

Caso Clínico***Linfadenopatía Angioinmunoblástica con disproteinemia en una mujer de 23 años: Linfoma de células T periférico***

María Victoria Suárez
Elkin Peñaranda
Michel Faizal

RESUMEN

La linfadenopatía angioinmunoblástica es un linfoma de células T periférico, caracterizado por síntomas constitucionales, como pérdida de peso, fiebre, linfadenopatías y hepatoesplenomegalia; igualmente signos cutáneos inespecíficos, como eritema máculo-papular y eritrodermia, que se acompañan de leucocitosis, eosinofilia, velocidad de sedimentación aumentada e hipergamaglobulinemia policlonal. El rearreglo clonal del gen del receptor de las células T y la histología dada por distorsión de la arquitectura ganglionar, un infiltrado linfohistiocitario con inmunoblastos e hiperplasia vascular, confirman el diagnóstico.

Presentamos el caso de una mujer joven, con prurito crónico, pigmentación grisácea generalizada, fiebre, pérdida de peso y adenopatías con linfadenopatía angioinmunoblástica. El diagnóstico se configuró con los hallazgos clínicos e histológicos ganglionares típicos. La paciente inició tratamiento con poliquimioterapia respondiendo adecuadamente; sin embargo, un mes después de terminar los ciclos, fue nuevamente hospitalizada por un cuadro neumónico que la llevó a la muerte.

Palabras clave: linfadenopatía angioinmunoblástica, hipergamaglobulinemia policlonal, linfoma de células T periférico.

INTRODUCCION

La linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia (LAID), descrita hace 23 años, es una rara entidad sistémica, linfoproliferativa, considerada actualmente como un linfoma de células T periférico. Se caracteriza por presentar adenomegalias, como característica determinante; fiebre, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia en un 70% de los casos.¹ El compromiso cutáneo se encuentra en la mitad de los pacientes, siendo el prurito el más frecuente y el cual puede preceder varios meses al inicio del eritema en el que predominan dos patrones: maculopapular y eritrodérmico.²⁻⁴ En un 70% de los pacientes se encuentra anemia, en la mitad de ellos hemolítica con Coombs positivo. En el mismo porcentaje se documenta hipergamaglobulinemia policlonal. También se puede observar linfopenia, leucocitosis, eosinofilia, anticuerpos antinucleares (ANAS), factor reumatoideo (FR) y VDRL positivos.

María Victoria Suárez, Residente Dermatología Universidad Nacional, Santafé de Bogotá.

Elkin Peñaranda, MD, Residente Dermatología Universidad Nacional, Santafé de Bogotá.

Michel Faizal, MD, Profesor Asistente Dermatología, Medicina Interna, Universidad Nacional, Santafé de Bogotá.

Correspondencia: Michel Faizal, transversal 18 No. 114-06 apto 201, tel 2186685, Santafé de Bogotá, Colombia.

Linfadenopatía Angioinmunoblástica

La etiología de la LAID es desconocida, pero se plantea la importancia de una hiperactividad inmune así como un rearreglo clonal del gen del receptor de células T.⁵

CASO CLINICO

Mujer de 28 años de edad, quien consultó con un cuadro de 9 meses de evolución consistente en fiebre, diaforesis nocturna, caída del cabello, pérdida de 12 kg de peso, disfagia para sólidos y artralgiás de pequeñas y grandes articulaciones, dolor a la movilización de cuello de pie bilateral sin artritis y signo de Raynaud positivo.

Al examen físico se encontró marcada palidez mucocutánea, taquicardia, adenopatías cervicales de 3 x 3 cm, placas eritematoescamosas en región interescapular, tórax anterior, pubis y glúteos con excoriaciones por rascado.

Con esta anamnesis se tuvieron en cuenta los siguientes diagnósticos: síndrome febril prolongado, síndrome anémico, desnutrición crónica, esclerodermia sistémica, paraproteinemia, amiloidosis.

Los análisis de laboratorio mostraron hemoglobina (10.7 g/dl), hematocrito (32%), leucocitos (9400/mm³), velocidad de sedimentación globular (50 mm/h), deshidrogenasa láctica 1031 UI/l (normal 101 a 218), ferritina 438 ng/ml (normal: 6.9 a 282.5), proteínas totales (7.4 g/dl) y albúmina (3.2 g/dl). Las antiestreptolisinas, monotest, transaminasas glutámico-oxaloacética y glutámico-pirúvica, y el estudio para toxoplasma eran normales; anticuerpos antinucleares, anti-DNA, factor reumatoideo y scl 70 fueron negativos, igualmente la prueba de Elisa para HIV fue negativa.

