



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“ETIOLOGÍAS MÁS FRECUENTES EN EL ABORDAJE DE ADENOMEGALIAS
LOCALIZADAS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. ARTURO JAVIER CAVAZOS CASTRO

TUTOR:

DR. ARMANDO REYES CADENA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ETIOLOGÍAS MÁS FRECUENTES EN EL ABORDAJE DE ADENOMEGALIAS
LOCALIZADAS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. ARMANDO REYES CADENA
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO GALINDO
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN
ASESORES METODOLOGICOS

INDICE

1. Antecedentes	4
2. Planteamiento del problema	20
3. Justificación	21
4. Objetivos	21
5. Material y método	22
6. Resultados	25
7. Discusión	33
8. Conclusión	35
9. Bibliografía	36

ANTECEDENTES

HISTORIA

Desde sus primeras descripciones en el siglo XVII, el sistema linfático ha recibido cada vez más importancia al tener varias funciones vitales, incluyendo la regulación de la presión de los tejidos, vigilancia inmunológica y absorción de contenido graso a través del intestino. Sin embargo, la investigación de este tejido recibió un gran empuje al ver que este sistema se correlaciona con muchas enfermedades como lo son el linfedema, metástasis, neoplasias o procesos infecciosos.

El sistema linfático se encuentra en la totalidad del organismo humano y está conformado en dos grandes partes. El timo y la médula ósea se consideran órganos linfoides primarios ya que son los sitios de formación de linfocitos T y B. Mientras que los ganglios linfáticos, bazo, tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), amígdalas, apéndice y placas de Peyer se consideran órganos linfáticos secundarios. El cerebro y el corazón son los únicos órganos que carecen de sistema linfático. La linfa se mueve a través de todo el sistema a través del ordeñamiento por parte del músculo esquelético (14).

Las adenomegalias son una patología muy frecuente en la población pediátrica, siendo estas en su mayoría de etiología benigna. Suelen ser hallazgos casuales de patologías sencillas como una infección de vías respiratorias, hasta procesos de severidad, como lo son las neoplasias hematológicas o metástasis de tumores sólidos. Todo ese espectro de posibilidades diagnósticas plantea dudas sobre el abordaje y tratamiento (1).

Las adenomegalias no son una enfermedad propia, sino una manifestación clínica más de las diferentes patologías que cursan con ellas. Por lo que la localización, la historia clínica y las características a la exploración permiten ayudar al diagnóstico etiológico. (1)(12)

La linfadenopatía es una alteración en el crecimiento o las características de los ganglios linfáticos, los cuales forman parte del sistema linfático. No existen criterios definidos en

cuanto al tamaño de las adenomegalias, sin embargo, se considera así a todo ganglio de tamaño menor a 1 cm en cualquier localización, excepto en región supraclavicular. En los ganglios cervicales se considera normal hasta 1.5 cm. (1)(12)

Se define como adenopatías generalizadas cuando están afectadas 2 o más regiones ganglionares no contiguas y suele relacionarse con infección o enfermedad sistémica asociando normalmente otros hallazgos clínicos. (2)

Las causas de estas modificaciones pueden ser de etiología infecciosa, inflamatoria o inclusive de procesos malignos. La mayoría de los niños tienen ganglios linfáticos palpables en múltiples sitios. Lo importante es saber distinguir cuales de estos ganglios tienen características normales y cuales ameritan un abordaje y vigilancia más estrecha para descartar patologías. (4)

EPIDEMIOLOGÍA

Los niños de manera frecuente presentan ganglios linfáticos palpables ya que su sistema inmune se activa por diversos antígenos ambientales. La prevalencia de la linfadenopatía varía de acuerdo al sitio y a la edad.

En un estudio de Glasgow, Escocia del 2015, 548 niños se examinaron pacientes de 12 meses de edad donde se refiere el porcentaje que cursaron con adenopatías: (6)

- 27% en pacientes 1-6 meses de edad
- 55% en pacientes 6-12 meses de edad.

Mientras que en un estudio en Philadelphia, USA de 1983, se valoraron 223 niños quienes acudieron a consulta rutinaria por linfadenopatía palpable se encontró una prevalencia reportada como:

- 62% de 1-6 meses de edad
- 52% 7-23 meses de edad
- 41% 2-5 años de edad

En los centros de referencia donde se realizan biopsias de ganglio la prevalencia de malignidad en los ganglios varía desde un 13 al 27%.

En un estudio de 239 pacientes que ameritaron biopsia de ganglio se obtuvieron los siguientes resultados:

- 52% hiperplasia reactiva de causa indeterminada
- 32% enfermedad granulomatosa
-13% neoplasias
-3% infecciones bacterianas

FISIOPATOLOGÍA

La aparición de adenopatías son precipitadas por factores fisiológicos. En caso de los niños, la ausencia de inmunidad natural favorece a la penetración de los gérmenes a través de los diversos epitelios, llegando hasta el sistema linfático, donde se provoca una estimulación del sistema linfocitario, favoreciendo un proceso inflamatorio. (1)

La inflamación ocurre como una respuesta a una lesión de un tejido o infección del mismo. El rol del sistema linfático permite drenar el edema asociado a la inflamación, así como a la eliminación de las células inmunes, citocinas inflamatorias del tejido lesionado, siendo crucial para mantener una adecuada respuesta inmunológica sirviendo como rutas de salida para células presentadoras de antígeno. (14)

La inmadurez inmunológica en los pacientes pediátricos condiciona a la mayor frecuencia de infecciones y aparición de adenopatías. Con el paso del tiempo y posterior madurez del sistema linfático, el sistema inmune innato impide la entrada de infecciones.

El sistema linfático es una ruta de tráfico de múltiples células a través de todo el cuerpo y este es utilizado por múltiples células, incluidas las células malignas. La metástasis a un ganglio regional representa el primer paso de la diseminación tumoral en múltiples cánceres y es un importante indicador pronóstico sobre la progresión de la enfermedad. En el caso de los niños, las leucemias y los linfomas son dos de las neoplasias más

importantes, representadas en una gran cantidad de ocasiones como adenomegalias.
(5) (13)

ETIOLOGÍA

Las posibles etiologías en las cuales podemos clasificar las adenopatías son
(1)(18)(22):

- Inflamatoria
- Hiperplasia reactiva
- Linfoproliferativo
- Tumoral metastásico
- Reticulohistiocitario tumoral
- Reticulohistiocitario de depósito

Inflamatoria: Inflamación ganglionar causada por drenaje linfático de un territorio cercano con un proceso inflamatorio, normalmente de causa infecciosa.

-Bacteriana: Típicamente unilateral, comúnmente región submandibular o cervical superior. Datos como inflamación local, dolor, hipersensibilidad, cambios en la coloración de la piel.

