



# Protocolo diagnóstico de la linfopenia

M.E. Sánchez-Valle y F. Hernández Navarro

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

## Introducción

Se habla de linfopenia cuando el número absoluto de linfocitos en sangre se encuentra por debajo del rango esperable para la edad. En general en adultos se habla de linfopenia cuando hay menos de  $1,0 \times 10^9/l$  linfocitos. Aproximadamente el 80% de los linfocitos en sangre del adulto son células T, de los cuales dos tercios son CD4 positivos (cooperadores/inductores), de modo que en la mayor parte de los casos hallados de linfopenia lo que existe es una disminución de este subgrupo. Los linfocitos T CD8 positivos (citotóxicos) representan alrededor del 30% de las células T periféricas.

Hay diversas causas adquiridas de linfopenia, y por mecanismos no del todo conocidos. Aparte de la linfopenia secundaria a tratamiento farmacológico, de la asociada a

diversas enfermedades crónicas (de naturaleza autoinmune o no inmune) y de la debida a la carencia de zinc o a la excesiva ingesta de etanol, puede existir linfocitopenia en diversas enfermedades infecciosas<sup>1</sup> como la tuberculosis o la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Entre las causas congénitas se encuentran diversas inmunodeficiencias.

La historia clínica es nuevamente fundamental para orientar la sospecha diagnóstica (analíticas previas, infecciones recurrentes, clínica infecciosa aguda, sospecha de linfoma, enolismo crónico, patologías ya diagnosticadas potencialmente responsables). En caso de afectación de otras series siempre habrá que descartar aplasia e infiltración de médula ósea.

## Pruebas complementarias para el diagnóstico (fig. 1)

### Estudio del hemograma

La confirmación analítica con hemograma con valoración de afectación de otras series y recuento porcentual de los diferentes tipos de leucocitos puede aportar datos (por su presencia o por su ausencia) que lleven a la sospecha diagnóstica, especialmente si disponemos de analíticas previas que permitan la comparación y valoración de etiología aguda o crónica.

### Frotis de sangre periférica

La morfología del frotis de sangre periférica permitirá en ocasiones dirigir la sospecha hacia una etiología infecciosa o un síndrome linfoproliferativo. La hematimetría y bioquímica sanguíneas permitirán en ocasiones sospechar etiología infecciosa o tumoral.

### Cuantificación de inmunoglobulinas

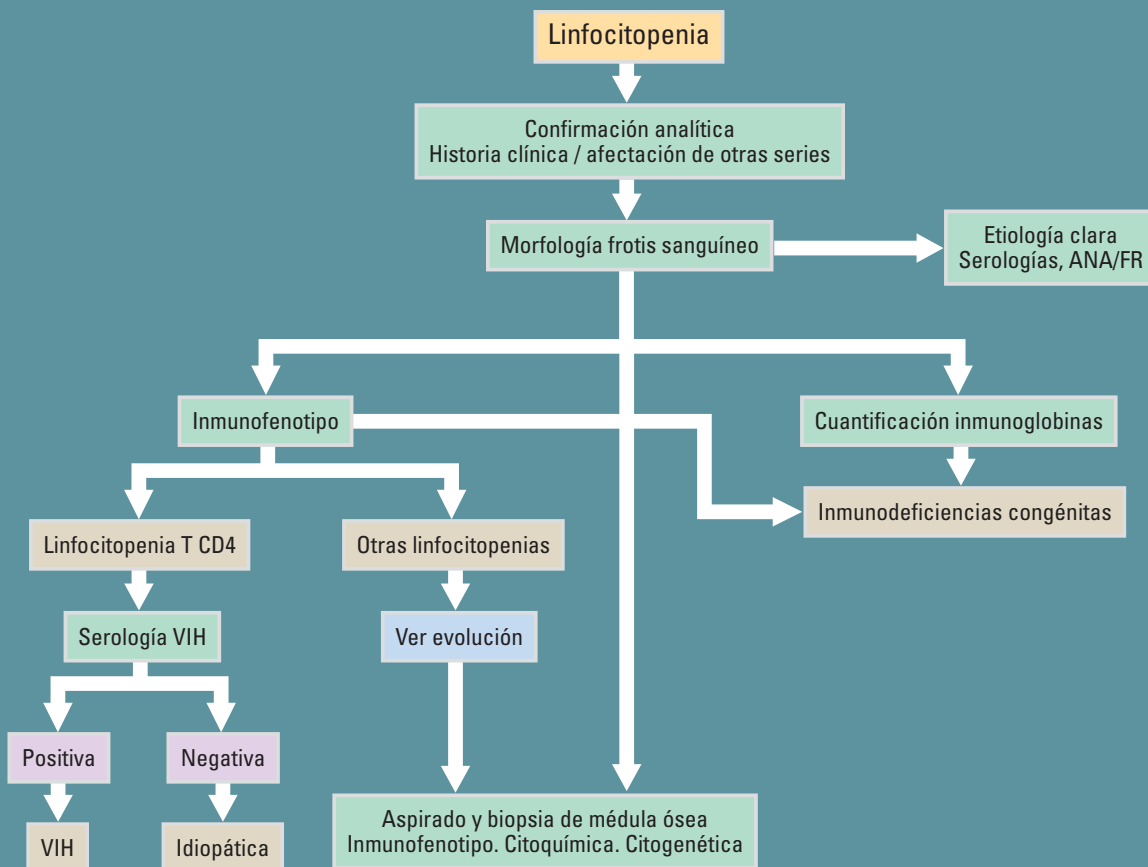
La cuantificación de inmunoglobulinas permitirá el diagnóstico de algunas inmunodeficiencias congénitas.