Las biopsias de piel y de mucosa oral mostraron hiperpigmentación post-inflamatoria y rojo congo negativo.

La paciente no asiste a controles y consulta 12 meses después, cuando completaba un año y diez meses de evolución de la sintomatología inicial, con fiebre (39-41°C), aparición de adenopatías cervicales, con agravamiento de la sintomatología inicial, marcada pérdida de peso (20 kg), adenopatías cervicales e inguinales y hepatoesplenomegalia. En piel, área de liquenificación en espalda dando la imagen de reloj de arena (Figura 1), en cara aspecto poiquilodérmico, y disminución de la apertura bucal dada por dolor en la articulación temporo-mandibular (Figura 2).



Figura 1. Signo de reloj de arena. Hiperpigmentación y liquenificación en las áreas de rascado.

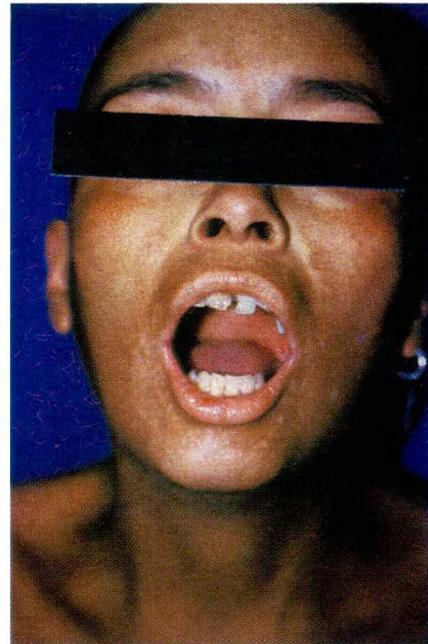


Figura 2. Disminución para la apertura bucal.

Linfadenopatía Angioinmunoblástica

Con estos hallazgos, los diagnósticos clínicos contemplados fueron: cirrosis biliar primaria, esclerodermia, paraproteinemia, amiloidosis, enfermedad linfoproliferativa. Se inicia nuevamente el estudio, encontrando anemia microcítica hipocrómica con eosinofilia y leucocitosis progresiva (Tabla 1). La ferritina mostró una elevación marcada con respecto a la primera cifra, alcanzando un valor de 1038 ng/ml. Las proteínas totales persistieron elevadas a expensas de las globulinas (Tabla 2). Se ordenó inmunoelectroforesis de proteínas, que puso en evidencia una hipergamaglobulinemia policlonal. Los títulos de IgG estaban aumentados, la LDH persistentemente elevada (Tabla 2), y las transaminasas, nitrógeno uréico y creatinina fueron normales.

Tabla 1

Evolución del cuadro hemático. HB: hemoglobina, HCTO: hematocrito, LEUC: leucocitos, EOS: eosinófilos.

	HB	HCTO	LEUC	EOS
ENE 97	10.7	32	9400	0%
MAR 97	7.8	24	11400	8%
MAR 98	6.8	22.4	13200	10%
ABR 98	6.9	21.6	19000	7%

Tabla 2

LDH: Deshidrogenasa láctica, PROT: proteínas totales, ALB: albúmina.

	LDH	PROT	ALB
ENE 97	1031	7.4	3.2
MAR 98	777.7	8.9	3.2
ABR 98	983	8.1	2.8



Figura 3. H.E. piel 10x: melanófagos en dermis papilar.

La tomografía axial computarizada de abdomen demostró hepatoesplenomegalia y la de tórax fue normal. En el aspirado de médula ósea se halló hiperplasia reactiva con aumento de los depósitos de hierro y eosinofilia. La hematoxilina eosina de la nueva biopsia de piel mostró únicamente hiperpigmentación post-inflamatoria (Figura 3). La histología del ganglio linfático cervical tenía una arquitectura distorsionada por la presencia de una proliferación de vasos sanguíneos, con un patrón arborescente que coexistía con una población linfoplasmocitaria y abundantes inmunoblastos. No se observaron folículos linfoides y focalmente había un depósito de material eosinófilo amorfo. Estos hallazgos fueron concluyentes para una adenopatía angioinmunoblástica (Figuras 4 y 5).