Hiperplasia reactiva: Incremento fisiológico del número de células ganglionares no asociado a proceso tumoral o infeccioso, secundario a activación por múltiples antígenos, ya sean infecciosos o inmunológicos. Esta reacción favorece a linfadenopatía generalizada. Algunos ejemplos son las enfermedades virales, tuberculosis, enfermedad del suero, Kawasaki.

-Viral: Involucro usualmente bilateral, con ganglios pequeños, suaves, no rígidos, móviles, sin cambios en la coloración de la piel.

Linfoproliferativo: Adenomegalias causadas por procesos neoplásicos del tejido linfoide como pueden ser Linfoma Hodgkin, Linfoma no Hodgkin y leucemias. En el caso de los

linfomas son neoplasias del propio tejido linforreticular, mientras que las leucemias son causadas por infiltración medular con expresión en sangre periférica a través de afección ganglionar.

Tejido tumoral metastásico: Las metástasis secundarias a tumoraciones sólidas suelen aparecer en los ganglios correspondientes a la localización de la tumoración principal. En caso de ser una enfermedad de elevada progresión, estas metástasis pueden encontrarse en lugares alejados anatómicamente del tumor primario.

Reticulohistiocitario tumoral: Proliferación reticuloendotelial presente en síndromes histiocitarios como Histiocitosis de células de Langerhans, síndromes hemofagocíticos.

Reticulohistiocitario de depósito: Depósitos en el sistema linfático de múltiples etiologías como cerebrósidos en la enfermedad de Gaucher, esfingomielina en Nieman-Pick

Grupo Linfático	Causas
Occipital	Infecciones de cuero cabelludo, picaduras o mordeduras de insecto, seborrea, roséola, leucemia
Auricular posterior	Rubéola
Auricular anterior	Infecciones de ojo o conjuntivas
Submentoniano	Infecciones de cavidad oral
Submaxilar	Infecciones de la cavidad oral, caries
Cervical Anterior	Infección vías aéreas superiores virales, faringoamigdalitis, infecciones de cabeza y cuello, tuberculosis, Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, Tularemia

Cervical Posterior	Toxoplasmosis, Virus Epstein Barr, rubéola
Supraclavicular	Malignidad
Axilar	Enfermedad de arañazo de gato, infecciones piógenas, brucelosis,
EpitrocLEAR	Infección viral, sarcoidosis, infección de manos
Inguinal	Herpes genital, sífilis, infección por gonococo, linfoma
Poplíteo	Infección local

De acuerdo a la edad las causas se pueden dividir de la siguiente manera:

Lactante	Infancia	Adolescencia
Sífilis	Infección viral	Infección viral
toxoplasmosis	Virus Epstein Barr	Virus Epstein Barr
	Citomegalovirus	Citomegalovirus
	VIH	VIH
	Toxoplasmosis	Sífilis
	Infección bacteriana	Toxoplasmosis
	Leucemia	Lupus eritematosos sistémico
	Tuberculosis	Leucemias
	Sarcoidosis	Enfermedad linfoproliferativa
		Tuberculosis

De acuerdo a la anatomía, es importante especificar la localización de los ganglios ya que estos pueden presentar un proceso patológico en relación a su área anatómica. Podemos dividir y clasificar a los ganglios de la siguiente manera (1):

1. Ganglios occipitales: recogen el drenaje linfático de la zona superior y posterior del cuero cabelludo. Son palpables hasta en un 5% de los niños.
2. Ganglios preauriculares: recogen el drenaje linfático de la porción lateral de los ojos, conjuntivas y piel frontotemporal. No son palpables normalmente.
3. Ganglios submaxilares: recogen el drenaje linfático de la mucosa labial, cavidad bucal y epitelio facial.
4. Ganglios cervicales: es la región más frecuentemente detectada en niños. Contiene aproximadamente 300 ganglios linfáticos dispuestos en múltiples grupos
 - Grupo cervical superior profundo: Angulo mandibular, anillo Waldeyer, lengua.
 - Grupo cervical superficial medio: Esternocleidomastoideo, oído medio y externo, parótida
 - Grupo cervical superficial posterior: Triángulo occipital, piel retroauricular y parietal inferior.
 - Grupo cervical superficial y profundo: Superficial: deltoides, espalda, tórax superior y anterior. Profundo: supraclaviculares y escalenos.
5. Ganglios mediastínicos: recogen la linfa del epitelio bronquial y parénquima pulmonar.
6. Ganglios axilares: recogen el drenaje linfático de las extremidades superiores, pared torácica, zona lateral y superior del abdomen y glándula mamaria.
7. Ganglios epitrocleares: recogen el drenaje linfático de la región ulnar del antebrazo y de la mano.
8. Ganglios inguinales: recogen la linfa del escroto, pene, vulva, mucosa vaginal, piel de la mitad inferior del abdomen, región perineal, zona glútea, porción inferior del canal anal y extremidades inferiores.
9. Ganglios iliacos, pélvicos y abdominales: en ellos drena la linfa de las estructuras profundas de las extremidades inferiores y de los órganos pélvicos y abdominales.

10. Ganglios poplíteos: drena la linfa de la articulación de la rodilla y la región lateral e inferior de la pierna y del pie

Existen algunas consideraciones que nos ayudan al diagnóstico de las linfadenopatías, la edad del paciente, localización de la linfadenopatía, tiempo de presentación, tamaño, evolución y sintomatología asociada.

La evaluación de un paciente pediátrico con linfadenopatía es un escenario clínico común para el pediatra. La mayoría de las etiologías de estos casos resultan de un proceso benigno, autolimitado y sin secuelas. Sin embargo, estas manifestaciones pueden ser causadas por un proceso maligno o enfermedad sistémica grave, por lo que es crítico conocer las características que nos ayudan a diferenciar para conocer el diagnóstico y dirigir el abordaje de una manera pronta e integral.

Los médicos tienen que basarse en una historia clínica completa y exploración física para seleccionar de la vasta mayoría de pacientes con condiciones autolimitadas, aquellos que requieran de un abordaje más complejo incluyendo estudios de laboratorio, imagen e incluso biopsia por presentar un riesgo de padecer enfermedades severas. De igual manera, se debe evitar un abordaje extensivo e invasivo cuando sea innecesario.

En el manejo de linfadenopatías en el paciente pediátrico ha existido mucho dilema tanto en el abordaje como en el tratamiento. En la actualidad hay algunos consensos en la literatura pediátrica internacional para el abordaje y tratamiento de adenomegalias, con algunas publicaciones de algoritmos, con mínimas discrepancias entre ellos. (4)

El uso de antibióticos, la toma de muestras de laboratorios, el uso de ultrasonido, radiografías y biopsias son muchos de los estudios complementarios que continúan en discusión. (4)

HISTORIA CLÍNICA

Se debe realizar un interrogatorio extenso y dirigido a las diversas circunstancias como la situación geográfica, edad del paciente, lesiones acompañantes, exposición a mascotas, insectos o personas con alguna enfermedad, viajes, duración de enfermedad, exposición a fármacos, alimentos ingeridos. Dentro de este abordaje se deben tener en cuenta los siguientes factores:

1. La edad del niño

2. Tiempo de evolución, lateralidad y localización

3. Síntomas asociados:

– Generales:

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Pérdida de peso
- Astenia
- Artralgias
- Odinofagia
- Rinorrea
- Enantema
- Exantema
- Aftas

4. Contactos infecciosos recientes (infección viral, mononucleosis, faringoamigdalitis por *S. pyogenes*, tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual, etc.).

