

## Síndrome linfoproliferativo con virus de Epstein-Barr y autoinmunidad positivos

Ibon López-Viguri<sup>ID</sup>, Estibaliz Molina-Iturriza<sup>ID</sup>

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Álava (HUA), Álava, España

Recibido: 08/03/2025

Aceptado: 28/07/2025

En línea: 31/08/2025

**Citar como:** López-Viguri I, Molina-Iturriza E. Síndrome linfoproliferativo con virus de Epstein-Barr y autoinmunidad positivos. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (agosto); 10(2): 71-74. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n2a10>.

**Cite this as:** López-Viguri I, Molina-Iturriza E. *Lymphoproliferative syndrome with positive Epstein-Barr virus and autoimmunity*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (August); 10(2): 71-74. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n2a10>.

**Autor para correspondencia:** Ibon López-Viguri. [lopezviguriibon@gmail.com](mailto:lopezviguriibon@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ síndromes linfoproliferativos
- ▷ anticuerpos antinucleares (ANA)
- ▷ lupus eritematoso sistémico
- ▷ linfocitosis
- ▷ hemofagocítica

### Keywords

- ▷ lymphoproliferative syndromes
- ▷ antinuclear antibodies (ANA)
- ▷ systemic lupus erythematosus
- ▷ hemophagocytic lymphohistiocytosis

### Resumen

Presentamos un varón de 75 años con síndrome constitucional y adenopatías. Los estudios mostraron organomegalias, bicytopenia y serología lúpica positiva, generando un desafío diagnóstico entre linfoma y enfermedad autoinmune. El cuadro se complicó con un síndrome hemofagocítico secundario. La biopsia ganglionar fue diagnóstica de un linfoma de células B con positividad para virus de Epstein-Barr (VEB). Este caso subraya la importancia de una correcta correlación clínicoanalítica para evitar errores diagnósticos en cuadros complejos, donde la autoinmunidad positiva puede ser un factor de confusión.

### Abstract

We present a 75-year-old male with constitutional syndrome and lymphadenopathy. Studies showed organomegaly, bicytopenia, and positive lupus serology, creating a diagnostic dilemma between lymphoma and autoimmune disease. The condition was complicated by secondary hemophagocytic syndrome. The lymph node biopsy was diagnostic for an EBV-positive B-cell lymphoma. This case underscores the importance of correct clinical and laboratory correlation to avoid diagnostic errors in complex conditions, where positive autoimmunity can be a confounding factor.

### Puntos destacados

- ▷ Los anticuerpos antinucleares (ANA) tienen una especificidad limitada pudiéndose detectar en población sana, en neoplasias y en infecciones virales.
- ▷ Los ANA positivos pueden aparecer hasta en el 25 % de los síndromes linfoproliferativos, especialmente los asociados a positividad al VEB.
- ▷ La historia clínica y el razonamiento crítico debe prevalecer sobre un hallazgo de laboratorio (autoinmunidad positiva en este caso), que puede estar asociado a otros procesos.

## Introducción

La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) es una herramienta clave en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes sistémicas. Sin embargo, su especificidad es limitada, ya que pueden detectarse en un porcentaje de la población sana y, de forma notable, en el contexto de otras patologías como neoplasias e infecciones virales. De hecho, la producción de autoanticuerpos es un fenómeno bien descrito en los síndromes linfoproliferativos<sup>1,2</sup>, con estudios recientes que reportan una prevalencia de ANA en más del 25 % de

los pacientes<sup>3</sup>. Esta asociación es especialmente relevante en el contexto de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), el cual no solo es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de ciertos linfomas, sino que también se asocia de forma independiente con un aumento significativo en la tasa de positividad de ANA, sobre todo en fases de reactivación<sup>4</sup>. Esta superposición clínico-serológica entre autoinmunidad, infección y neoplasia crea un complejo desafío. Presentamos un caso que ilustra esta encrucijada, donde la interpretación de una autoinmunidad positiva en un paciente con un síndrome linfoproliferativo VEB positivo fue el punto central del proceso diagnóstico.

## Caso clínico

### Antecedentes

Varón de 76 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedentes personales relevantes que incluían hipertensión arterial (HTA) bien controlada mediante antagonistas de los receptores de angiotensina II, esofagitis por reflujo gastroesofágico, y adenocarcinoma de próstata tratado mediante cirugía (prostatectomía radical), estando libre de enfermedad oncológica activa en el momento de la consulta.

## Enfermedad actual

El paciente acudió a Urgencias por un síndrome constitucional con astenia, anorexia, pérdida de 10 kilogramos y fiebre de dos meses de evolución. No refería sudoración nocturna, prurito ni otros síntomas o antecedentes epidemiológicos relevantes.

## Exploración física

Presentaba fiebre de 39 °C, mal estado general y caquexia, con adenopatías patológicas axilares e inguinales.