El grupo de hematología inició tratamiento de quimioterapia con ciclos de vinblastina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, obteniéndose mejoría clínica y de los parámetros de laboratorio por más o menos 5 meses. Veinte días después de terminado el tratamiento se produjo un cuadro de neumonía que ocasionó la muerte de la paciente.

DISCUSION

La linfadenopatía angioinmunoblástica fue descrita por Frizzera y colaboradores en 1974, quienes la denominaron linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia.⁶ En 1975 Lukes y colaboradores hablan de la LAID como una entidad hiperinmune que recordaba la enfermedad de Hodgkin.⁷ Radaszkiewicz y colaboradores en 1975 la denominaron linfogranulomatosis X.⁸ En 1994 la clasificación Euro- Americana de linfomas revisada (REAL) propuso clasificarla dentro de los linfomas de células T periférico.⁹

Linfadenopatía Angioinmunoblástica



Figura 4. H.E. ganglio linfático 40x: ausencia de folículos linfoides, vasculatura prominente con hialinización de la pared y engrosamiento.

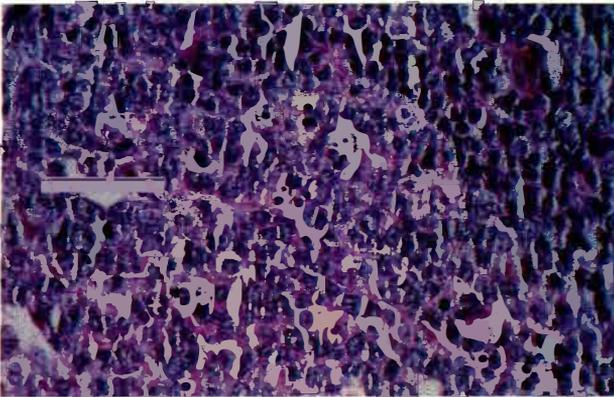


Figura 5. H.E. ganglio linfático 40x: presencia de acúmulos de inmunoblastos y linfocitos.

Esta entidad es poco común, por lo que resulta difícil precisar la incidencia. La edad promedio de inicio es la sexta década de la vida, aunque se han descrito casos en adultos jóvenes y niños.¹⁰ No existe diferencia de géneros. Un tercio de los pacientes tienen historia de exposición previa a antibióticos, hipoglicemiantes y anticonvulsivantes, hecho que no sucedió en nuestro caso. También se ha establecido asociación con el virus del Epstein Barr y el herpes virus 6 y 8.¹¹⁻¹³ La supervivencia promedio es de uno y medio años y sólo un 30% de los pacientes vive más de dos años.¹⁴⁻¹⁵ En cuanto a la clínica y los hallazgos paraclínicos, éstos ya se han mencionado.

La histología es característica, pero no se permite el diagnóstico con base en este único criterio. Debe existir correlación clínico patológica.^{6,7} Los criterios para el diagnóstico histológico son:

- Alteración completa de la arquitectura ganglionar con infiltración difusa por linfocitos, inmunoblastos y células plasmáticas.
- Arborización de las vénulas postcapilares, con hiperplasia endotelial y ausencia de centros germinales.
- En la tinción de ácido periódico de Schiff se encuentra el depósito de un material amorfo.^{7,1,5}

En piel la histología es inespecífica, encontrando un infiltrado dérmico perivascular superficial. Puede haber, sin embargo, vasculitis linfohistiocítica con edema o necrosis de las células endoteliales sin evidencia de leucocitoclasia.²

En cuanto a la etiopatogenia, la causa desencadenante se desconoce, pero se han tratado de relacionar los hallazgos inmunológicos e infecciosos. En el estado activo de la enfermedad se encuentra disminución de los linfocitos CD4+ con una población de CD8 30% normal o baja. Tanto en la periferia como en los ganglios, la mayoría de células T están activadas.^{1, 5, 16}

En las remisiones el conteo de CD4+ retorna a valores normales. La evidencia apunta a que tanto la proliferación de células B como la producción de citoquinas son secundarias a estímulos provenientes de las células T.^{1,5,17,18}