5. Contacto con animales:

– Gatos jóvenes (a veces perros): enfermedad por arañazo de gato y toxoplasmosis.

– Cabra, ovejas: brucelosis.

– Conejos, picaduras de garrapata: tularemia.

6. Ingesta de leche no pasteurizada (*Brucella*, *Mycobacterium bovis*) o carne no cocinada

(*Toxoplasma*, tularemia).

7. Vacunaciones (rubéola, sarampión, parotiditis, varicela, BCG).
8. Fármacos: enfermedad del suero (fiebre, artralgias, adenopatías generalizadas, dolorosas, exantema y prurito) por fenitoína (también sin enfermedad del suero), carbamazepina, cefalosporinas, etc.
9. Viajes (Tuberculosis, Leishmania, tularemia, filariasis, fiebre tifoidea, coccidiomicosis, histoplasmosis).
10. Antecedentes personales:
 - Infecciones recurrentes, abscesos y adenitis supurativa sugiere enfermedad granulomatosa crónica u otros defectos de fagocitos.
 - Enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil).
 - Asma: enfermedad de Churg-Strauss.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física es un elemento básico y debe ser completa, incluyendo la localización, lateralidad, evolución, tamaño, cambios en la piel, características a la palpación, relación con tejidos adyacentes, dolor, sintomatología sistémica.(20)

En la exploración física deben valorarse:

1. Aspectos generales: estado nutricional, desarrollo psicomotor y grado de afectación general que pueden orientar hacia la gravedad o cronicidad del proceso como la tuberculosis, procesos malignos o inmunodeficiencias.
2. Exploración de la cavidad bucal: buscar caries, enfermedad periodontal, aftas.
3. Presencia o no de conjuntivitis (Kawasaki, infección viral).
4. Examinar la piel (exantema generalizado sugiere infección viral; buscar lesiones localizadas: heridas, picaduras).
5. Palpación sistemática de todas las cadenas ganglionares, hígado y bazo, y preguntarse:
 - ¿están los ganglios aumentados de tamaño? ¿Son localizados o generalizados?

Describir todas las cadenas ganglionares (localización, tamaño, consistencia, libres o adheridas, signos inflamatorios locales y dolor)

Tamaño

Los ganglios se consideran anormales si tienen un diámetro mayor de 1 centímetro siendo axilar o cervical, localización supraclavicular independientemente y 5 mm en la región preauricular.

Duración

La linfadenopatía se puede clasificar como aguda (1-2 semanas) subaguda (2-6 semanas) y crónica (mayor a 6 semanas).

Localización

Se ha encontrado una relación entre la presencia de adenomegalias supraclavicular con procesos más graves.

Características a la palpación

Al revisar un ganglio, este se debe palpar para conocer las características del mismo, siendo suave, duro, caliente, firme, flotante, homogéneo, heterogéneo)

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

De acuerdo al interrogatorio y exploración física se valorará la toma de estudios complementarios para confirmar un diagnóstico. De igual manera pueden utilizarse como valorar respuesta al tratamiento o su evolución.

Biometría hemática: Algunos datos como leucocitosis, leucopenia, desviación a la izquierda, neutrofilia favorecen a sospechar de un proceso infeccioso de etiología bacteriana. Mientras que una linfocitosis nos hace pensar en una infección viral. Las citopenias o presencia de blastos en sangre periférica son un dato de alarma, ya que puede tratarse de un proceso linfoproliferativo.

- Velocidad de sedimentación globular (VSG):
- PPD, si hay sospecha clínica.
- Serologías para citomegalovirus, virus epstein Barr, Toxoplasma y según sospecha clínica, ampliar el estudio al VIH, lúes, Brucella, tularemia, B. henselae y, si se han realizado viajes a América, histoplasmosis y coccidioidomicosis.

El USG Doppler permite obtener información sobre el número, tamaño, vascularidad y calcificaciones ganglionares.

USG

La presencia de adenomegalias heterogéneas, con bordes mal definidos, hipoecoicas al centro, con capa externa delgada en el ultrasonido sugieren la presencia de linfomas. Mientras que la presencia de adenomegalias bien delimitadas y redondas se encuentran hasta en un 80% en las etiologías benignas. El uso de USG con biopsia con aspiración de aguja fina permite distinguir las múltiples etiologías. (6)(7)(16)(17)

Radiografía de Tórax: Como estudio de extensión en sospecha de masa mediastinal o proceso maligno.

Radiografía de Abdomen: Sospecha de hepatomegalia o esplenomegalia.

PAAF:

Análisis microbiológico e histológico.

Microbiológico: Tinción Gram, ácido alcohol resistencia, cultivos aerobios, anaerobios, micobacterias y hongos, PCR.

Histológico: Prueba de ganglio en fresco, inmunofenotipo, citogenética, estudios moleculares.

AMO: Sospecha de leucemia o linfoma.

CAUSAS

La linfadenopatía benigna suele ser secundaria a una infección de vías aéreas superiores, faringitis, amigdalitis u otitis media aguda. El involucro ganglionar suele ser bilateral, de menor tamaño, blandas a la palpación, móviles y sin cambios en la piel circundante.(18)(19)

Se debe sospechar de malignidad si los ganglios crecen de manera acelerada, dura a la palpación y fija a planos profundos. Un ganglio cervical mayor a 2 cm de diámetro debe considerarse potencialmente maligno y el riesgo incrementa incluso más cuando este mide más de 3 cm. Independientemente al tamaño, la edad mayor a 8 años, linfadenopatía generalizada, localización supraclavicular o cervical baja se asocian a un riesgo elevado de malignidad. (4)(5)

De acuerdo a las guías internacionales por el NICE, la referencia urgente a un profesional se sugiere cuando una o más de las siguientes características estén presentes, particularmente si no existe evidencia de infección local: A) Ganglios que a la palpación son duros o firmes; B) ganglios mayores a 2 cm de diámetro o que tienen crecimiento progresivo; c) sintomatología sistémica (fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso); d)Involucro de ganglios axilares o supraclaviculares. e) Presencia de hepatomegalia o esplenomegalia; f) ganglios presentes más de semanas. Todos estos requieren de una referencia inmediata para su abordaje integral y oportuno. (3)(4)

BIOPSIA

La biopsia excisional o con aspiración con aguja fina es el estándar de oro para conocer la etiología de las adenopatías. Sin embargo, debido a su invasividad y morbilidad (cicatriz, sangrado, infección, lesión nerviosa), solo se realiza en los casos con alta sospecha y riesgo de patología maligna. (6)(19)(21)

