



Patrones histopatológicos asociados a linfadenopatías reactivas de etiología no neoplásica en niños: revisión bibliográfica

Histopathological patterns associated with reactive lymphadenopathies of non-neoplastic etiology in children: bibliographic review

CÁRDENAS, CARLOS¹; GANDICA, MIGUEL¹; MEJÍAS, ZIULMAR¹; DELGADO, DAVID¹; DELGADO, DAYANNA²

¹Universidad de Los Andes. Táchira, Venezuela

²Hospital Central de San Cristóbal. Táchira, Venezuela

Autores

Autor de correspondencia

carloscardenas06012000@gmail.com

Fecha de recepción

18/05/2025

Fecha de aceptación

28/06/2025

Fecha de publicación

04/07/2025

Cárdenas Santos, Carlos Daniel
Estudiante de sexto año; Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Táchira – Venezuela
Miembro Activo, ACUEM ULA Táchira
Correo-e: carloscardenas06012000@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5293-0778>

Gandica Chacón, Miguel José
Estudiante de sexto año; Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Táchira – Venezuela
Miembro Activo, ACUEM ULA Táchira
Correo-e: miguelgandica19@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4906-1576>

Mejías Gómez, Ziulmar Joaquina
Estudiante de sexto año; Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Táchira – Venezuela
Miembro Activo, ACUEM ULA Táchira
Correo-e: mejiasziulmar.opsu@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3497-5618>

Delgado Chacón, David Leandro
Estudiante de tercer año; Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Táchira – Venezuela
Miembro Activo, ACUEM ULA Táchira
Correo-e: davidelgduq28@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1610-074X>

Delgado, Delsa Dayanna
Médico Pediatra Inmunólogo Clínico; Hospital Central de San Cristóbal – Edo. Táchira, Venezuela; Docente Instructor de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, Táchira - Venezuela.
Correo-e: Dayadelg25@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2346-5490>

Citación:

Cárdenas, C.; Gandica, M.; Mejías, Z.; Delgado, D. y Delgado, D. (2025). Patrones histopatológicos asociados a linfadenopatías reactivas de etiología no neoplásica en niños: revisión bibliográfica. *GICOS*, 10(2), 85-105

DOI:



RESUMEN

Introducción: las linfadenopatías reactivas son el agrandamiento de los ganglios linfáticos como consecuencia de la respuesta inmune del cuerpo, una condición frecuente en pediatría. **Objetivo:** caracterizar las linfadenopatías reactivas de etiología no neoplásica según sus patrones histopatológicos. **Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica desde enero de 2010 hasta enero de 2025; se utilizaron bases de datos como PubMed, Science Direct, Scielo, Bvsalud y Google Académico. Una vez identificados los artículos y eliminados los duplicados, se realizó un proceso de (pre) selección, elección y análisis, siguiendo la normativa PRISMA. Tomando los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** un total de 33 artículos fueron revisados. Las linfadenopatías reactivas se clasifican por etiología y patrones histopatológicos, que incluyen: hiperplasia folicular (área de células B), expansión interfolicular o parafolicular (área de células T), histiocitosis sinusal (áreas de monocitos y macrófagos), linfadenitis granulomatosa y necrosante (supurativa), y un patrón mixto que combina algunos o todos los patrones anteriores. **Conclusiones:** el agrandamiento ganglionar en niños es común y abarca diversas etiologías, siendo pocos los casos que requieren biopsia. Las linfadenopatías reactivas exigen una evaluación integral, estudios complementarios y análisis histopatológico para identificar patrones reactivos específicos, facilitando el diagnóstico diferencial de procesos reactivos benignos de aquellos que son malignos o que simulan estos últimos, optimizando así el manejo clínico. Esta revisión busca guiar el estudio de estas patologías en pediatría, destacando la importancia de la actualización continua y ofreciendo una síntesis clara que unifique las linfadenopatías reactivas no neoplásicas basado en sus patrones histopatológicos.

Palabras clave: linfadenopatía, reactiva, linfadenitis, ganglio linfático, niños.

ABSTRACT

Introduction: Reactive lymphadenopathies are the enlargement of lymph nodes as a consequence of the body's immune response, a frequent condition in pediatrics. **Objective:** To characterize reactive lymphadenopathies of non-neoplastic etiology according to their histopathologic patterns. **Methodology:** A literature review was performed from January 2010 to January 2025; databases such as PubMed, Science Direct, Scielo, Bvsalud and Google Scholar were used. Once the articles had been identified and duplicates eliminated, a process of (pre)selection, selection and analysis was carried out, following the PRISMA guidelines. Inclusion and exclusion criteria were used. **Results:** A total of 33 articles were reviewed. Reactive lymphadenopathies are classified by etiology and histopathological patterns, which include: follicular hyperplasia (B-cell area), interfollicular or parafollicular expansion (T-cell area), sinus histiocytosis (areas of monocytes and macrophages), granulomatous and necrotizing (suppurative) lymphadenitis, and a mixed pattern combining some or all of the above patterns. **Conclusions:** lymph node enlargement in children is common and involves various etiologies, with few cases requiring biopsy. Reactive lymphadenopathies require a comprehensive evaluation, complementary studies and histopathological analysis to identify specific reactive patterns, facilitating the differential diagnosis of benign reactive processes from those that are malignant or that simulate the latter, thus optimizing clinical management. This review seeks to guide the study of these pathologies in pediatrics, highlighting the importance of continuous updating and offering a clear synthesis that unifies non-neoplastic reactive lymphadenopathies based on their histopathologic patterns.

Key words: lymphadenopathy, reactive, lymphadenitis, lymph node, children.

INTRODUCCIÓN

La linfadenopatía reactiva se define como el agrandamiento de los ganglios linfáticos en respuesta a infecciones, procesos inflamatorios u otros estímulos. En la población pediátrica, esta manifestación es frecuente y se observa como un agrandamiento de los ganglios linfáticos, detectables por palpación o mediante estudios de imagen, a menudo de más de 1 cm en el periodo neonatal y más de 2 cm en el resto de edades pediátricas. (Suárez et al., 2017). En los lactantes, los ganglios occipitales y retroauriculares suelen ser los más palpables, mientras que en niños mayores de dos años predominan los ganglios cervicales y, en ocasiones, los inguinales. En al menos el 75% de los casos, la linfadenopatía periférica es benigna, autolimitada y tratada de manera conservadora (Rosenberg et al., 2014).

Los estudios de linfadenopatía cervical en pediatría indican que hasta en un 67% de los casos no se logra identificar una causa específica (Grant et al., 2021). Las infecciones, particularmente virales como las de las vías respiratorias superiores y el virus de Epstein-Barr (VEB), constituyen la causa más común en los casos con etiología identificable, así como también las infecciones bacterianas. Otras causas menos frecuentes incluyen enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la linfadenitis de Kikuchi-Fujimoto y la enfermedad de Castleman, que representan menos del 1% de los casos en niños (King et al., 2017). Sin embargo, cuando la linfadenopatía persiste más de 6 semanas, o un solo ganglio o un grupo de ganglios permanece agrandado sin causa aparente, se indica una biopsia o escisión para descartar causas subyacentes más graves (Gaddey y Riegel., 2016).

Esta revisión explora las etiologías no neoplásicas de las linfadenopatías reactivas en la infancia (Tabla 1), Estas patologías pueden clasificarse por etiología y patrones histopatológicos, que incluyen: hiperplasia folicular (área de células B), expansión interfolicular o parafolicular (área de células T), histiocitosis sinusal (áreas de monocitos y macrófagos), linfadenitis granulomatosa y necrosante (supurativa), y un patrón mixto que combina algunos o todos los patrones anteriores (Faraz y Rosado, 2021).