### Inmunofenotipo

La citometría de flujo con la caracterización del inmunofenotipo linfocitario ayuda a la detección de linfocitopenias específicas como es la de linfocitos T CD4+ en el caso de la infección por el VIH y la forma idiopática.

### Serologías

La determinación de serologías específicas permitirá el diagnóstico de infección por VIH, virus de la hepatitis B o C, o virus de Epstein-Barr.



PROTOSCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

**Fig. 1.** Algoritmo diagnóstico del paciente con linfopenia.

ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

### Autoanticuerpos

La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR) puede apoyar la sospecha de origen inmune.

### Estudio de médula ósea

En ocasiones, por ejemplo ante la sospecha de linfoma, es necesaria la realización de aspirado y/o biopsia de médula ósea, como parte del estudio de extensión.

## Linfocitopenias adquiridas (tabla 1)

### Infecciones

Aunque la linfopenia es un hallazgo frecuente en las infecciones agudas, principalmente en aquéllas con neutrofilia, la causa infecciosa más característica de linfopenia es producida por el VIH; si el paciente es VIH negativo, hay que considerar la linfocitopenia T CD4+ idiopática<sup>2</sup>.

### Tumores

Ante la sospecha de origen tumoral, siempre es conveniente pensar en un posible linfoma<sup>3</sup>.

## ENFERMEDADES DE LA SANGRE (II)

TABLA 1

**Causas de linfocitopenia****Congénitas**

Inmunodeficiencias congénitas: inmunodeficiencia combinada grave, ataxia-telangiectasia, otras

**Adquiridas**

Infecciones: VIH, hepatitis, gripe, tuberculosis, fiebre tifoidea, neumonía, sepsis, otras

Fármacos: glucocorticoides, globulina antilinfocítica, antineoplásicos

Linfocitopenia T CD4+ idiopática

Linfomas

Déficit nutricionales: enoismo, déficit de zinc

Enfermedades autoinmunes y otras enfermedades sistémicas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, vasculitis, síndrome de Behçet, linfangiectasia intestinal, fracaso renal, otras

Infiltración médula ósea

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Fármacos**

Pueden ocasionar destrucción linfocitaria o aplasia de médula ósea. Entre los fármacos responsables están los agentes anti-neoplásicos, la globulina antilinfocítica y los glucocorticoides<sup>4</sup>.

**Enfermedades autoinmunes y otros procesos patológicos crónicos**

La linfocitopenia puede ser debida en este caso a destrucción de linfocitos por mecanismo inmune o pérdida.

**Linfocitopenias congénitas (tabla 1)****Inmunodeficiencias**

De especial relevancia es la inmunodeficiencia combinada grave, que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por importante deficiencia de linfocitos B y T.

**Bibliografía**

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Stock W, Hoffman R. White blood cells 1: non-malignant disorders. *Lancet* 2000; 355: 1351-7.
2. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 373-9.
3. ● Jarque I, Sanz MA. Linfopenia. En: Sanz Alonso MA, Carreras i Pons E, editors. *Manual Práctico de Hematología Clínica*. 1ª ed. Collbató: Editorial Antares, 2002; p. 191-3.
4. ●● Kipps TJ. Lymphocytosis and lymphocytopenia. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6th ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill, 2001; p. 969-76.