La biopsia por aspiración de aguja fina de evolución aguda es más útil y hasta en 90% de los casos logra identificarse el microorganismo causal. El aspirado debe inocularse

directamente en medios de cultivo para bacterias aerobias y anaerobias, hongos y micobacterias. Realizar tinción de Gram y estudio con ácido-alcohol. (6)(15)

Este estudio invasivo tiene una especificidad entre el 92-100%, sin embargo, cuenta con una sensibilidad variada entre el 70-95%. Esta gran diferencia en múltiples estudios hace pensar que una de las variables más importantes es la habilidad y experiencia del patólogo que describe la muestra obtenida. A pesar de esto, desde los últimos 20 años partir de los últimos años, la biopsia por aspiración de aguja fina ha desplazado a la biopsia abierta para el estudio histológico. (8)(15)(21)

Se debe considerar biopsia de ganglio linfático en las siguientes situaciones: (6)

- Tamaño mayor de 2 cm.
- Incremento del mismo de manera rápida en un lapso de 2 semanas.
- Localización supraclavicular.
- Consistencia dura, pétreo
- Sintomatología sistémica (fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia).
- Asociación con: radiografía de tórax anormal sugestiva de linfoma.

La biopsia abierta se considera en los casos en que se sospeche un proceso neoplásico o que la biopsia por aspiración con aguja fina no proporcione información suficiente (6)(19)

Tabla 1 Causas más comunes de linfadenopatía de acuerdo a la evolución temporal

LINFADENOPATIA AGUDA	LINFADENOPATIA SUBAGUDA
Bacterianas	Bacteriana
<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Mycobacterium no tuberculosa</i>

<i>Bacterias anaeróbicas</i>	<i>Bartonella henselae</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Brucella spp.</i>
Virus	<i>Leishmania spp.</i>
Citomegalovirus	<i>Listeria Monocytogenes</i>
Virus Epstein Barr	Virus
Adenovirus	VIH
Virus herpes 1,2,6,7	Citomegalovirus
Influenza, parainfluenza	Virus Epstein Barr
Rubeola Varicela	Linfomas y leucemias
Rhinovirus	Sarcoidosis

Tabla 2. Causas infecciosas más comunes de linfadenopatía cervical de acuerdo a la edad del paciente.

Edad	Etiología
1 mes	Staphylococcus Aureus
	Estreptococo del grupo beta
2-12 meses	Staphylococcus Aureus
	Estreptococo del grupo beta
	T. Gondii
	Citomegalovirus

	Virus Epstein Barr
1-5 años	Infecciones tracto respiratorio
	Estreptococo del grupo beta
	Staphylococcus Aureus
	Micobacterias no tuberculosas
	T. Gondii
	Citomegalovirus
6-14 años	Infecciones tracto respiratorio
	Bartonella Henselae
	Mycobacterium tuberculosis
	Bacterias anaerobias
	Virus Epstein Barr

Tabla 3. Causas de adenomegalias no infecciosas e infecciosas

Causas Infecciosas	Causas no Infecciosas
<p>Virales</p> <p>Adenovirus, virus sincicial respiratorio, Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Herpesvirus, Coxsackievirus, VIH, Sarampión, Rubéola, Varicela, Citomegalovirus, Virus Epstein Barr</p>	<p>Neoplasias</p> <p>Leucemia linfoblástica, leucemia mielocítica, histiocitosis, Linfoma Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, Sarcomas</p>

<p>Bacterias</p> <p>S. Pyogenes, S. aureus, anaerobios, infecciones de cabeza y cuello, infecciones respiratorias, endocarditis bacteriana, sífilis, brucelosis, tularemia, leptospirosis, antrax, mycobacterium tuberculosis, micobacterias atípicas.</p>	<p>Enfermedades</p> <p>Autoinmunes</p> <p>Artritis Reumatoide sistémica, Lupus Eritematoso sistémico, Poliarteritis nodosa</p>
<p>Hongos</p> <p>Histoplasmosis</p>	<p>Reacciones</p> <p>hipersensibilidad</p> <p>Enfermedad del suero, reacción a medicamentos, reacción postvacunal</p>
<p>Parasitarias</p> <p>Toxoplasmosis</p>	<p>Otras</p> <p>Enfermedad de Kawasaki, Enfermedad de Kikuchi, Enfermedad de Kimura, Sarcoidosis.</p>

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, las adenomegalias son una de las principales causas de atención en los pacientes pediátricos. Existen una amplia variedad de patologías que ocasionan esta sintomatología, ameritando un abordaje minucioso de acuerdo a la clínica del paciente. La etiología de esta enfermedad puede variar desde un proceso infeccioso, hasta una tumoración maligna, por lo que es de gran importancia conocer las principales etiologías que causan adenomegalia en la edad pediátrica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuáles son las etiologías más frecuentes de las adenomegalias localizadas en pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría, México.

JUSTIFICACIÓN

Las adenomegalias son una patología muy frecuente en la población pediátrica, generando gran preocupación para los padres del paciente. Existen múltiples causas que provocan adenomegalias en los pacientes pediátricos, siendo la mayoría de causa benigna. Debido a la gran prevalencia de esta enfermedad, es necesario conocer las principales etiologías para normar un abordaje y conducta adecuada. Lo cual permitirá diagnosticar tempranamente las causas malignas.

OBJETIVOS

General

Conocer cuáles son las patologías más comunes en los pacientes pediátricos en el abordaje de adenomegalias.

Específicos

- Describir las características clínicas de las adenomegalias que nos ayudan a sospechar de una patología maligna.
- Conocer el porcentaje de la población pediátrica que ameritaría estudios invasivos.
- Realizar comparaciones entre las adenomegalias con patología específica y las causadas por hiperplasia reactiva.
- Tiempo entre el inicio de las adenomegalias localizadas y el diagnóstico etiológico.

- **METODOLOGÍA**

Tipo y diseño experimental

Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Universo de Estudio

Se realizó una muestra a conveniencia no aleatoria de los pacientes pediátricos de 0 a 18 años que acudieron como motivo de consulta por la presencia adenomegalias localizadas del año 2013 a 2017 a la consulta externa de pediatría del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión

- Todo paciente pediátrico de 0 a 18 años que haya acudido a consulta externa de pediatría como primera valoración.
- Paciente previamente sano.
- Motivo de consulta: Adenomegalias localizadas.
- Población que radique en la República Mexicana.