## Pruebas complementarias

La tomografía axial computarizada (TAC) evidenció múltiples adenopatías supra e infradiaphragmáticas, algunas compresivas a nivel hilar pulmonar, junto con hepatoesplenomegalia y derrame pleural bilateral.

Se solicitó una analítica sanguínea donde destacaron los siguientes hallazgos: bicitopenia (anemia (Hb 8,5 g/dL, [13-17,7 g/dL]) y trombocitopenia (97.000/microL, [100-000-450.000/microL]), elevación de los niveles de creatinina y disminución del filtrado glomerular, compatibles con insuficiencia renal aguda; alargamiento del tiempo de protrombina; hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción indirecta; estos últimos datos indicativos de insuficiencia hepática; consumo de fibrinógeno, aumento significativo del dímero D y niveles marcadamente elevados de ferritina (>20.000 ng/LI, [30-400 ng/mL]).

El estudio de autoinmunidad arrojó los siguientes resultados. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 (Euroimmun) fue positiva a título 1/640, mostrando un doble patrón: nuclear moteado (ICAP AC-4, AC-5) y citoplasmático (ICAP AC-15 a AC-23). El estudio de antígenos nucleares extraíbles (ENA) se realizó mediante tecnología multianalítica de partículas (PMAT) en un equipo Aptiva (Inova, Werfen, Barcelona), detectándose anticuerpos anti-DNA (144,09 UI/mL) y anti-Ro60 (11,71 FLU).

La positividad para anti-DNA de doble cadena se confirmó adicionalmente por IFI sobre *Crithidia luciliae* a título 1/80. Los anticuerpos anti-Sm fueron negativos. Para el estudio de anticuerpos antifosfolípido, se determinaron los anticuerpos anticardiolipina (IgM 6,30 CU; IgG 55,70 CU) mediante quimioluminiscencia en un equipo QUANTA BIO-FLASH (Inova, Werfen, Barcelona). A su vez, los niveles de complemento (C3 y C4) se encontraron en rangos normales.

Se realizó despistaje de etiología infecciosa y se recogieron cultivos de orina, esputo y hemocultivos, siendo todos negativos. Se solicitó también sedimento de orina con hallazgos de proteinuria (1 g/dL), sin albuminuria y sin hematíes dismórficos, ni leucocituria (sedimento no activo).

Además, se realizó una biopsia escisional de una adenopatía axilar derecha para su estudio anatomopatológico (figura 1).

## Evolución

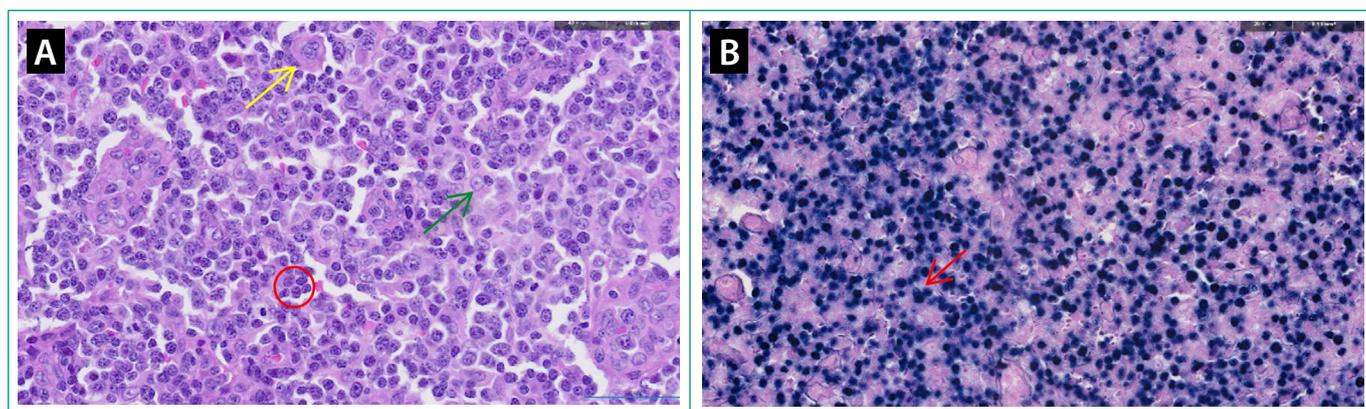
Durante su hospitalización, el paciente sufrió un deterioro clínico con disnea, tos productiva y desaturación, progresando a oligoanuria e hipotensión refractaria a volumen. Se estableció el diagnóstico de shock séptico de probable origen respiratorio.

Se procedió a la toma de muestras para cultivo de esputo y hemocultivos, iniciándose tratamiento empírico con antibioterapia de amplio espectro. Posteriormente, tras el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasa tipo IMP en los cultivos, se ajustó el esquema antibiótico.

