causes of pediatric consultation. These nosological entities can range from transient benign infections to malignant processes such as lymphoma, tumor metastases, and others.

**Objective:** Describe a clinical case with an adenic syndrome that from the semiological characteristics suggested an onco-proliferative process and the results of the complementary studies confirmed an infectious process caused by *Toxoplasma gondii*.

**Case presentation:** 11-year-old female adolescent, eutrophic, with a personal health history. She was admitted at "William Soler" University Pediatric Hospital after presenting volume increase in the right lateral cervical region. An adenopathy of approximately 2 x 3 cm in diameter, hard, motionless, non-painful, with no signs of inflammation, not attached to deep planes was found at the physical examination; in the evolution, another adenopathy appeared in a lower right cervical position, with equal characteristics. Blood counts, globular sedimentation rate, C-reactive protein, transaminases, glycemia, total proteins, albumin, triglycerides, cholesterol, tumor markers, ultrasound, chest x-rays, serology for anti-cytomegalovirus antibodies, human immunodeficiency virus and *Toxoplasma gondii* tests were indicated. Biopsy was also performed for study by pathological anatomy and molecular biology. The case was concluded as an adenic toxoplasmic syndrome.

**Conclusions:** In adolescent patients with cervical adenopathies, regardless of size, evolution time and consistency, differential diagnosis for *Toxoplasma gondii* infection should be made, taking into account that adenopathies caused by this parasite may have some characteristics similar to those caused by onco-proliferative processes that may occur at this age.

**Keywords:** Adenopathies; adenic syndrome; onco-proliferative processes; *Toxoplasma gondii*.

Recibido: 20/07/2020.

Aceptado:18/02/2021

## Introducción

Las adenopatías, linfadenopatías o linfadenomegalias constituyen causas frecuentes de consulta pediátrica.<sup>(1,2)</sup> Aproximadamente 56 % de los niños presentan adenopatías cervicales palpables, relacionadas principalmente con: hiperplasia fisiológica continua del tejido linfoide (proceso que puede ocurrir hasta los 12 años) y a una elevada frecuencia de infecciones.<sup>(3,4,5,6,7)</sup> Estas entidades nosológicas pueden variar desde infecciones benignas transitorias hasta procesos malignos como linfoma, metástasis de tumores y otros.<sup>(2,3)</sup>

La anamnesis exhaustiva y la exploración física cuidadosa, seguidas de estudios complementarios pertinentes, contribuyen al diagnóstico oportuno en 90 % de los pacientes.<sup>(8,9)</sup> Las características semiológicas a la palpación del o los ganglios, con vista a la orientación diagnóstica facilita realizar el diagnóstico diferencial entre diversas entidades: quiste tirogloso, quiste branquial, parotiditis, neoplasias tiroideas o infiltrativas, quiste epidermoide, lipomas, entre otras.<sup>(2,8)</sup>

En correspondencia con la edad el origen de las adenopatías pueden variar y se describen como causa de estas desde infecciones virales y bacterianas hasta infecciones parasitarias.<sup>(10)</sup> En los adolescentes son más frecuentes los procesos onco-proliferativos, especialmente de origen hematológicos.<sup>(4,11)</sup> Es muy importante realizar el diagnóstico diferencial entre estas entidades.

Al examen físico existe la posibilidad de diferenciar las adenopatías de origen infeccioso de las de etiología malignas o neoplásicas. Las primeras habitualmente

suelen ser dolorosas, de consistencia blanda, a veces fluctuantes, asimétricas, con bordes mal definidos y la piel que las recubre puede estar enrojecida y caliente. Por otra parte, las adenopatías de origen neoplásico son frecuentemente indoloras, duras, se adhieren a piel o planos profundos, inmóviles, con bordes bien definidos y a veces forman conglomerados.<sup>(12)</sup>

El objetivo del presente artículo es describir un caso clínico con un síndrome adénico que por las características semiológicas sugería un proceso oncoproliferativo y los resultados de los estudios complementarios confirmaron un proceso infeccioso causado por *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*).

## Presentación del caso

Adolescente femenina de 11 años de edad, eutrófica, con antecedentes personales de salud. Ingresa en el Hospital Pediátrico Universitario "William Soler Ledea" por presentar aumento de volumen en la región cérvico-lateral derecha, de más de tres meses de evolución para lo cual cumplió tratamiento ambulatorio con amoxicilina y cefalexina, sin obtenerse mejoría.