Criterios de exclusión

- Pacientes con alguna patología ya conocida

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición
Edad	Es el tiempo de vida a partir del nacimiento hasta la fecha actual. Esta variable es importante ya que	Intervalo	Años

	las probables etiologías de las adenomegalias dependen de la edad de presentación		
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres dadas por los genitales externos del paciente. Permite conocer la frecuencia en el género.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino
Localización	Lugar en él se localiza a alguien o algo. Esta variable tiene gran importancia ya que las patologías con mayor morbimortalidad se encuentran en determinada localización.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ganglios occipitales. 2. Ganglios preauriculares. 3. Ganglios submaxilares. 4. Ganglios cervicales. 5. Ganglios mediastínicos. 6. Ganglios axilares. 7. Ganglios epitrocleares. 8. Ganglios inguinales. 9. Ganglios iliacos, pélvicos y abdominales. 10. Ganglios poplíteos.

Tamaño	Conjunto de las dimensiones físicas de una cosa material, por las cuales tiene mayor o menor volumen. De acuerdo al tamaño de la adenomegalia, se puede sospechar de malignidad.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pequeño 0.1 mm a 1.5 cm 2. Grande Mayor a 1.5 cm
Duración	Tiempo que transcurre entre el principio y el fin de algo. Dependiendo de su duración, nos orienta a su etiología.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aguda: 0-2 semanas 2. Subaguda 2-6 semanas 3. Crónica: Mayor a 6 semanas
Consistencia	Es una cualidad o propiedad de las cosas que las hace resistentes, sólidas, espesas, confiables, certeras y/o perdurables. La consistencia de las adenomegalias, principalmente al estar indurada o pétreas nos orienta a patología maligna	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Renitente 2. Blanda 3. Indurada 4. Pétreas
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de 38° a nivel rectal o 38.3 a nivel axilar. Este síntoma se asocia a procesos linfoproliferativos.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente

Hepatomegalia	Incremento patológico del tamaño del hígado. La presencia de este signo nos puede orientar a algo invasivo, sistémico y maligno	Nominal	1. Presente 2. Ausente
Esplenomegalia	Incremento patológico del tamaño del bazo. La presencia de este signo nos puede orientar a algo invasivo, sistémico y maligno.	Nominal	1. Presente 2. Ausente
Pérdida de peso	Disminución del peso y masa corporal total. Una pérdida de peso nos hace pensar que la patología subyacente sea maligna	Nominal	1. Presente 2. Ausente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con la obtención de las variables del interés para el estudio, se recabarán los resultados en una base de datos, la cual se exportará al programa estadístico SPSS v20 con el cual se llevará a cabo el análisis descriptivo de dichas variables. Estos resultados se presentarán en múltiples cuadros y gráficas.

RESULTADOS

Un total de 52 pacientes fueron valorados por primera vez entre el periodo del 01/01/2013 al 31/12/2017 en el Instituto Nacional de Pediatría por linfadenopatía localizada. Del total de pacientes no se logró completar el abordaje en 5 pacientes ya que perdieron seguimiento, por lo que fueron excluidos, quedando 47 pacientes para el estudio.

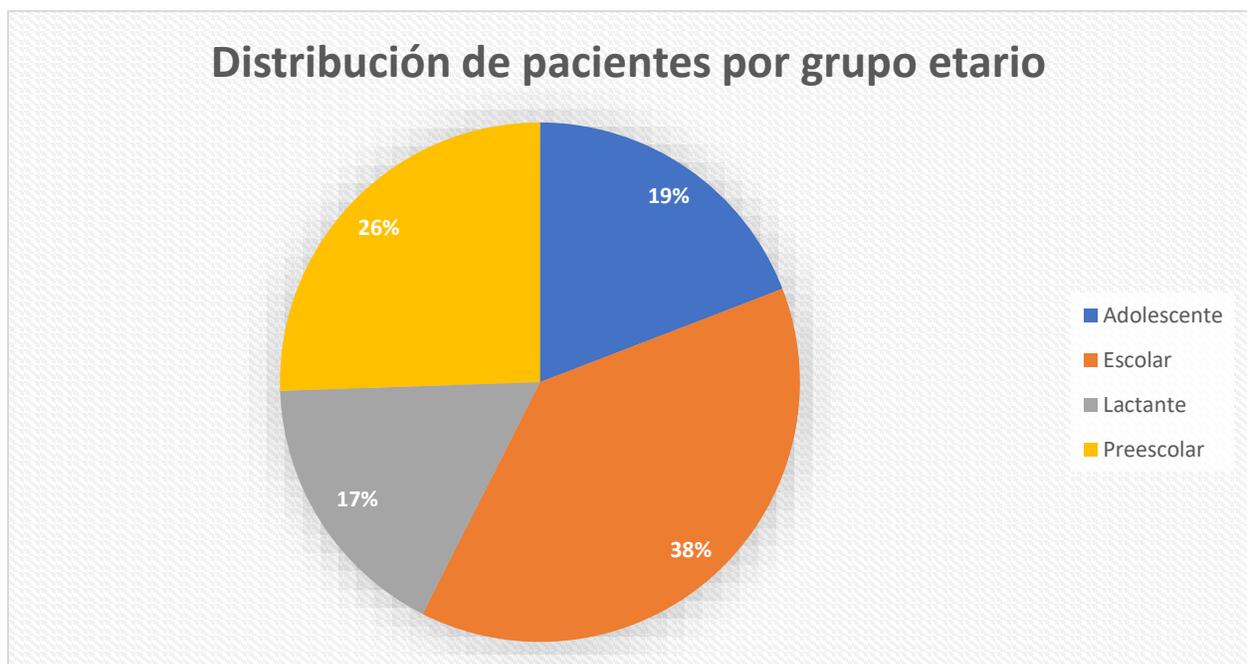
52 pacientes en abordaje por linfadenopatía localizada (01/01/2013-31/12/2017)