El objetivo general de esta revisión es caracterizar por medio de sistemas de patrones histopatológicos las linfadenopatías reactivas causadas por enfermedades no neoplásicas que se estudian comúnmente de forma individual. Al clasificarlas según los hallazgos a la microscopía, se permite ejecutar un diagnóstico diferencial mucho más preciso según su anatomía patológica, en dónde se puede guiar la realización de estudios adicionales, si existe duda sobre el diagnóstico final (Sen et al., 2021). Además de ofrecer a la comunidad médico-científica una información concreta, revisada, actualizada y fiable del tema.

Recordando que, correlacionar la historia clínica con técnicas de laboratorio auxiliares y los hallazgos anatomopatológicos por medio de biopsia, son pasos clave para obtener un diagnóstico preciso de linfadenopatías reactivas en niños, ya que existen muchos patrones reactivos que simulan neoplasias malignas como es el caso de diversos tipos de linfomas (Faraz y Rosado, 2021).

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica, examinando investigaciones acerca de los patrones histopatológicos asociados a linfadenopatías reactivas de etiología no neoplásica en la infancia. Siguiendo las guías PRISMA (Page y Moher, 2021), se realizó una búsqueda por vía electrónica dónde se utilizaron bases de datos académicas y de investigación especializadas, incluyendo PubMed, Science Direct, Scielo, Bvsalud y Google Académico. Dónde se ejecutó un algoritmo de búsqueda mediante el empleo de términos MeSH y DeCS con palabras clave y operadores booleanos: “Linfadenopatía” OR “Linfadenopatías” AND “Reactiva” AND “Linfadenitis” AND “Ganglio linfático” AND “Niños” NOT “Neoplasias” en español e inglés.

Se identificaron los artículos y luego varios se descartaron antes de su selección, eliminando los duplicados y utilizando herramientas de automatización de cada una de las bases de datos previamente mencionadas, que incluyeron: intervalo de publicación (artículos publicados entre enero de 2010 y enero de 2025); idioma (inglés y español); tipo de artículo (artículos originales y artículos de revisión). Se excluyeron estudios publicados fuera del rango de años especificado, investigaciones en idiomas distintos al inglés o español y archivos tipo editoriales, reportes de casos, resúmenes de congresos, opiniones, cartas al editor, entre otros.

Posteriormente, se realizó un cribaje que comenzó con la filtración por medio de lectura de título y abstract para decidir la recuperación del artículo completo, en dónde se excluyeron aquellos cuya información no se encontrara disponible o fuese incompleta; Asimismo, se evaluó la elegibilidad por medio de la lectura de texto completo dónde se descartaron artículos que no cumplieran los objetivos de la presente revisión, o que se enfocaran en otras enfermedades no acordes al tema. Todo el proceso de búsqueda electrónica: identificación, cribado e inclusión de las publicaciones se esquematizó por medio de la herramienta automatizada y gratuita que ofrece PRISMA (Haddaway y Page, 2022) dónde se siguieron dichas recomendaciones y se incluyeron apartados e información adicionales, el mismo se encuentra representado en la Figura 1.

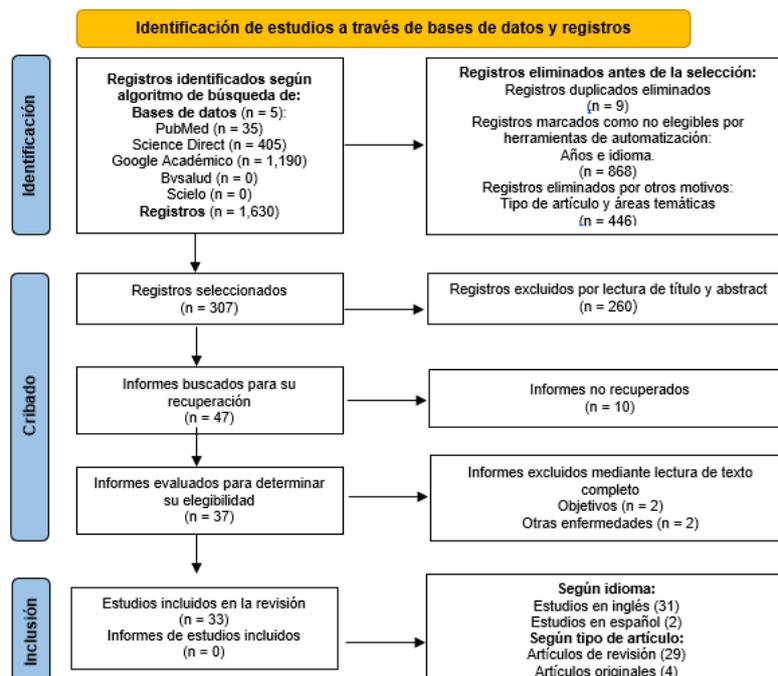


Figura 1.

Diagrama de flujo del proceso de selección bibliográfica. Elaboración propia por medio de la herramienta automatizada a partir de las recomendaciones del análisis PRISMA.

RESULTADOS

Un total de 33 artículos fueron revisados, con 31 publicaciones en inglés y 2 en español. Dentro de los cuales 29 fueron artículos de revisión y 4 fueron artículos originales. Así mismo, los datos extraídos de la literatura consultada se analizaron para definir y desarrollar los conceptos básicos y clasificaciones; también se utilizaron figuras o imágenes de acceso abierto con Licencia CC BY 4.0. y se realizó una tabla resumen con la información de los artículos incluidos que permitiera una mejor comprensión del tema (Tabla 2).

Los patrones histopatológicos descritos en asociación con las linfadenopatías reactivas en la infancia pueden dividirse en cinco categorías según el patrón morfológico predominante: hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical, necrosante (supurativo)-granulomatoso, histiocítico, y un patrón mixto que combina algunos o todos los patrones anteriores (Shaw et al., 2016). Los patrones de hiperplasia folicular y paracortical se superponen con lo que se considera “normal” en un ganglio linfático, lo que representa la respuesta inmunológica normal de un paciente a agresiones antigénicas no específicas. Aunque la histiocitosis sinusal también se considera una variación de la reacción normal de los ganglios linfáticos, la presencia de granulomas y necrosis suele indicar un proceso patológico subyacente (Tzankov y Dirnhofer, 2018).

A continuación, se presentan los patrones anteriormente mencionados, ubicándolos según las áreas y el tipo de célula presente dentro del ganglio linfático:

1. Patología de las áreas foliculares de células B:

- Hiperplasia folicular reactiva: es el patrón más común de linfadenopatía reactiva en respuesta a estímulos antigénicos como infecciones, fármacos o inmunizaciones (Weiss y O'Malley, 2013). Este patrón se caracteriza por un aumento en el número y tamaño variable de los folículos linfoides con formación de centros germinales prominentes. Además, es común la proliferación vascular en áreas interfoliculares con una mezcla de linfocitos pequeños, células plasmáticas, inmunoblastos, histiocitos y eosinófilos (Monaco et al., 2012).

La plasmocitosis medular también es un hallazgo frecuente en este patrón, indicando la activa proliferación de células B en respuesta a microorganismos infecciosos o fármacos (Khatri et al., 2021). Ejemplos incluyen linfadenitis aguda por VIH, caracterizada por hiperplasia folicular florida con folículos fusionados de formas irregulares con lisis y regresión en etapas avanzadas. (Shaw et al., 2016). En enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil sistémica, se observa hiperplasia folicular marcada con plasmocitosis polítípica interfolicular e hiperplasia paracortical inmunoblástica. En adolescentes, la hiperplasia folicular puede confundirse con linfadenitis sifilítica o infección por Epstein-Barr (Tzankov y Dirnhofer, 2018).