Al examen físico se palpó una adenopatía de aproximadamente 2 x 3 cm de diámetro, dura, inmóvil, no dolorosa, sin signos de inflamación, no adherida a planos profundos. Evolutivamente, apareció otra adenopatía en posición cervical derecha baja, de iguales características.

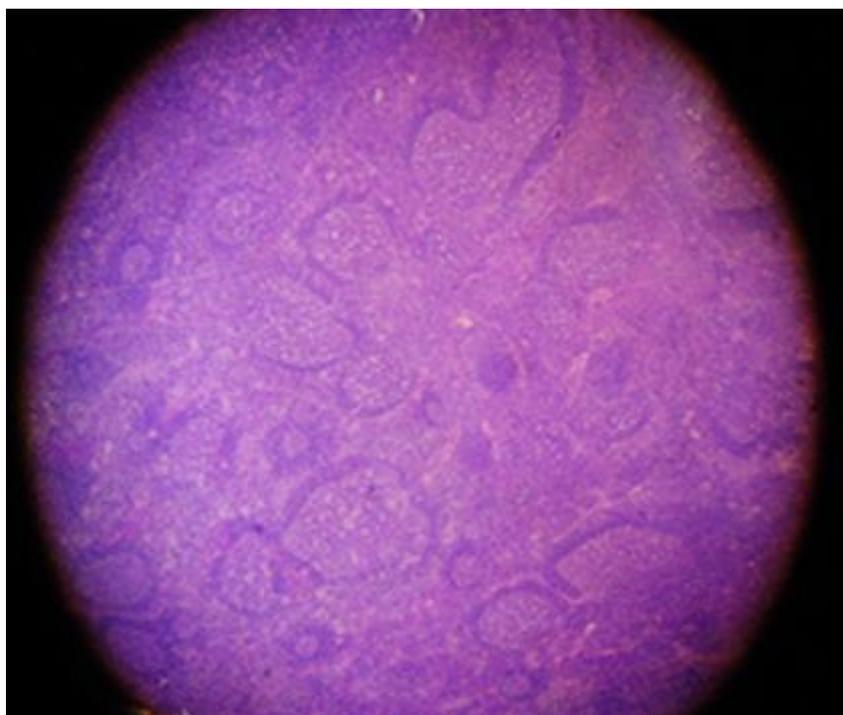
Se planteó un síndrome adénico para estudio, se indicaron complementarios y se obtuvieron los resultados siguientes: hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, transaminasas, glicemia, proteínas totales, albúmina, triglicéridos y colesterol, en valores normales; marcadores tumorales (LDH, gonodotropina coriónica y alfa feto proteínas), negativos. En la ecografía se detectaron adenopatías cervicales profundas de aspecto inflamatorio y se descartó la presencia de adenopatías profundas mediastinales e intraabdominales.

La radiografía de tórax y la prueba de Mantoux, resultaron negativas. Dentro de las pruebas serológicas realizadas para detectar anticuerpos anticitomegalovirus (CMV), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y *T. gondii*. La única que resultó reactiva fue el látex para anticuerpos totales anti-*T. gondii* a partir de sueros pareados tomados al ingreso y luego a los 21 días, se obtuvo un primer suero reactivo 1:8, segundo suero: 1:64 y se encontró por técnica de ELISA IgM anti-*T. gondii* (35U). Otras pruebas realizadas con el suero de la paciente fueron técnicas

moleculares, en este caso, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés) para detectar ADN de los virus de las familias herpesviridae y Epstein-Barr, estas resultaron negativas.

Para el estudio histológico se indicó biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF) de la adenopatía, sin resultado concluyente por lo que se procedió a realizar la excéresis del ganglio para estudio por anatomía patológica y aplicar técnicas de biología molecular (PCR).

En la biopsia se informó alteración de la estructura ganglionar por hiperplasia folicular reactiva marcada, que involucraba grandes centros germinativos de aspecto geográfico con células epitelioides dispersas y agregados de células monocitoides en la región interfolicular que irrumpían en las zonas del manto, descripción muy característica de adenitis por *T. gondii* (Fig.).



**Fig.** - Biopsia del tejido ganglionar.

Cortesía de la Dra. *Virginia Capó* y el Dr. *Alexander Morales Fontainer*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".