5 sin etiología por pérdida de seguimiento

47 pacientes totales estudiados

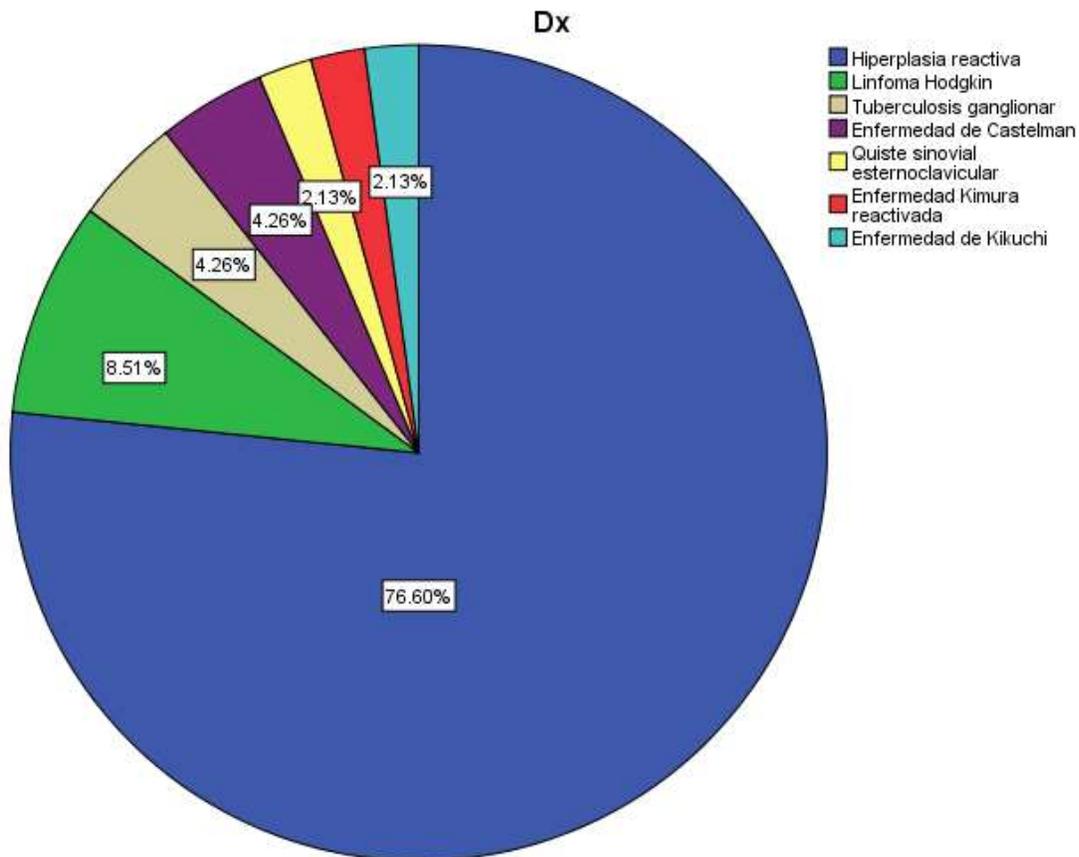
Del total de la muestra estudiada, 29 pacientes (61.7%) fueron del género masculino y 18 (38.3%) del género femenino. La edad media de los pacientes fue de 7 años, distribuidos por grupos etarios en la siguiente gráfica

Grafica 1. Distribución de pacientes por grupo etario



CAUSAS

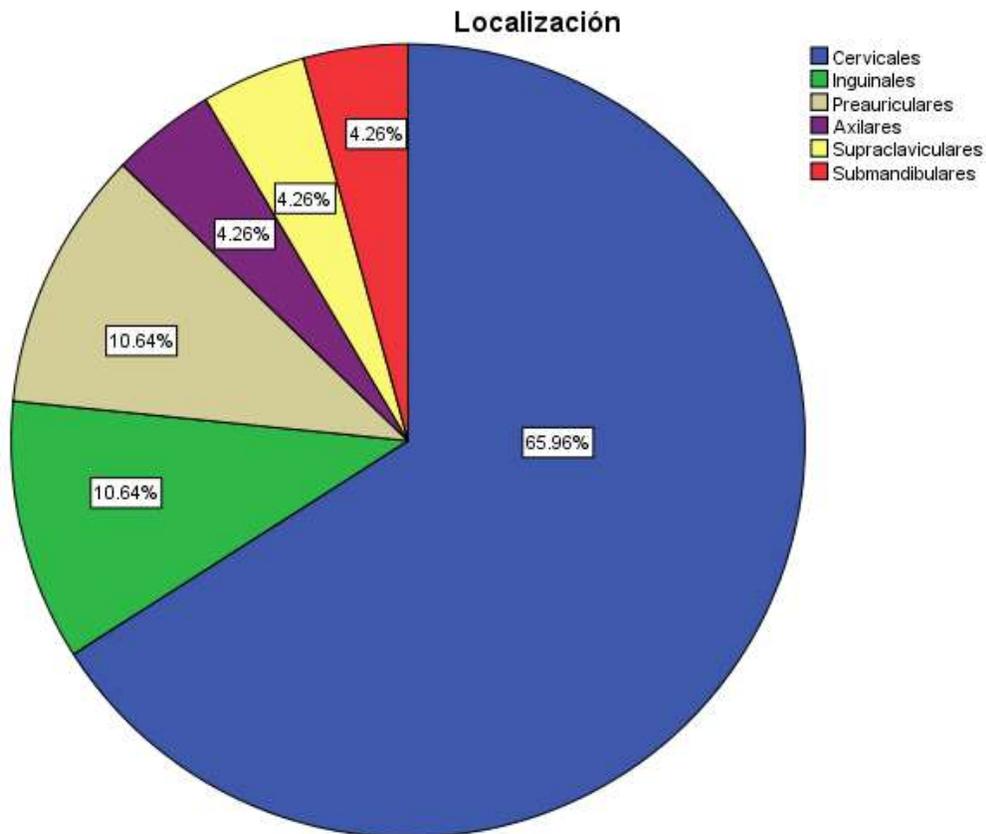
La etiología más frecuente de las linfadenopatía localizadas fue hiperplasia reactiva con 36 casos (76.6%), seguida del linfoma de Hodgkin con un total de 4 pacientes (8.5%), mientras que 2 pacientes (4.3%) presentaron tuberculosis ganglionar y enfermedad de Castleman respectivamente.



CARACTERÍSTICAS DE LAS LINFADENOPATIAS

En cuanto a la localización de las adenopatías se encontró que 31 (66%) pacientes presentaron adenopatías a nivel cervical, 5 (10.6%) pacientes en región preauricular e inguinal y solo 2 (4.3%) pacientes tuvieron adenopatías localizadas en región submandibular, axilar y supraclavicular.

Grafica 2. Localización de las adenomegalias.



Se reportaron 24 (51.1%) pacientes con ganglios entre 0.1-1.5 cm y 23 (48.9%) pacientes con ganglios mayores a 1.5 cm. Respecto al tiempo de evolución de las adenomegalias, el mismo número de pacientes (n=13/27.7%) presentó un cuadro agudo (0-2 semanas) que subagudo (2-6 semanas). La mayoría de pacientes (n=21/44.7%) se reportaron con adenopatías con un tiempo mayor a 6 semanas. En cuanto al dolor local, este se presentó en el 42.6% pacientes. Las adenomegalias se encontraron adheridas a planos profundos en el 12.8% de la población. La consistencia de los ganglios fue descrita como blanda en un 72%, renitente 17% y 11% indurada.

SIGNOS Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

En cuanto a la sintomatología sistémica destaca que ninguno de los 47 pacientes en el estudio presentó hepatomegalia ni esplenomegalia. La fiebre estuvo presente en tan solo

el 21.3% de la muestra. La pérdida de peso fue reportada en un 4.3% de la población, así como la diaforesis nocturna en un 6.3%.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Del total de la población estudiada, al 42.6% se le realizó un ultrasonido de las adenomegalias, mientras que un 53.2% ameritó la toma de biopsia para conocer el diagnóstico de manera certera.

Se dividieron las causas de la linfadenopatía como específicas e inespecíficas, clasificándose a 36 (76.6%) pacientes con diagnóstico inespecífico y 11 (23.4%) con una patología específica.