- Transformación progresiva del centro germinal (TPCG): la TPGC se caracteriza por la disolución de centros germinales y su reemplazo por nódulos conformados de linfocitos pequeños de la zona del manto, generando nódulos foliculares agrandados. Este patrón afecta ganglios cervicales o inguinales y presenta folículos “asincrónicos” con etapas de desarrollo diferentes y variables (Shaw et al., 2016). Se observa un infiltrado variable de linfocitos T CD4 positivos en los centros foliculares transformados, junto con la presencia de histiocitos epitelioides en la paracorteza adyacente (Tzankov y Dirnhofer, 2018).
- Enfermedad relacionada con IgG4: es un trastorno inflamatorio sistémico que se manifiesta predominantemente en adolescentes, con afectación frecuente de órbitas y páncreas. Histopatológicamente, se caracteriza por un incremento de células plasmáticas IgG4-positivas (policlonales) y eosinófilos, sin embargo, no sigue un patrón en específico (Suárez et al., 2017).
- Enfermedad de Castleman: hiperplasia angiofolicular o hiperplasia de ganglio linfático gigante, es un trastorno linfoproliferativo, ocurre en formas unicéntrica (UC) y multicéntrica (MC). La UC es más frecuente y afecta generalmente ganglios torácicos o mediastínicos, mientras que la MC es potencialmente mortal y puede causar síntomas inflamatorios sistémicos, linfadenopatías, citopenias y disfunción multiorgánica. En niños, la forma multicéntrica es generalmente idiopática y recientemente se ha descrito el síndrome TAFRO (Trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticular en médula ósea y organomegalia) o enfermedad de Castleman-Kojima en casos pediátricos (Martínez et al., 2014). Existen dos variantes morfológicas a nivel histológico de esta enfermedad: tipo vascular hialino y tipo de células plasmáticas (Figura 2).
 - Tipo Hialino-Vascular (Angiofolicular): representa el 90% de los casos. Típicamente unicéntrico e involucra ganglios cervicales, torácicos y mediastínicos. Se caracteriza por hiperplasia folicular con centros germinales anormales en regresión, pequeños y agotados, zonas del manto concéntricas con apariencia de “piel de cebolla” y aumento de la vascularidad interfolicular con vasos prominentes y aumento en el número de vénulas endoteliales con paredes engrosadas e hialinizadas (Martínez et al., 2014).
 - Tipo de Células Plasmáticas: es menos frecuente (10%) y a menudo se asocia con gammaglobulinemia policlonal, niveles séricos elevados de IL-6 en los centros germinales y velocidad de sedimentación globular aumentada, lo que lo diferencia del patrón hialino-vascular. Su localización más habitual es en el mesenterio del intestino delgado. A nivel morfológico muestra hiperplasia folicular con una zona del manto bien definida rodeada por láminas de células plasmáticas maduras e inmunoblastos. (Weiss y O'Malley, 2013).
- Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS): anteriormente conocido como síndrome de Canalee-Smith, experimentan infecciones recurrentes y síntomas sistémicos que se asocian con trastornos autoinmunes, como trombocitopenia, anemia hemolítica, neutropenia o glomerulonefritis (Shaw et al., 2016). Histológicamente, los ganglios linfáticos afectados conservan su arquitectura, con hiperplasia folicular y expansión paracortical, principalmente por inmunoblastos T que presentan una actividad mitótica significativa y expresan CD3 y el receptor de células T $\alpha\beta$.

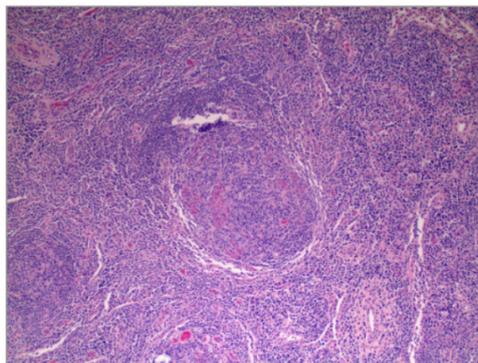


Figura 2.

Muestra histológica de ganglio linfático agrandado, teñida con hematoxilina y eosina. Revela una marcada infiltración de células plasmáticas y folículos de aspecto variable, desde marcada hiperplasia folicular hasta involución e hiperplasia de células dendríticas. Fuente: Albany et al. (2011).

2. Patología de las áreas interfoliculares de Células T:

- a) **Hiperplasia Paracortical o Interfolicular:** se caracteriza por la expansión significativa de la paracorteza ganglionar como resultado de una respuesta inmunitaria mediada por células T frente a estímulos antigénicos específicos, lo que genera una atenuación de los folículos linfoides (Weiss y O'Malley, 2013). Este patrón se asocia frecuentemente con linfadenitis cervical y puede presentar síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, mialgias y pérdida de peso. Las infecciones virales son una causa común. Algunos ejemplos de ello son: adenovirus, rinovirus y coxsackievirus A y B.
- b) **Linfadenitis mononucleósica infecciosa:** inducida por el virus de Epstein-Barr (VEB), esta linfadenitis presenta una expansión paracortical con células polimorfas, como inmunoblastos B y T, plasmoblastos, células plasmáticas y ocasionalmente histiocitos. Su morfología incluye linfocitos de diversos tamaños, algunos con nucléolos prominentes (inmunoblastos), con posible necrosis en el ganglio linfático afectado. La inmunohistoquímica es clave, pues los inmunoblastos retienen la expresión de CD20 y CD45 (Chan y Kwong, 2010).
- c) **Otras infecciones virales:**
 - **Linfadenitis por virus del herpes simple (VHS):** las infecciones por VHS, más comunes en niños para VHS-1 y adolescentes para VHS-2, pueden causar hiperplasia paracortical inmunoblástica. Histológicamente, se puede observar necrosis bien delimitada conocida como “necrosis perforada”, signos de histiocitosis sinusal y células multinucleadas similares a las de Reed-Sternberg (RS) o células de Warthin-Finkeldey, con inclusiones intranucleares rodeadas de un halo claro características (Inclusiones tipo A de Cowdry) (Faraz y Rosado, 2021).
 - **Linfadenitis por citomegalovirus (CMV):** histopatológicamente, los ganglios linfáticos afectados muestran características que se superponen con otras infecciones virales, como

varicela, virus varicela zóster, VEB y el VIH, siendo común la hiperplasia monocitoide de células B. Las células infectadas por CMV suelen ser células T. El diagnóstico histopatológico puede confirmarse mediante tinciones inmunohistoquímicas específicas para CMV, que revelan la positividad en las inclusiones.

- Sarampión: se presenta con un patrón de hiperplasia paracortical inmunoblástica e inmunoblastos grandes y macrófagos. Otros hallazgos incluyen eosinofilia e infiltración en centros germinales (Weiss y O'Malley, 2013).

d) Linfadenopatía inducida por fármacos: se presenta con síntomas sistémicos como fiebre, erupciones cutáneas, hepatitis, nefritis o artritis, linfadenopatía localizada o generalizada, acompañados de alteraciones hematológicas como leucocitosis, leucopenia y eosinofilia. Histológicamente, se observa hiperplasia paracortical inmunoblástica de células T, hiperplasia folicular moderada, proliferación vascular, necrosis neutrofílica y presencia de eosinófilos (Chen et al., 2022). En el caso del metotrexato, se asocia a un espectro de cambios linfoproliferativos que abarca desde hiperplasias policlonales hasta linfomas inversos, clasificados dentro de los “trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia iatrogénica” según la Organización Mundial de la Salud (Weiss y O'Malley, 2013).