De la biopsia del ganglio embebida en parafina, se realizaron tres cortes de 14  $\mu$ m cada uno y se efectuaron tres lavados con xilol y etanol para extraer su material

genético, se utilizó el estuche comercial de Quiagen según las recomendaciones del fabricante.<sup>(13,14)</sup> Posteriormente, se realizó PCR a punto final usando el gen B1 con el juego de cebadores B22/B23 y se obtuvo el fragmento esperado del ADN de *T. gondii*.

Con estos hallazgos de laboratorio se realizó el diagnóstico de síndrome adénico de etiología toxoplásmica. La paciente fue seguida por el servicio de pediatría, su evolución fue favorable sin necesidad de utilizar tratamiento antiparasitario como sucede habitualmente en los pacientes inmunocompetentes en los que esta infección se desarrolla como un proceso autolimitado. A pesar del interrogatorio exhaustivo no se logró identificar la posible vía de transmisión de *T. gondii*.

## Discusión

Las adenopatías cervicales en niños son un hallazgo frecuente, en particular las causadas por agentes infecciosos, con la particularidad de que en los adolescentes las causas onco-hematológica son usuales.<sup>(2,12)</sup>

Tres elementos significativos a considerar con vistas a una mejor orientación diagnóstica son: tamaño, tiempo de duración y etiología.<sup>(8)</sup> En los niños, las adenopatías de más de 1 cm frecuentemente están asociadas a entidades patológicas. Algunos autores describen la posibilidad de malignidad, independientemente del tamaño de la adenopatía.<sup>(15,16)</sup>

La adolescente en estudio presentó dos adenopatías de 2 x 3cm de diámetro con características semiológicas inherentes a los ganglios de etiología maligna. Se intentó confirmar el origen maligno de estas adenopatías, pero el análisis integral de la información aportada por los complementarios: marcadores tumorales negativos, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva en rangos normales; además, no se encontraron adenopatías profundas mediastinales e intra-abdominales, los estudios imagenológicos y el resultado de la biopsia no revelaron elementos de malignidad. De esta manera, el pensamiento médico se dirigió a explicar una posible etiología infecciosa.

Según tiempo de inicio y duración de las adenopatías estas se pueden clasificar en agudas y crónicas. Las agudas tienen un tiempo de evolución menor de cuatro semanas y generalmente son de causas virales y bacterianas; las crónicas tienen un tiempo de evolución mayor a cuatro semanas y usualmente son debidas a infecciones crónicas o procesos malignos.<sup>(17,18)</sup> En el caso de la paciente presentada

se consideraron adenopatías crónicas debido a que tenían más de tres meses de evolución.

Los virus que se hallan con mayor frecuencia en las adenitis agudas son: Epstein Barr, citomegalovirus (CMV) y VIH, mientras que las bacterias más aisladas son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*; algunos anaerobios como *Peptococcus*, *Peptoestreptococcus*, *Bacteroides sp.*, *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas.<sup>(7,19)</sup> En la adolescente en estudio se descartaron las linfadenopatías provocada por los agentes virales y bacterianos antes expuestos; la ausencia de manifestaciones clínicas que hicieran pensar en ellos, además de estudios microbiológicos como serologías para CMV, Epstein-Barr y VIH no reactivas; prueba de Mantoux y radiografía de tórax en busca de evidencias de infección por *Mycobacterium tuberculosis* u otras micobacterias atípicas, negativas, hizo que se excluyeran estos diagnósticos.

Se descartaron infecciones parasitarias por *Filarias*, *Leishmania*, *Plasmodium* y *Trypanosoma* pues la adolescente en estudio no presentaba antecedentes de haber salido del país e importar estas infecciones. También se estudió *T. gondii*, parásito cosmopolita, presente en la población cubana con prevalencia 29,7 % según última encuesta nacional realizada en 1993, y ser el parásito que con más frecuencia origina síndromes adénicos.<sup>(4,10,11,20)</sup>

*T. gondii* es un protozoo tisular, intracelular obligado, que tiene como hospedero definitivo al gato u otros felinos y hospederos intermediarios a todos los animales de sangre caliente incluyendo al hombre.<sup>(18,21)</sup> Las adenopatías por esta causa pueden ser generalizadas, aunque habitualmente se presentan como una linfadenopatía única y es la región cervical posterior la localización más usual, estas pueden o no ser dolorosas, raramente supuran, nunca se ulceran, pueden medir hasta 3 cm de diámetro y persisten durante meses.<sup>(22,23)</sup>

Las características antes descritas no son típicas de las adenopatías infecciosas o inflamatorias, lo que puede generar confusión al realizar el diagnóstico diferencial con los procesos oncoproliferativos o malignos.