Características de las adenopatías en pacientes con diagnóstico específico e inespecífico						
Características y síntomas asociados	Específico		Inespecífico		Total	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
Sexo						
Masculino	5	(45.5)	24	(66)	29	(61.7)
Femenino	6	(54.5)	12	(33)	18	(38.3)
Localización						
Preauriculares	1	(9)	4	(11.1)	5	(10.6)
Submaxilares	-	-	2	(5.5)	2	(4.3)
Cervicales	8	(72.7)	23	(63.8)	31	(66)
Supraclaviculares	2	(18.1)	-	-	2	(4.3)
Axilares	-	-	2	(5.5)	2	(4.3)
Inguinales	-	-	5	(13.8)	5	(10.6)
Tamaño						
0.1-1-5cm	3	(27.2)	21	(58.3)	24	(51.1)
>1.5 cm	8	(72.7)	15	(41.6)	23	(48.9)

Dolor						
Presente	4	(36.3)	16	(44.4)	20	(42.6)
Ausente	7	(63.6)	20	(55.5)	27	(57.4)
Duración						
0-2 semanas	2	(18.1)	11	(30.5)	13	(27.7)
2-6 semanas	1	(9)	12	(33)	13	(27.7)
>6 semanas	8	(72.7)	13	(36.1)	21	(44.7)
Adherencia						
Presente	3	(27.2)	3	(8.3)	6	(12.8)
Ausente	8	(72.7)	33	(91.7)	41	(87.2)
Consistencia						
Renitente	2	(18.1)	6	(16.7)	8	(17)
Blanda	7	(63.6)	27	(75)	34	(72.3)
Indurada	2	(18.1)	3	(8.3)	5	(10.7)
Pétrea	-	-	-	-	-	-
Fiebre						
Presente	3	(27.2)	7	(19.5)	10	(21.3)
Ausente	8	(72.7)	29	(80.5)	37	(78.7)
Hepatomegalia						
Presente	-	-	-	-	-	-
Ausente	11	(100)	36	(100)	47	(100)
Esplenomegalia						
Presente	-	-	-	-	-	-
Ausente	11	(100)	36	(100)	47	(100)
Pérdida de peso						
Presente	-	-	2	(5.6)	2	(4.3)
Ausente	11	(100)	34	(94.4)	45	(95.7)
Diaforesis						
Presente	1	(9)	2	(5.6)	3	(6.4)
Ausente	10	(91)	34	(94.4)	44	(93.6)

USG						
Realizado	5	(45.5)	15	(41.6)	20	(42.6)
No realizado	6	(54.5)	21	(58.3)	27	(57.4)
Biopsia						
Realizada	11	(100)	14	(38.8)	25	(53.2)
No realizada	-	-	22	(61.2)	22	(44.7)

Características de las adenopatías en los pacientes que ameritaron toma de biopsia.

Características de las adenopatías en pacientes que ameritaron y no biopsia						
Características y síntomas asociados	Biopsia realizada		Biopsia no realizada		Total	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
Sexo						
Masculino	14	(56)	15	(68)	29	(61.7)
Femenino	11	(44)	7	(32)	18	(38.3)
Localización						
Preauriculares	1	(4)	5	(22)	5	(10.6)
Submaxilares	-	-	2	(9)	2	(4.3)
Cervicales	17	(68)	14	(63)	31	(66)
Supraclaviculares	2	(8)	-	-	2	(4.3)
Axilares	1	(4)	1	(4)	2	(4.3)
Inguinales	4	(16)	1	(4)	5	(10.6)
Tamaño						
0.1-1-5cm	10	(40)	14	(63)	24	(51.1)
>1.5 cm	15	(60)	8	(37)	23	(48.9)
Dolor						
Presente	11	(44)	9	(41)	20	(42.6)
Ausente	14	(56)	13	(59)	27	(57.4)

Duración						
0-2 semanas	7	(28)	6	(27)	13	(27.7)
2-6 semanas	4	(16)	9	(41)	13	(27.7)
>6 semanas	14	(56)	7	(32)	21	(44.7)
Adherencia						
Presente	5	(20)	1	(4)	6	(12.8)
Ausente	20	(80)	21	(96)	41	(87.2)
Consistencia						
Renitente	6	(24)	2	(9)	8	(17)
Blanda	15	(60)	19	(87)	34	(72.3)
Indurada	4	(16)	1	(4)	5	(10.7)
Pétrea	-	-	-	-	-	-
Fiebre						
Presente	6	(24)	4	(19)	10	(21.3)
Ausente	19	(76)	18	(81)	37	(78.7)
Hepatomegalia						
Presente	-	-	-	-	-	-
Ausente	25	(100)	22	(100)	47	(100)
Esplenomegalia						
Presente	-	-	-	-	-	-
Ausente	25	(100)	22	(100)	47	(100)
Pérdida de peso						
Presente	2	(8)	-	-	2	(4.3)
Ausente	23	(92)	22	(100)	45	(95.7)
Diaforesis						
Presente	3	(12)	-	-	3	(6.4)
Ausente	22	(88)	22	(100)	44	(93.6)
USG						
Realizado	15	(60)	5	(23)	20	(42.6)
No realizado	10	(40)	17	(77)	27	(57.4)

DISCUSIÓN:

El abordaje de un paciente pediátrico con linfadenopatías es un problema común para el especialista. La mayoría de las causas resultan ser de una etiología benigna y autolimitada, resolviendo sin dejar secuelas en un periodo corto de tiempo. Sin embargo, algunas veces pueden ser manifestaciones de enfermedades sistémicas o malignas por lo que se debe realizar un abordaje integral temprano para identificar la causa.

En la población estudiada se encontró que la mayoría de los pacientes eran escolares, lo que concuerda con el desarrollo del tejido ganglionar el cual llega a su pico máximo entre los 6 y 7 años. A diferencia de los estudios de Locke et al en los cuales se reportó una mayor prevalencia en los pacientes preescolares.

Al igual que en la mayoría de los estudios realizados sobre etiología de adenomegalias en pacientes pediátricos, en nuestra población el 76% fue causado por una etiología benigna, atribuida a una hiperplasia reactiva.

Considerando que la población estudiada fue de una institución de tercer nivel de atención, se esperaría que un mayor porcentaje de las adenomegalias fuera causado por enfermedades malignas como han reportado otros estudios con una prevalencia del 13 hasta 27%. En el caso de nuestra población con adenomegalias que ameritó realización de biopsia, se obtuvo que el 15% de los casos fue de etiología maligna, concordando con la prevalencia en los estudios de Locke et al y Celenk et al. De ahí la importancia de conocer las banderas rojas o datos sugestivos de procesos malignos en pacientes con adenomegalias. Se considera que un paciente con adenomegalias debe referirse de manera urgente con un especialista si este presenta ganglios duros o firmes a la palpación, mayores de 2 cm de diámetro o crecimiento progresivo, sintomatología sistémica, localización supraclavicular o axilar, duración mayor de 6 semanas.