3. Patrones necrosantes y granulomatosos:

En los patrones necrosantes o supurativos, los agentes bacterianos más comunes incluyen estreptococos y estafilococos (Emile et al., 2021). En contraste, los granulomas necrosantes suelen asociarse con infecciones micobacterianas, la enfermedad por arañazo de gato y, menos frecuentemente, infecciones fúngicas. Además, existen otras infecciones bacterianas menos comunes que pueden dar lugar a la formación de abscesos o granulomas mal estructurados, tales como *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Francisella tularensis*, *Yersinia* spp. y *Brucella* spp (Markoc et al., 2014). También se han relacionado con procesos inflamatorios y autoinmunes como la linfadenitis de Kikuchi-Fujimoto y el lupus eritematoso sistémico (LES) (Khatri et al., 2021).

a) Linfadenitis necrosantes o supurativas:

- Linfadenitis bacteriana: la linfadenitis cervical aguda unilateral (especialmente en la región cervical) en niños es causada frecuentemente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp. Histológicamente, los ganglios muestran áreas de necrosis supurativa que se agrupan para formar abscesos junto con hiperplasia folicular reactiva en zonas viables no necróticas (Figura 3).

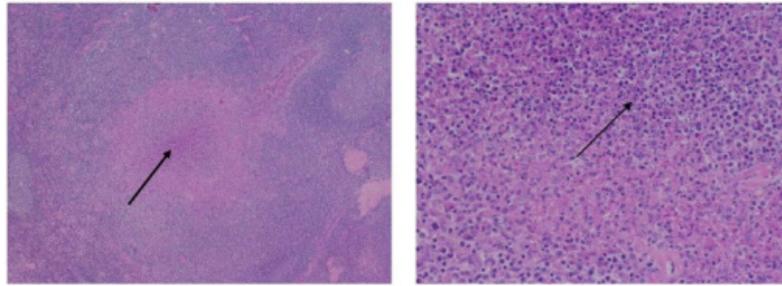


Figura 3. A-

HE, 4x: linfadenitis con hiperplasia folicular y necrosis (flecha) rodeada de una reacción histiocítica. B- HE, 20x: linfadenitis necrotizante y granulomatosa, con numerosos neutrófilos (flecha). Fuente: Longo et al. (2015).

- Enfermedad de Kawasaki (Síndrome de ganglio linfático mucocutáneo): es una vasculitis sistémica aguda que afecta a vasos pequeños y medianos. Clínicamente, cursa con fiebre prolongada, erupción cutánea, linfadenopatía cervical (>1.5 cm), conjuntivitis no purulenta, y cambios mucocutáneos (labios fisurados, “lengua de fresa”) (Monaco et al., 2012). En el estudio histopatológico, destaca: necrosis paracortical con flebitis y microtrombos de fibrina; infiltración inflamatoria crónica de la cápsula ganglionar, que puede extenderse al tejido adyacente. Los folículos linfoides pueden estar hiperplásicos o atróficos, con ausencia de inflamación aguda y granulomas (Tzankov y Dirnhofer, 2018).
- b) Linfadenitis Granulomatosa: los granulomas pueden aparecer en diferentes configuraciones morfológicas, como grupos de histiocitos epitelioides (sarcoidosis o infecciones fúngicas), con necrosis caseosa (tuberculosis) o granulomas supurativos (enfermedad por arañazo de gato).
 - Sarcoidosis: es un trastorno granulomatoso que afecta a múltiples partes del cuerpo. Los ganglios linfáticos que se encuentran en los hilios pulmonares y en el mediastino son los lugares más afectados. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides bien definidos, que a menudo se encuentran rodeados de linfocitos y células plasmáticas, que por lo general, no presentan necrosis.
 - Enfermedad por arañazo de gato: causada por *Bartonella henselae*. Es una linfadenitis localizada donde los ganglios linfáticos axilares son los más afectados, y la mayoría de los pacientes presentan antecedentes de exposición a gatos. Histológicamente, se distingue por microabscesos estrellados irregulares que se agrupan en granulomas bien definidos, a menudo con necrosis neutrofilica central, rodeados de histiocitos en empalizada y células gigantes multinucleadas, dando un aspecto de granuloma estrellado. (Tzankov y Dirnhofer, 2018).
 - Infección Micobacteriana: las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas (*M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. avium-intracellulare*) producen granulomas delimitados con necrosis caseosa central y acelular, y la presencia de numerosas células gigantes multinucleadas. Las tinciones de Ziehl-Neelsen y Wade-Fite permiten identificar los

bacilos acidorresistentes. El cultivo tisular sigue siendo esencial para confirmar el diagnóstico (Tzankov y Dirnhofer, 2018).

- Infección fúngica: estas infecciones son menos frecuentes en niños, y pueden ser causadas por organismos como *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* e *Histoplasma*, que provocan una respuesta granulomatosa necrosante. El diagnóstico se realiza con tinciones como PAS o Grocott, y se confirma mediante cultivo fúngico (Tzankov y Dirnhofer, 2018).

4. Patología que involucra los senos linfáticos:

Se pueden dividir en aquellas que presentan un infiltrado histiocítico y aquellas con infiltrado de células plasmáticas en los senos linfáticos (Weiss y O'Malley, 2013).

a) Patrón histiocítico o histiocitosis sinusal:

La histiocitosis sinusal, caracterizada por un aumento de histiocitos en los senos ganglionares, es común, especialmente en los ganglios mediastínicos (Jones, 2010).

- Enfermedad de Rosai-Dorfman (RDD) o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva: la RDD es rara, con una prevalencia de 1 por cada 200,000 personas. Típicamente, se presenta como una linfadenopatía cervical bilateral e indolora, aunque también puede afectar ganglios inguinales, retroperitoneales y mediastínicos (Ravindran y Rech, 2023). La etiopatogenia de la RDD no está completamente clara, pero se han sugerido infecciones virales (Epstein-Barr, Parvovirus B19, herpesvirus 6 y 8), disfunción inmune o una respuesta inmune exagerada y aberrante a un antígeno o agente infeccioso que causa proliferación de histiocitos. Recientemente, estudios han identificado mutaciones en la vía MAPK/ERK en el 30-50% de los casos, lo que ha llevado a clasificar la RDD como una neoplasia histiocítica (Markoc et al., 2014).

Macroscópicamente, los ganglios linfáticos afectados están agrandados, con masas multinodulares firmes y una coloración blanco-amarillenta. Histológicamente, se observa una distensión de los senos ganglionares, con proliferación de histiocitos de citoplasma eosinofílico-granular y fibrosis pericapsular. En estos senos distendidos, se encuentran linfocitos, eritrocitos y células plasmáticas, y los histiocitos muestran emperipolesis, fenómeno donde se observan células inflamatorias intactas dentro de pequeñas vacuolas (Ravindran y Rech, 2023) (Figura 4). En cuanto a histoquímica los histiocitos son positivos para S100 y CD68 (Markoc et al., 2014).

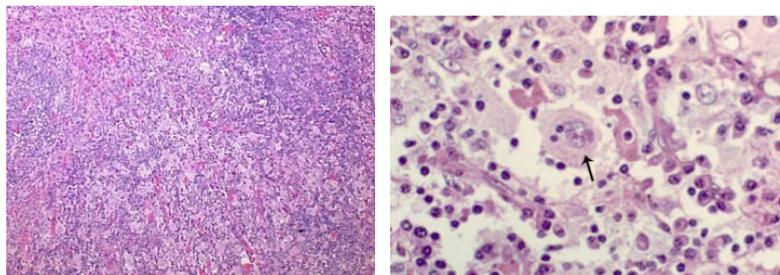


Figura 4. A-

Imagen a bajo aumento de la enfermedad de Rosai-Dorfman ganglionar que muestra áreas claras y oscuras alternadas. Las áreas oscuras comprenden una mezcla de linfocitos y células plasmáticas. Las áreas claras en la paracorteza comprenden células histiocíticas de color rosa pálido características de dicha enfermedad.