La evolución clínica, caracterizada por insuficiencia respiratoria progresiva, fracaso renal, inestabilidad hemodinámica y disfunción hepática, motivó el traslado del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Allí se realizó intubación orotraqueal, se administraron fármacos vasoactivos y se inició terapia sustitutiva renal.

Los hallazgos citopénicos, junto con las megalias y la fiebre, hicieron sospechar de un síndrome hemofagocítico. Se amplió el estudio analítico, objetivándose hipertrigliceridemia (314 mg/dL) y una marcada elevación del receptor soluble de interleucina-2 (sCD25). El conjunto de estos hallazgos, incluida la elevación de ferritina constituían criterios suficientes para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico asociado<sup>5</sup>.

A la espera del resultado de la anatomía patológica, se consideraron varias hipótesis diagnósticas. Por un lado, un síndrome linfoproliferativo con autoinmunidad positiva, con un fenotipo similar al lupus eritematoso sistémico (LES-like), dado el marcado aumento del tamaño de las adenopatías, que llegaban a comprimir ambas ramas bronquiales. Por otro lado, se planteó el diagnóstico de LES, considerando la autoinmunidad positiva y la presencia de un cuadro clínico compatible con serositis (derrame pleural), poliadenopatía y organomegalias (hepatomegalia y esplenomegalia). En cuanto a la insuficiencia renal aguda, se descartó que fuera secundaria a nefritis lúpica debido a la ausencia de leucocituria y hematíes dismórficos.



**Figura 1.** Secciones histológicas de la biopsia ganglionar. (A) Tinción de hematoxilina y eosina (20x) que muestra la proliferación neoplásica de composición polimorfa, con presencia de numerosos blastos, inmunoblastos y células de hábito plasmacitoide. (B) Hibridación *in situ* para ARN del virus de Epstein-Barr (EBER) que demuestra una expresión difusa y positiva en los núcleos de las células neoplásicas.

Dada la complejidad del cuadro, se convocó un comité multidisciplinar compuesto por Hematología, Nefrología, Medicina Interna, Medicina Intensiva y Reumatología para abordar el diagnóstico diferencial. Se inició tratamiento con hidroxiquina y pulsos de metilprednisolona, opciones terapéuticas que podrían ser efectivas para ambos diagnósticos planteados.

Finalmente, el resultado definitivo de anatomía patológica confirmó el diagnóstico de síndrome linfoproliferativo polimorfo de células B, positivo para el virus de Epstein-Barr, con una carga viral de 200.000 copias. Tras la estabilización del paciente y una notable mejoría con el tratamiento antibiótico, se procedió a su traslado al servicio de hematología, donde se inició tratamiento con el esquema R-CHOP, con buena evolución posterior.

En la **tabla 1** se presenta la cronología de estos hallazgos en el contexto de la evolución global del paciente.

Marco temporal	Evento clave y hallazgos
2 meses antes del ingreso	Inicio clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre y síndrome constitucional con astenia, anorexia y pérdida de 10 kg de peso.</li> </ul>
Día 0 (ingreso)	Acude a Urgencias, objetivándose fiebre (39 °C) y adenopatías axilares e inguinales. Se decide ingreso en Medicina Interna.
Días iniciales de hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pruebas de imagen (TAC): Múltiples adenopatías (Supra e infra diafrágicas), hepatoesplenomegalia y derrame pleural bilateral.</li> <li>Análítica: Bicitopenia (sería roja y plaquetar), insuficiencia renal y hepática, y ferritina &gt;20.000 ng/mL.</li> <li>Serología: ANA 1/640, anti-DNA, anti-Ro-60 y anticardiolipina positivos.</li> <li>Procedimiento: Exéresis de una adenopatía axilar para estudio.</li> </ul>
Evolución en planta	Deterioro clínico con insuficiencia respiratoria, oligoanuria y shock séptico. Traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
Estancia en UCI	Se confirma diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario. Un comité multidisciplinar decide iniciar tratamiento empírico con hidroxiquina y pulsos de metilprednisolona.
Posbiopsia	El informe de Anatomía Patológica confirma síndrome linfoproliferativo polimorfo de células B, positivo para el virus de Epstein-Barr.
Tras el diagnóstico	Traslado a Hematología para iniciar quimioterapia (R-CHOP), presentando buena evolución posterior.

**Tabla 1.** Cronología de hallazgos del caso clínico.

## Diagnóstico

- Síndrome linfoproliferativo polimorfo de células B, VEB +.
- Síndrome hemofagocítico secundario.

## Discusión y conclusiones

Ante un cuadro clínico caracterizado por síndrome constitucional, poliadenopatías y visceromegalias como hallazgos principales, una de las primeras entidades a descartar es un síndrome linfoproliferativo. Sin embargo, la presencia de otros datos, como citopenias y serositis, amplía el diagnóstico diferencial e incluye enfermedades sistémicas autoinmunes.