De igual manera que se reporta en los estudios de Sagaseta et al y Gómez et al, la localización más común de las adenomegalias es en la región cervical, misma que se reportó en un 66% de nuestra muestra. Todas las adenomegalias supraclaviculares en nuestro estudio se asociaron con patologías malignas, lo cual es consistente con lo descrito por Locke et al y Celenk et al.

A pesar de que el tamaño de las adenomegalias es un factor de riesgo importante para malignidad, en nuestra población con adenomegalias mayores a 2 cm, el 65% representó a una causa benigna, siendo discordante con los reportes de Celenk et al donde sugieren que las adenomegalias de gran tamaño como riesgo de malignidad. Sin embargo, hay que considerar como dato de alarma para estudio a las adenomegalias mayores de 2 cm. El 100% de los pacientes con adenomegalias menores a 1 cm fueron de etiología benigna. Por lo cual se debe abordar las adenomegalias de manera individual con todas las características clínicas de las mismas.

La mayoría de los estudios reporta que la sintomatología sistémica (sudoración nocturna, pérdida de peso, hepatomegalia y esplenomegalia) es característica de enfermedades con comportamiento maligno. Sin embargo, ninguno de nuestros pacientes presentó síntomas sistémicos durante su evolución, incluyendo aquellos con etiologías malignas.

De los 26 pacientes que fueron sometidos a la realización de biopsia para su abordaje diagnóstico, en 11 (42%) se reportó alguna patología específica, siendo esta de malignidad en un 14% concordante con la literatura, así como el diagnóstico de hiperplasia reactiva que se confirmó en un 58%. Del total de la muestra, 23 (88%) presentaron alguna de las siguientes características clínicas por las cuales se decidió realizar el estudio invasivo: tamaño mayor a 2 cm, incremento progresivo de tamaño de la adenomegalia, localización supraclavicular, consistencia dura.

Con dichos datos podemos considerar que es de vital importancia contar con un algoritmo de abordaje estandarizado, basado en una anamnesis y exploración física detallada para poder posteriormente valorar la toma de estudios de laboratorio, imagen o inclusive la realización de una biopsia para descartar patologías malignas o severas en pacientes pediátricos con linfadenopatía.

CONCLUSIÓN

Se determinó la etiología de los pacientes en abordaje por adenomegalias siendo las principales causas la hiperplasia reactiva, Linfoma de Hodgkin y tuberculosis ganglionar. De igual manera se reconocieron las zonas corporales más comunes de aparición de ganglios encontrándose en región cervical, inguinales y preauriculares. De todos los pacientes con patologías malignas se identificaron las características clínicas que nos ayudan a sospechar de malignidad, lo que ayuda al pediatra a identificar y referir de manera pronta. Este estudio abre líneas de investigación para el abordaje de una manera integral del paciente con adenomegalias tanto con estudios de extensión como estudios invasivos en caso de requerirlos.

BIBLIOGRAFÍA

1. M. Sagaseta de Ilurdoz, J. Molina. Diagnóstico diferencial de las adenopatías en la infancia. *BOL. S VASCO-NAV PEDIATR* 2000; 34: 30-37
2. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation Of Peripheral Lymphadenopathy In Children. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2011;23(7):549–61.
3. Ling RE, Capsomidis A, Patel SR. Urgent suspected cancer referrals for childhood lymphadenopathy. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100(11):1098–9.
4. Chiappini E, Camaioni A, Benazzo M, Biondi A, Bottero S, Masi SD, et al. 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 Review of Anti-infective Therapy*. 2015Nov;13(12):1557–67.
5. Wang J, Pe G, Yana J, Zhanglin Z, et al. Unexplained cervical lymphadenopathy in children: predictive factors for malignancy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010.;45 (1) 784–788
6. Locke R, Comfort R, Kubba H. When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(3):393–401
7. Locke R, Macgregor F, Kubba H. The validation of an algorithm for the management of paediatric cervical lymphadenopathy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016;81:5–9
8. Sher-Locketz C, Schubert PT, Moore SW, Wright CA. Successful Introduction of Fine Needle Aspiration Biopsy for Diagnosis of Pediatric Lymphadenopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec 27
9. Gómez E, Giraldo L, Espinal D, Hurtado I. Características clínicas e histológicas de adenopatías en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(4) :255-260

10. Celenk F, Baysal E, Aytac I, Durucu C, Sari I, Mumbuc S, et al. Incidence and predictors of malignancy in children with persistent cervical lymphadenopathy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(12):2004–7
11. Ünsal C. Clinical approach to pediatric neck masses. Retrospective analysis of 98 cases. *Northern Clinics of Istanbul*. 2017;
12. Saldaña Napoleon Gonzalez, Noé Torales Andrés, Barreto DG. *Infectologia clínica pediátrica*. México: McGraw-Hill; 2011
13. Cueni, L. N., & Detmar, M. (2008). The Lymphatic System in Health and Disease. *Lymphatic Research and Biology*, 6(3-4), 109–122.
14. Shashi Sahai. Lymphadenopathy. *Pediatrics in Review* 2013;34;216
15. Ahmed H G, Elmubasher M B, Abdallah Salih R A, Elhoussein G E, Ashankyty I M. Fine Needle Aspiration Cytopathology of Pediatric Lymphadenopathy among Sudanese Children. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 14, 2013. 14 (7), 4359-4363
16. Ying M, Cheng SC, Ahuja AT. Diagnostic Accuracy of Computer-Aided Assessment of Intranodal Vascularity in Distinguishing Different Causes of Cervical Lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2016 Apr 27
17. Tan S, Miao LY, Cui LG, Sun PF, Qian LX. Value of Shear Wave Elastography Versus Contrast-Enhanced Sonography for Differentiating Benign and Malignant Superficial Lymphadenopathy Unexplained by Conventional Sonography. *J Ultrasound Med*. 2017 Jan. 36 (1):189-199
18. Lindeboom JA. Conservative Wait-and-See Therapy Versus Antibiotic Treatment for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2010Oct;52(2):180–4.
19. Khan RA, Wahab S, Chana RS, Naseem S, Siddique S. Children with significant cervical lymphadenopathy: clinicopathological analysis and role of fine-needle aspiration in Indian setup. *Jornal de Pediatria*. 2008;84(5):449–54
20. Önal ZE, Soydan L, Karadşa B, Gurbuz T, Nuhoğlu C, Simsek MM. Management of chronic cervical lymphadenopathy in a group of children. *Minerva Pediatr* 2016 Feb 19.

21. Lee DH, Baek HJ, Kook H, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. Clinical value of fine needle aspiration cytology in pediatric cervical lymphadenopathy patients under 12-years-of-age. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(1):79–81.
22. Weiss, Lawrence M, and Dennis Omalley. “Benign Lymphadenopathies.” *Modern Pathology*, vol. 26, no. S1, 2013