El diagnóstico de laboratorio de la toxoplasmosis incluye una variedad de determinaciones que van desde investigaciones del laboratorio clínico (hemograma y exámenes de enzimas hepáticas), investigaciones microbiológicas (métodos serológicos y moleculares) e investigaciones anatomopatológicas (biopsia). En ocasiones se necesita la combinación de estos complementarios para concluir el diagnóstico clínico.<sup>(24,25)</sup>

En la valoración de la posible contribución del laboratorio clínico al diagnóstico de toxoplasmosis aguda, es importante destacar que habitualmente esta entidad

nosológica cursa con linfocitosis y raramente eosinofilia moderada y movimiento de las enzimas hepáticas.<sup>(26,27)</sup> Lo anterior no se puso de manifiesto en la paciente que aquí se presenta debido a que los estudios realizados estuvieron dentro de los valores normales.

La presencia de anticuerpos IgG por técnicas serológicas o inmunológicas indica que el paciente ha estado en contacto con el parásito y solo es posible asegurar una infección reciente cuando entre dos muestras de suero separadas por 3-4 semanas, exista una seroconversión (primer suero negativo que después se convierte a positivo) o cuando se obtiene un segundo suero con más de dos títulos con respecto al primero como ocurrió en la adolescente en estudio. La detección de anticuerpos IgM confirma la infección reciente; el hecho de que esta inmunoglobulina puede permanecer en el suero más de un año, establece la necesidad de evaluar este resultado en combinación con la detección de IgG.<sup>(25)</sup> El estudio combinado de ambas inmunoglobulinas (IgG/IgM) permitió definir que la paciente tenía una infección reciente.

El aporte del laboratorio de anatomía patológica a la etiología toxoplásmica del cuadro ganglionar de la paciente fue vital. Aunque la toma de muestra del ganglio para biopsia es un proceder invasivo, es posible distinguir patrones morfológicos asociados a la parasitosis en los que rara vez se observan trofozoitos y quistes.<sup>(28,29)</sup> La ausencia de trofozoitos y quistes y solo la observación de patrones morfológicos se constató en la biopsia de la paciente, por tanto, la necesidad de la utilización de biología molecular (PCR) para confirmar el diagnóstico. Esta técnica ha revolucionado el diagnóstico de toxoplasmosis, permite detectar y cuantificar ADN del parásito en fluidos biológicos y tejidos y el momento idóneo para la toma de muestra en la toxoplasmosis aguda está entre la primera y tercera semanas de la infección.<sup>(14,25,30,31)</sup>

Se concluye que en pacientes adolescentes con adenopatías cervicales, independientemente de tamaño, tiempo de evolución y consistencia de estas, se debe realizar diagnóstico diferencial con infección por *T. gondii*, teniendo en cuenta que las adenopatías causadas por este parásito pueden tener algunas características similares a las ocasionadas por procesos onco-proliferativos que pueden presentarse a esta edad.