Fuente: Stebbing et al. (2007). **B-** *Corte histopatológico que muestra una población polimorfa de células compuesta por linfocitos maduros y células plasmáticas intercaladas con histiocitos. Los histiocitos son grandes, con núcleos vesiculares y abundante citoplasma con linfocitos y células plasmáticas englobados, un fenómeno denominado linfocitofagia o emperipolesis, un rasgo distintivo de la enfermedad de Rosai-Dorfman (flecha) ($\times 500$, hematoxilina, eosina). **Fuente:** Vemuganti et al. (2008).*

- **Linfocitofagia hemofagocítica (LHH):** es una enfermedad de activación inmune excesiva, más común en menores de 18 meses. Se clasifica en primaria (por trastornos genéticos) y secundaria (por infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o metabólicas) (Emile et al., 2021). Su sintomatología incluye fiebre prolongada, erupciones eritematosas y máculo-papulares generalizadas. Para el diagnóstico se requieren al menos 5 de los siguientes 8 criterios clínico-patológicos: fiebre, esplenomegalia, pancitopenia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia, CD25 elevado, actividad de células NK reducida o hemofagocitosis (Jones, 2010).

Las biopsias de médula ósea son necesarias para confirmar la presencia de hemofagocitosis. Histológicamente, en los ganglios linfáticos se observa distensión de los senos con infiltrado “numeroso” de histiocitos y linfocitos, muchos de los cuales presentan hemofagocitosis.

- **Histiocitosis de células de Langerhans (HCL):** es el trastorno histiocítico más frecuente en la población pediátrica, con mayor incidencia entre 1 y 3 años de edad. Clínicamente, se manifiesta como enfermedad de un solo sistema (55% de los casos) o multisistémica (45%), con afectación ósea en el 80% de los pacientes, lesiones cutáneas (pápulas, úlceras, dermatitis seborreica) y linfadenopatías en el 20%, principalmente cervicales (Jones, 2010). Los síntomas sistémicos inespecíficos, como fiebre, letargo y anorexia, son comunes.

Histopatológicamente, los ganglios afectados muestran un infiltrado inflamatorio dominado por células de Langerhans patológicas, caracterizadas por núcleos ovalados con hendiduras (en “grano de café”), citoplasma eosinofílico abundante y expresión inmunohistoquímica de CD1a, CD207 y S-100. La confirmación diagnóstica requiere la presencia de gránulos de Birbeck.

5. Enfermedades que muestran patrones mixtos de afectación folicular e interfolicular

Algunas linfadenitis reactivas muestran una combinación de patrones foliculares, paracorticales y/o sinusales. Ejemplos de estas incluyen la linfadenopatía dermatopática, toxoplasmosis, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto y enfermedad de Kimura.

- a) Linfadenopatía dermatopática: es el agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales asociado con enfermedades de la piel drenadas por un ganglio o grupo de ganglios en particular; se observa un mayor número de células dendríticas interdigitantes en las áreas paracorticales en asociación con células de Langerhans y macrófagos que contienen melanina, hemosiderina y/o lípidos que han migrado de la piel. Tanto las células dendríticas interdigitantes como las células de Langerhans tienen núcleos acanalados y citoplasma pálido eosinofílico y expresan S100 en la inmunohistoquímica (Tzankov y Dirnhofer, 2018).
- b) Hiperplasia monocitoide de células B (hiperplasia de la zona marginal): es una proliferación reactiva de células B de morfología distintiva, observada en ganglios linfáticos de niños con infecciones virales o procesos inmunoestimulantes. Histológicamente, estas células exhiben un tamaño mediano-grande, núcleos redondos u ovalados con cromatina densa, citoplasma claro a eosinofílico pálido y distribución predominante en patrón sinusoidal. Inmunofenotípicamente, expresan marcadores de células B (CD20, CD79a) y son negativas para bcl-2. (Facchetti et al., 2021).
- c) Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF): la EKF o linfadenitis histiocítica necrosante, es un trastorno autolimitado que afecta principalmente a mujeres jóvenes y niños mayores, manifestándose como linfadenopatía cervical acompañada de fiebre y síntomas pseudogripales. Su etiología sigue siendo desconocida, aunque se asocia a una respuesta inmune mediada por células T citotóxicas, relacionada con las vías de perforina y Fas-FasL (Weiss y O'Malley, 2013). Histopatológicamente, se caracteriza por agregados de histiocitos mal definidos, necrosis paracortical con cariorrexis prominente, ausencia de neutrófilos y acumulación de histiocitos espumosos (Figura 5).

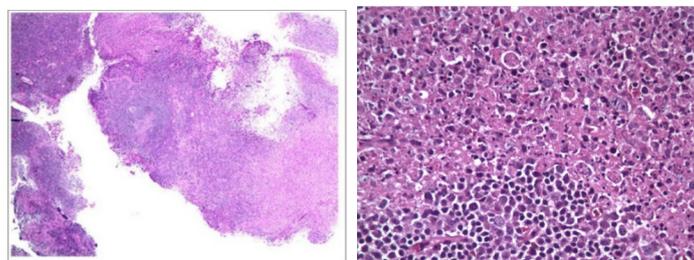


Figura 5. A-

Bajo aumento: ganglio linfático con lesiones necróticas focales bien delimitadas en la región paracortical. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (secciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina). B- Gran aumento: ganglio linfático con abundantes restos cariorrecticos con depósitos de fibrina dispersos y grandes células mononucleares.

Fuente: Yogarajah y Sivasambu (2014).

- d)** Enfermedad de Kimura (Linfogranuloma hiperplásico eosinofílico): trastorno inflamatorio crónico que afecta principalmente a hombres jóvenes asiáticos. Se caracteriza por afectación del tejido subcutáneo, especialmente en la región de la cabeza y el cuello, linfadenopatía regional y afectación de las glándulas salivales, con infiltración eosinofílica prominente. Los ganglios linfáticos afectados muestran hiperplasia folicular, depósitos eosinofílicos amorfos de IgE en los centros germinales, y proliferación vascular y esclerosis en las regiones interfoliculares (Monaco et al., 2012) (Figura 6).

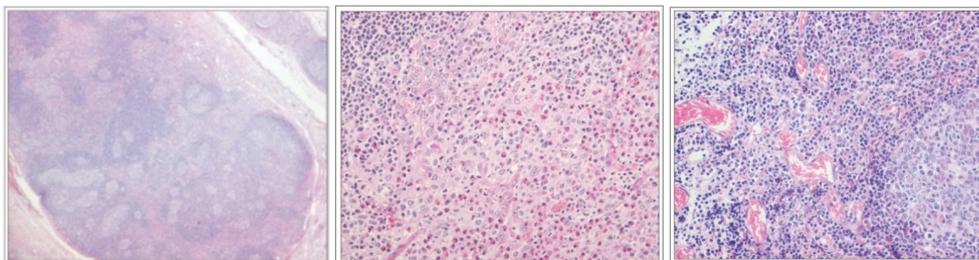


Figura 6: A-

Hallazgos histológicos de lesión tumoral (tinción de hematoxilina-eosina, $\times 100$). Inflamación crónica con hiperplasia linfoide folicular múltiple con centro germinal nodal. B- Numerosos eosinófilos infiltrados con septos fibrosos (tinción de hematoxilina-eosina, $\times 400$). C- Proliferación capilar múltiple con endotelio vascular fusiforme y plano normal (tinción de hematoxilina-eosina, $\times 400$). Fuente: Kim et al. (2013).