En este contexto, en el paciente descrito se solicitaron pruebas de autoinmunidad, cuyos resultados fueron positivos para ANA. Este hallazgo generó confusión y dificultó la interpretación entre los distintos clínicos a cargo, lo que, retrasó el diagnóstico y, en consecuencia, condicionó el pronóstico del paciente.

El principal reto diagnóstico en este caso residió en la gran superposición de manifestaciones. El síndrome constitucional, la fiebre, la serositis, las organomegalias y las citopenias eran compatibles tanto con LES como con un síndrome linfoproliferativo. Incluso la insuficiencia renal aguda podía atribuirse a una nefritis lúpica; sin embargo, la ausencia de un sedimento urinario activo hacía este diagnóstico menos probable. A pesar del solapamiento, varias banderas rojas clínicas y analíticas apuntaban en contra de un diagnóstico definitivo de LES. En primer lugar, y de forma crucial, la negatividad de los anticuerpos anti-Sm, uno de los marcadores más específicos del LES, junto con unos niveles de complemento normales. En segundo lugar, la edad de presentación y, de forma determinante, la magnitud del cuadro ganglionar. Un síndrome adenopático tan florido y con adenopatías de gran calibre no es característico del LES y es, en cambio, altamente sugestivo de un proceso neoplásico subyacente.

Y aunque la presencia de ANA puede tener un valor pronóstico en ciertos linfomas como se ha explorado en estudios recientes<sup>3</sup>, su principal relevancia en nuestro caso fue su capacidad para simular una enfermedad autoinmune y complicar el diagnóstico inicial. La confusión inicial generada por la serología no solo retrasó el diagnóstico de certeza, sino que también motivó el inicio de un tratamiento inmunosupresor (corticoides e hidroxiquina) que, si bien no fue perjudicial en este caso, subraya el impacto clínico que puede tener la sobrevaloración de un hallazgo de laboratorio frente a la presentación clínica global del paciente.

El conocimiento por parte del equipo médico de otras entidades que pueden cursar con elevación de ANA (**figura 2**)<sup>6</sup>, como los síndromes linfoproliferativos o infecciones virales (incluyendo el virus de Epstein-Barr, presente en este paciente), habría sido clave para interpretar correctamente los resultados y evitar los retrasos y complicaciones previamente descritos.

<p><b>Neoplasias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)</li> <li>Leucemias</li> </ul>	<p><b>Infecciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Virales:</b> Hepatitis B y C, VEB</li> <li><b>Bacterianas:</b> Tuberculosis</li> <li><b>Parasitarias:</b> Esquistosomiasis</li> </ul>
<p><b>Fármacos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Procainamida, Hidralazina</li> <li>Minociclina, anti-TNF</li> <li>Mesalazina</li> </ul>	<p><b>Otras enfermedades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad hepática autoinmune</li> <li>Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>Enfermedad tiroidea autoinmune</li> <li>Psoriasis</li> </ul>
<p><b>Población sana</b></p> <p>Positividad en títulos bajos (hasta un 20-30 %), cuya prevalencia aumenta con la edad.</p>	

**Figura 2.** Principales causas no reumáticas de positividad para anticuerpos antinucleares (ANA).

## Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

## Bibliografía

---

1. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, Fonollosa-Plà V, Vilardell-Tarrés M. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus*. 2004; 13(3): 159-64. doi: <https://doi.org/10.1191/0961203304lu521oa> (último acceso ago. 2025).
2. Zou HY, Gu X, Yu WZ, Wang Z, Jiao M. Detection of serum antinuclear antibodies in lymphoma patients. *Genet Mol Res*. 2015; 14(4): 16546-52. doi: <https://doi.org/10.4238/2015.December.11.1> (último acceso ago. 2025).
3. Kumar M, Prakash G, Bal A, Kumari A, Kumar Y, Bhardwaj R, *et al*. Impact of anti-nuclear antibody seropositivity on clinicopathological parameters, treatment response, and survival in lymphoma patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024; 25(1): 73-78. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.1.73> (último acceso ago. 2025).
4. Ding BN, Wu YL, Zhang YY, Li YG. Association between Epstein-Barr virus infection and serum positivity rate of anti-nuclear antibodies in Chongqing, China: a cross-sectional observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103(32): e39233. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039233> (último acceso ago. 2025).
5. Henter JL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2025; 392: 584-98. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2314005> (último acceso ago. 2025).
6. Kumar NN, Ahmad Dit Al Hakim SA, Grygiel-Górniak B. Antinuclear antibodies in non-rheumatic diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Wrocl)*. 2025; 73: 4. doi: <https://doi.org/10.2478/aite-2025-0004> (último acceso ago. 2025).