## Referencias bibliográficas

1. Özkan EA, Göret CC, Özdemir ZT, Yanik S, Goret Emrah N , Dogan M, *et al.* Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: sixyear experience. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8:15234-15239.
2. Gómez E, Giraldo LM, Espinala DA, Hurtado IC. Características clínicas e histológicas de adenopatías en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87:255-60.
3. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff\_F. Etiologies of Pediatric Cervical Lymphadenopathy: A Systematic Review of 2687 Subjects. *Glob. Pediatr. Health.* 2019 6:1-7.
4. Del Rosal T, Baquero F. Adenitis cervical. *Pediatr Integral.* 2018;22:307-15.
5. Tower RL, Camitta BM. Linfadenopatía. Nelson. Tratado de Pediatría. 20ª ed. Madrid: Elsevier España; 2016.
6. Rojo Conejo P, González Granado I, Fernández Cooke E. Adenitis cervical. *Infectología pediátrica básica. Manejo práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
7. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric Cervical Lymphadenopathy. *Pediatric Rev.* 2018; 39:433-43.
8. Raluy Domínguez JJ. Adenopatías. *AMF.* 2011;7:218-22.
9. Vigué MG, Saumet Sirvent N, Jeziorski E. Diagnóstico de las adenopatías superficiales en el niño. *EMC-Pediatr.* 2018;53:1-7
10. Reyes-Cadena A. Linfadenopatía cervical. *Acta Pediatr Méx.* 2017;38:208-14.
11. Chaves MO. Patología linfática de adenopatías en niños. *Rev Med Costa Rica Centroam LXXIII.* 2016;618:37-40.
12. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, Barberá Domingo MP, López Andreu JA, Guillén Fontalba E, Gisbert Aguilar FJ. *Semiología de las adenopatías en Pediatría. Puesta al día.* Valencia: Hospital Infantil “La Fe”, Unidad de oncología; 1998.
13. De Armas Y, Friaiza V, Capó V, Govín A, Durand-Jolly I, de la Horra C, *et al.* Low genetic diversity of *Pneumocystis jirovecii* among Cuban population based on two-locus mitochondrial typing. *Med Mycol.* 2012;50:417-20.
14. Fraga J, Alfonso Y. Diagnóstico de la Toxoplasmosis. *Rev Ciencias.* 2006;3:210-25.
15. Kartala O, Ataşa E, Gürsela O. Diferenciación entre linfadenopatía cervical benigna y maligna mediante ecografía en niños. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118:11-7.
16. Chiappini E, Camaioni A, Benazoo M. Development of an algorithm for the management of cervical lymphadenopathy in children: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases and the Italian Society of Pediatric Otorhinolaryngology. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;11:1557-67.
17. Vargas Viveros M. Adenomegalia. *Rev Fac Med UNAM.* 2011;54:10-23.

18. Rosales Oliva A, Rosales Oliva M, Mendoza Galán O. Infección por *Toxoplasma gondii* en un adolescente. Medisan. 2016;20:73-6.
19. Penn EB, Goudy SL. Pediatric Inflammatory Adenopathy. Otolaryng Clin N Am. 2015;48:137-51.
20. González D, Montoto V. Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-*toxoplasma gondii*. Rev Cubana Tecnol Salud. 2018;9:25-35.
21. Cofré F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Rev Chilena Infectol. 2016;33:191-216.
22. Del Castillo Martín F, Funes Moñux RM, Gutiérrez Juárez J, Serrano JL. Linfadenitis por toxoplasmosis aguda adquirida. An Esp Pediatr. 1998;49:65-7.
23. San Miguel M, Baldeón Cuencab K, Bermejo Ruiz E, Bustamante Odriozolad J. Toxoplasmosis ganglionar. Semergen. 2017;43:539.
24. Reyes-Cadena A. Linfadenopatía cervical. Acta Pediatr Mex. 2017;38:208-14.
25. Alfonso Y, Fraga J, Jiménez N, Fonseca C, Dorta-Contreras AJ. Detection of *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from AIDS patients by nested PCR and rapid identification of type I allele at B1 gene by RFLP analysis. Exp Parasitol. 2009;122:203-7.
26. Apt W, Thiermam E, Niedman G, Pasmanik S. Toxoplasmosis. Santiago: Ed. Universidad de Chile press; 1973.
27. Derouin F, Rabian-Herzog C, Sulahian A. Longitudinal studies of the specific humoral and cellular responses to *Toxoplasma gondii* in a patient with acquired toxoplasmosis. J Clin Lab Immunol. 1989;30:97-102.
28. Saxén L; Saxén E; Tenhunen A. The significance of histological diagnosis in glandular toxoplasmosis. Acta Pathol Microbiol. Scand. 1962;56:284-92.
29. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. N Engl J Med. 1973;289:878-81.
30. Langoni H, Das Dores CB, Silva RC, Pezerico SB, Castro AP. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in sera samples of Mice Experimentally Infected. J Venom Anim Toxins incl Trop Dis. 2006;12:202-14.
31. Gashout A, Amro A, Erhuma M, Al-Dwibe H, Elmaihub E. Molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in Libya. BMC Infect Dis. 2016;16:157.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

### Contribución de los autores

Todos los autores trabajaron en la investigación, en la redacción y revisión del manuscrito y aprobaron la versión final.