- e)** Toxoplasmosis: la linfadenitis cervical es la manifestación más frecuente. Histológicamente, se observa una arquitectura nodal generalmente intacta con: Invasión de histiocitos epitelioides en los folículos linfoides y áreas paracorticales, hiperplasia folicular con centros germinales expandidos y agregados de células B monocitoides en los senos subcapsulares y trabeculares (Tzankov y Dirnhofer, 2018).

DISCUSIÓN

La evaluación de las linfadenopatías reactivas no neoplásicas en niños exige un análisis integral de las características histopatológicas e inmunohistoquímicas, complementado con el contexto clínico y epidemiológico, para diferenciar procesos benignos de entidades malignas. La hiperplasia folicular reactiva ilustra este desafío: morfológicamente, se caracteriza por centros germinales polarizados con alta actividad proliferativa (Ki-67 $>95\%$) y redes dendríticas bien definidas (CD21/CD23), mientras que la ausencia de Bcl-2 en folículos no neoplásicos y la expresión de CD10 y Bcl-6 en células del centro germinal refuerzan su naturaleza benigna (Slack, 2016).

Sin embargo, en el linfoma folicular pediátrico, la presencia de folículos atípicos con pérdida de la zona del manto y negatividad variable para Bcl-2 requiere estudios moleculares (PCR para reordenamientos de inmunoglobulinas) y marcadores como FoxP1 para confirmar malignidad (Chan y Kwong, 2010). La citometría de flujo, al demostrar policlonalidad en cadenas ligeras, es una herramienta indispensable para

excluir procesos clonales (Slack, 2016).

En entidades como la enfermedad de Castleman, la inmunohistoquímica (IHC) desempeña un papel crítico. La variante de células plasmáticas asociada a HHV-8 y VIH muestra plasmablastos en áreas paracorticales y riesgo de transformación a linfoma plasmablasto, mientras que la forma hialino-vascular carece de esta asociación (Martínez et al., 2014; Slack, 2016). La detección de HHV-8 mediante IHC y la identificación de proliferaciones clonales son clave para diferenciar estas variantes. Por otro lado, en el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), la ausencia de TdT y CD99 en inmunoblastos permite descartar linfomas de linfocitos T precursores, aunque la persistencia de proliferaciones polimorfas relacionadas con el VEB debe alertar sobre inmunodeficiencias subyacentes o riesgo de neoplasias en la edad adulta (Shaw et al., 2016).

La hiperplasia paracortical, frecuente en reacciones postvacunales o farmacológicas, se caracteriza por expansión de células T, inmunoblastos B y proliferación vascular (Monaco et al., 2012). Su diferenciación de procesos linfoproliferativos requiere IHC para confirmar policlonalidad y excluir marcadores aberrantes. Un ejemplo paradigmático es la hiperplasia monocitoide de células B, asociada a infecciones por VEB o VIH, donde la coexistencia con hiperplasia folicular reactiva y la ausencia de restricción en cadenas ligeras (κ/λ) apoyan su naturaleza benigna, a diferencia del linfoma de zona marginal (Slack, 2016). Por otra parte, el diagnóstico diferencial se complica en entidades como la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) y el lupus eritematoso sistémico (LES).

La EKF muestra necrosis focal sin neutrófilos y apoptosis, mientras que el LES se asocia con cuerpos de hematoxilina y efecto Azzopardi (Depósitos de material basófilo principalmente ADN derivado de células apoptóticas o necróticas en las paredes de pequeños vasos sanguíneos y estructuras perivasculares) en vasos (Faraz y Rosado, 2021). La correlación clínica es esencial, ya que hasta un 30% de los casos de EKF pueden preceder al desarrollo de LES, sugiriendo una superposición inmunopatogénica. En contraste, la enfermedad de Kimura requiere diferenciarse de la histiocitosis de células de Langerhans mediante IHC (CD1a, langerina negativas) y de la hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, una neoplasia vascular benigna que no afecta ganglios (Tzankov y Dirnhofer, 2018).

La presencia de granulomas plantea un reto adicional, ya que pueden observarse en sarcoidosis, tuberculosis, linfoma de Hodgkin o enfermedades inflamatorias crónicas. La IHC para CD15/CD30 (en linfoma) y tinciones específicas para agentes infecciosos (como Ziehl-Neelsen para micobacterias) son determinantes para orientar el diagnóstico (Tzankov y Dirnhofer, 2018). Además, en casos de linfadenitis persistente con cultivos negativos, la enfermedad de Kawasaki debe considerarse, destacando la importancia de integrar hallazgos clínicos (fiebre prolongada, cambios mucocutáneos) con la ausencia de neutrófilos en la biopsia (Tzankov y Dirnhofer, 2018).

Debemos recordar que un aspecto crucial es la identificación de patrones de alarma, como distorsión arquitectural severa, proliferación monoclonal (confirmada por restricción de cadenas ligeras) o expresión aberrante de marcadores (p. ej., Bcl-2 en folículos). Estos hallazgos obligan a descartar malignidad incluso en contextos clínicos aparentemente benignos. No obstante, la sobreinterpretación de cambios reactivos

transitorios, como la hiperplasia paracortical en infecciones virales autolimitadas, debe evitarse mediante una correlación rigurosa con la evolución clínica.

La integración de un enfoque multidisciplinario (patólogos, pediatras, infectólogos) es vital para optimizar el manejo, reduciendo procedimientos invasivos y garantizando intervenciones oportunas. Futuras investigaciones deberán explorar biomarcadores específicos y protocolos estandarizados, especialmente en regiones con alta prevalencia de enfermedades infecciosas, donde el solapamiento morfológico con neoplasias añade complejidad al diagnóstico. En conclusión, la sinergia entre histopatología detallada, técnicas auxiliares y contexto clínico sigue siendo la piedra angular para distinguir con precisión entre procesos reactivos y neoplásicos, equilibrando el rigor diagnóstico con el bienestar del paciente pediátrico.

CONCLUSIONES

El agrandamiento de los ganglios linfáticos en la población pediátrica es una manifestación común de una amplia gama de procesos patológicos, y el espectro de pacientes que se someten a una biopsia diagnóstica representa solo una pequeña proporción de los casos incidentales, es por ello que las linfadenopatías reactivas requieren de una evaluación clínica completa.

Asimismo, el uso de estudios complementarios y una descripción de los hallazgos histopatológicos; permite la designación de un patrón reactivo con características específicas de una entidad particular.

Es por ello, que la presente revisión busca servir de guía o elemento básico para el estudio de estas patologías en pacientes pediátricos, brindando una información clara y concisa, que permita la formulación de ideas y diagnósticos diferenciales al momento de presentarse o se sospeche alguna de las patologías mencionadas. Por lo que se recomienda seguir consultando estudios y literatura actualizada, con el fin de que futuras investigaciones complementen la presente revisión de la literatura y se conozca cada día más sobre este tema en el ámbito médico y pediátrico.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Dayanna Delgado y al Dr. Carlos Becker por su apoyo conceptual y metodológico.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

CONTRIBUCIONES

Los autores certifican que se diseñó y planificó el estudio, se buscaron y revisaron las referencias, se analizó la información y, se redactó el manuscrito.

REFERENCIAS

- Albany, C., Pseudos, G., Balderacchi, J., & Sharp, V. L. (2011). Epstein-Barr virus myelitis and Castleman's disease in a patient with acquired immune deficiency syndrome: a case report. *J Med Case Rep*, 5, 209. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-209>
- Ardila-Suarez, O., Abril, A., y Gómez-Puerta, J. A. (2017). Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatología Clínica*, 13(3), 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.009>
- Bruce-Brand, C., Schneider, J. W., & Schubert, P. (2020). Rosai-Dorfman disease: an overview. *Journal of Clinical Pathology*, 73(11), 697–705. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206733>.
- Chan, J. K. C., & Kwong, Y.-L. (2010). Common misdiagnoses in lymphomas and avoidance strategies. *The Lancet Oncology*, 11(6), 579–588. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70351-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70351-1)
- Chen, H.-C., Wang, R. C., Tsai, H.-P., Medeiros, L. J., & Chang, K.-C. (2022). Morphologic spectrum of lymphadenopathy in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 146(9), 1084–1093. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0087-OA>
- Emile, J.-F., Cohen-Aubart, F., Collin, M., Fraitag, S., Idbaih, A., Abdel-Wahab, O., Rollins, B. J., Donadieu, J., & Haroche, J. (2021). *Histiocytosis*. *Lancet*, 398(10295), 157–170. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00311-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00311-1)
- Facchetti, F., Lonardi, S., Vermi, W., & Lorenzi, L. (2019). Updates in histiocytic and dendritic cell proliferations and neoplasms. *Diagnostic Histopathology*, 25(6), 217–228. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2019.04.001>
- Faraz, M., & Rosado, F. G. N. (2021). Reactive lymphadenopathies. *Clinics in Laboratory Medicine*, 41(3), 433–451. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2021.04.001>
- Fortes Gutiérrez, S., Narro Flores, M. E., y Castañeda Narváez, J. L. (2020). Linfadenopatía cervical en pediatría. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(1), 44–48. <https://doi.org/10.35366/92385>
- Gaddey, H. L., & Riegel, A. M. (2016). Unexplained lymphadenopathy: Evaluation and differential diagnosis. *American Family Physician*, 94(11), 896–903.
- Gómez Cadavid, E., Giraldo, L. M., Espinal, D. A., & Hurtado, I. C. (2016). Características clínicas e histológicas de adenopatías en pacientes pediátricos. *Revista chilena de pediatría*, 87(4), 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.11.007>
- Grant, C. N., Aldrink, J., Lautz, T. B., Tracy, E. T., Rhee, D. S., Baertschiger, R. M., Dasgupta, R., Ehrlich, P. F., & Rodeberg, D. A. (2021). Lymphadenopathy in children: A streamlined approach for the surgeon - A report from the APSA Cancer Committee. *Journal of Pediatric Surgery*, 56(2), 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.09.05>
- Gru, A. A., & O'Malley, D. P. (2018). Autoimmune and medication-induced lymphadenopathies. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 35(1), 34–43. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.11.015>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., & McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2), e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>
- Jones, D. (2010). Histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Surgical Pathology Clinics*, 3(4), 1165–1183. <https://doi.org/10.1016/j.path.2010.09.008>.
- Khatri, A., Mahajan, N., Malik, S., Rastogi, K., Kumar, P., & Saikia, D. (2021). Peripheral lymphadenopathy in children: Cytomorphological spectrum and interesting diagnoses. *Turk Patoloji Dergisi*, 37(3), 219–225. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2021.01537>
- Kim, W. J., Chung, M. J., & You, I. C. (2013). Kimura disease involving a caruncle. *Korean J Ophthalmol*, 27(2), 137-140. <https://doi.org/10.3341/kjo.2013.27.2.137>
- King, S. K. (2017). Lateral neck lumps: A systematic approach for the general paediatrician. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 53(11), 1091–1095. <https://doi.org/10.1111/jpc.13755>
- King, D., Ramachandra, J., & Yeomanson, D. (2014). Lymphadenopathy in children: refer or reassure? *Archives*

- of Disease in Childhood. Education and Practice Edition*, 99(3), 101–110. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304443>
- Longo, M. V., Jatón, K., Pilo, P., Chabanel, D., & Erard, V. (2015). Long-Lasting Fever and Lymphadenitis: Think about *F. tularensis*. *Case Rep Med*, 2015, 191406. <https://doi.org/10.1155/2015/191406>
- Lucas, S. B. (2017). Lymph node pathology in infectious diseases. *Diagnostic Histopathology*, 23(9), 420–430. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.07.002>
- Mariani, R. A., & Courville, E. L. (2023). Reactive lymphadenopathy in the pediatric population with a focus on potential mimics of lymphoma. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 40(6), 371–378. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2023.05.004>
- Markoc, F., Koseoglu, R. D., Koc, S., & Gurbuzler, L. (2014). Tularemia in differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: cytologic features of tularemia lymphadenitis. *Acta Cytologica*, 58(1), 23–28. <https://doi.org/10.1159/000355869>
- Martinez, L. L., Friedländer, E., van der Laak, J. A. W. M., & Hebeda, K. M. (2014). Abundance of IgG4+ plasma cells in isolated reactive lymphadenopathy is no indication of IgG4-related disease. *American Journal of Clinical Pathology*, 142(4), 459–466. <https://doi.org/10.1309/AJCPX6VF6BGZVJGE>
- Monaco, S. E., Khalbuss, W. E., & Pantanowitz, L. (2012). Benign non-infectious causes of lymphadenopathy: A review of cytomorphology and differential diagnosis. *Diagnostic Cytopathology*, 40(10), 925–938. <https://doi.org/10.1002/dc.21767>
- Nawaz, C., Hussain, M., Ahmad, B., Haider, N., Khan, A. G., Imran, M., & Chaudhary, M. A. (2024). Etiological spectrum of lymphadenopathy among children on lymph node biopsy. *Cureus*, 16(8), e68102. <https://doi.org/10.7759/cureus.68102>
- O'Malley, D. P., & Grimm, K. E. (2013). Reactive lymphadenopathies that mimic lymphoma: entities of unknown etiology. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 30(2), 137–145. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2012.08.007>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160> %J BMJ
- Piris, M. A., Aguirregoicoa, E., Montes-Moreno, S., & Celeiro-Muñoz, C. (2018). Castleman Disease and Rosai-Dorfman Disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 35(1), 44–53. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.11.014>
- Ravindran, A., & Rech, K. L. (2023). How I diagnose Rosai-Dorfman disease. *American Journal of Clinical Pathology*, 160(1), 1–10. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad047>
- Rollins-Raval, M. A., Marafioti, T., Swerdlow, S. H., & Roth, C. G. (2013). The number and growth pattern of plasmacytoid dendritic cells vary in different types of reactive lymph nodes: an immunohistochemical study. *Human Pathology*, 44(6), 1003–1010. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.08.020>
- Rosenberg, T. L., & Nolder, A. R. (2014). Pediatric cervical lymphadenopathy. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 47(5), 721–731. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2014.06.012>
- Şen, H. S., Ocak, S., & Yılmazbaş, P. (2021). Children with cervical lymphadenopathy: reactive or not? *The Turkish Journal of Pediatrics*, 63(3), 363–371. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.03.003>
- Shaw, E. C., Foria, V., & Vadgama, B. (2016). Reactive lymph node conditions in childhood. *Diagnostic Histopathology*, 22(1), 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2015.12.005>
- Slack, G. W. (2016). The pathology of reactive lymphadenopathies: A discussion of common reactive patterns and their malignant mimics. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 140(9), 881–892. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0482-SA>
- Stebbing, C., van der Walt, J., Ramadan, G., & Inusa, B. (2007). Rosai-Dorfman disease: a previously unreported association with sickle cell disease. *BMC Clin Pathol*, 7, 3. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-7-3>
- Tzankov, A., & Dirnhofer, S. (2018). A pattern-based approach to reactive lymphadenopathies. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 35(1), 4–19. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.05.002>
- Vemuganti, G. K., Naik, M. N., & Honavar, S. G. (2008). Rosai dorfman disease of the orbit. *J Hematol Oncol*,

1, 7. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-1-7>

- Verma, R., & Khera, S. (2020). Cervical Lymphadenopathy: A Review. *International Journal of Health Sciences and Research*, 10, 292–298. https://www.ijhsr.org/IJHSR_Vol.10_Issue.10_Oct2020/38.pdf
- Weiss, L. M., & O'Malley, D. (2013). Benign lymphadenopathies. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 26 Suppl 1(S1), S88-96. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.176>
- Yogarajah, M., & Sivasambu, B. (2014). Kikuchi-fujimoto disease associated with symptomatic CD4 lymphocytopenia. *Case Rep Rheumatol*, 2014, 768321. <https://doi.org/10.1155/2014/768321>

ANEXOS

Tabla 1. Etiología de la linfadenopatía no neoplásica en la infancia.

Etiología	Tipos	Ejemplos
Infecciones	Virus	Virus de Epstein-Barr (VEB, mononucleosis infecciosa); citomegalovirus (CMV); herpes; virus de inmunodeficiencia humana (VIH); sarampión; adenovirus, rinovirus; virus Coxsackie A y B
	Bacterias	Tuberculosis y otras infecciones micobacterianas (incluidas las atípicas); fiebre por arañazo de gato (Bartonella); Legionella; Chlamydia; Yersinia; Staphylococcus aureus; estreptococo del grupo A
	Hongos	Cryptococcus, Candida, Aspergillus, Histoplasma.
	Protozoos	Toxoplasmosis
Enfermedades Sistémicas	Trastornos de Inmunodeficiencia Primaria	Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS); síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X; inmunodeficiencia común variable y síndrome de Wiskott-Aldrich
	Otros	Linfoadenopatía dermatopática, Enfermedad de Rosai-Dorfman, Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, Lupus eritematoso sistémico (LES), Enfermedad de Kawasaki, Sarcoidosis, Enfermedad de Crohn, Histiocitosis de células de Langerhans*, Enfermedad de Castleman, Artritis juvenil idiopática/artritis reumatoide, Enfermedad de Kimura, Enfermedad relacionada con IgG4**
Iatrogénica	Inducido por Fármacos	Fenitoína; pirimetamina; carbamazepina; alopurinol; isoniazida; fenilbutazona
	Relacionado con la inmunización	Vacuna viva atenuada contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis; Vacunas contra la difteria, tos ferina y tétanos (DPT), poliomielitis y fiebre tifoidea

*La histiocitosis de células de Langerhans está en proceso de reclasificación y se considera que es una enfermedad neoplásica debido al reciente descubrimiento de una mutación puntual recurrente del gen BRAF y anomalías relacionadas con la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) en esta afección.

**La enfermedad relacionada con IgG4 se ha incluido para completar la información, pero es poco frecuente en el grupo de edad pediátrica. Tomado y adaptado de: Weiss LM, O'Malley D. (2013). Benign lymphadenopathies. Mod Pathol [Internet];26 Suppl 1(S1):S88-96. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2012.176>

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de los patrones histológicos observados en las linfadenopatías pediátricas

Área de Afectación	Patrón Histológico	Diagnóstico Diferencial	Características Clave
Áreas Foliculares de Células B	<p>Hiperplasia Folicular Aislada</p> <p>Agrandamiento de los centros germinales, folículos de tamaño y forma variables, zonas del manto intactas</p>	<p>Patrón reactivo inespecífico</p> <p>Infecciones bacterianas</p> <p>Infecciones virales</p> <p> Sarampión</p> <p> Linfadenitis por VIH</p> <p>Linfoma folicular</p> <p>Linfadenopatía relacionada con IgG4</p> <p>Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune</p> <p>Inmunodeficiencias primarias</p> <p>Enfermedad de Castleman</p> <p>Artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Células multinucleadas de Warthin-Finkeldey observadas tanto en el VIH como en el sarampión ▪ Folículos irregulares expansivos en el VIH agudo ▪ La polarización normal de las células del centro germinal y el fenotipado son útiles para descartar el linfoma folicular
	<p>Hiperplasia Folicular con Transformación Progresiva del Centro Germinal (TPCG)</p>	<p>Patrón reactivo inespecífico</p> <p>Linfoma Hodgkin con predominio linfocítico nodular</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las células citológicamente atípicas observadas en el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular están ausentes en el TPCG
Áreas Paracorticales o Interfoliculares de Células T	<p>Hiperplasia paracortical</p> <p>Expansión de áreas interfoliculares, aumento de vénulas endoteliales altas, principalmente células T</p>	<p>Infecciones virales:</p> <p> Mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr</p> <p> Virus del Herpes Simple Tipo 1 y 2</p> <p> Citomegalovirus</p> <p> Virus de la Varicela</p> <p> Sarampión</p> <p>Linfadenitis Postvacunal</p> <p>Linfadenopatía inducida por fármacos</p> <p>Inmunodeficiencias primarias</p> <p>Linfoma Hodgkin clásico</p> <p>Linfoma No Hodgkin de células B y T</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polimórfica con numerosos inmunoblastos ▪ Las células similares a Reed Sternberg (RS) expresan CD20, a diferencia de las células RS del linfoma de Hodgkin clásico ▪ Las células de Warthin-Finkeldey pueden observarse en el sarampión y la linfadenitis por VHS ▪ Necrosis bien delineada en VHS ▪ Se pueden observar inclusiones intranucleares en CMV, VHS y varicela ▪ Hiperplasia monocitoide asociada de células B observada en la linfadenitis por CMV

Tabla 2. Continuación

Patrones Supurativos y Granulomatosos	Supurativa	Linfadenitis bacteriana (Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus, Yersinia, Francisella tularensis, Brucella). Linfadenitis mesentérica Linfadenitis por VHS Enfermedad de Kawasaki	<ul style="list-style-type: none"> También se pueden observar granulomas mal formados en infecciones bacterianas. En la enfermedad de Kawasaki se observan focos necróticos debajo de la cápsula.
	Granulomas necrosantes Los granulomas pueden ser de tipo epitelioides, pueden mostrar necrosis caseosa o pueden ser supurativos.	Enfermedad por Arañazo de Gato Micobacterias tuberculosas y no tuberculosas Infecciones fúngicas Enfermedad granulomatosa crónica	<ul style="list-style-type: none"> Necrosis acelular (caseificante) con numerosas células gigantes observada en infecciones micobacterianas y fúngicas Histiocitos en empalizada de CSD con microabscesos neutrófilos Linfoadenitis de Kikuchi-Fujimoto/LES, necrosis con restos nucleares y ausencia de neutrófilos; histiocitos en forma de C; grupos de inmunoblastos y células dendríticas plasmocitoides
	Granulomas no necrosantes	Sarcoidosis; infecciones; causa inespecífica.	
Patrón Sinusal	Histiocitosis Expansión de espacios sinusoidales con proliferación de histiocitos o linfocitos B monocitoides	Enfermedad de Rosai-Dorfman Linfocitosis histiocítica hemofagocítica Histiocitosis de Células de Langerhans Enfermedad de Whipple	
Patrón Mixto	Miscelánea	Linfadenopatía dermatopática Hiperplasia monocitoide de Células B Toxoplasmosis: Linfoadenitis de Kikuchi-Fujimoto/Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Kimura	<ul style="list-style-type: none"> Toxoplasmosis: Tríada: hiperplasia folicular, hiperplasia de células B monocitoides, histiocitos epitelioides que se extienden hacia los folículos linfoides Enfermedad de Kimura: Hiperplasia folicular y eosinófilos interfoliculares

Tomado y adaptado de: Faraz M, Rosado FGN. (2021). Reactive lymphadenopathies. *Clin Lab Med*; 41(3), 433–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2021.04.001>