El análisis citogenético ha mostrado que hasta un 70% de los pacientes tienen rearrreglos en los genes del receptor de las células T en su cadena β .^{15, 19, 20} De acuerdo con esto, los autores clasifican la enfermedad en dos grupos: uno con comportamiento benigno (no clonal) y otro con comportamiento maligno (clonal). También se reportaron una serie de alteraciones en los cariotipos de los cromosomas 3, 5 y X.²¹

Algunos consideran que la activación de los linfocitos T y B resulta en una elevación del oncogen N ras y una disminución del C fos de manera análoga al lupus eritematoso sistémico.^{1,22} Es posible igualmente que la infección por Epstein Barr esté implicada en la patogénesis, pues se han reportado casos con títulos altos de anticuerpos elevados, así como el hallazgo de DNA viral en los ganglios linfáticos de estos pacientes.^{13,18,23,24}

Linfadenopatía Angioinmunoblástica

Una característica común en estos pacientes es la excesiva actividad inmune que lleva a las manifestaciones clínicas así como a una expansión clonal de linfocitos T y B. Ante esta hiperactividad de las células T, paralelamente hay un estado de inmunosupresión que predispone a las infecciones, las cuales constituyen una complicación frecuente y pueden llevar al paciente a la muerte.

El tratamiento inmunosupresor ha sido reportado con respuestas favorables, y algunos consideran los esteroides como el tratamiento de primera línea a dosis de 2 mg/kg de peso/día por ocho semanas, obteniendo un 10% de remisiones a dos años.^{15, 25}

Con quimioterapia, antes o después de terminar los esteroides, ha habido remisiones hasta del 56% y 64% respectivamente en un seguimiento de dos años, pero con recaídas del 35%.¹⁵ Son importantes los efectos adversos de este tipo de terapia en los pacientes que se comportan como inmunosuprimidos, por ejemplo por la predisposición a desarrollar infecciones por *Pneumocistis carinii* y *aspergilus*.

Esta enfermedad sigue un curso heterogéneo, pero invariablemente maligno, con dos picos: el primero seguido de una remisión, como en nuestro caso, y el segundo seguido por la muerte usualmente causada por una infección.

En este caso se presenta una paciente joven, con un cuadro crónico caracterizado por fiebre, pérdida de peso, artralgias, diaforesis nocturna, intenso prurito y aparición de adenopatías. Al examen físico había marcada palidez mucocutánea, taquicardia, adenopatías, hepatoesplenomegalia, disminución de la apertura bucal y liquenificación, con una pigmentación gris en todas las zonas de rascado. Con estos hallazgos y la historia clínica entramos a estudiar las causas de prurito e hiperpigmentación cutánea asociadas con los demás signos y síntomas. De este modo, consideramos necesario hacer un estudio para descartar una enfermedad hepática, enfermedad del colágeno, amiloidosis y una enfermedad linfoproliferativa. Los datos obtenidos en el cuadro hemático como la leucocitosis, eosinofilia y anemia microcítica e hipocrómica, sumados a la elevación de la deshidrogenasa láctica, hipergamaglobulinemia policlonal, hepatoesplenomegalia y la histología típica del ganglio linfático nos condujeron al diagnóstico definitivo de una linfadenopatía angioinmunoblástica, es decir, un linfoma de células T periférico. A pesar de tener el diagnóstico, no nos quedaba claro el porqué de la elevación tan marcada de la ferritina, llegando a pensar incluso en una hemocromatosis; sin embargo, esto puede

explicarse como un efecto reactivo a la entidad. Por este motivo, y ante la disminución de la hepatoesplenomegalia, sin alteración en transaminasas ni aparición de hiperglicemia, no se realizó biopsia hepática.

En conclusión, la linfadenopatía angioinmunoblástica, anteriormente considerada una entidad benigna, actualmente es un linfoma de células T periférico con mal pronóstico, que el dermatólogo debe conocer y sospechar, dado que una de las primeras manifestaciones puede ser en la piel.

SUMMARY

The angioimmunoblastic lymphadenopathy is a peripheral T-cell lymphoma characterized by constitutional symptoms as weight loss, fever, lymphadenopathies and hepatosplenomegaly. The cutaneous signs are inespecific: maculopapular erythema and erythroderma. The serological changes are compatible with the inflammatory condition, finding leucocytosis, eosinophilia, increased erythrocyte sedimentation rate and polyclonal hypergammaglobulinemia. The clonal rearrangement of the T-cell antigen receptor and the histology given by distortion of the ganglionic architecture, and lymphohistiocytary infiltrate with immunoblasts and vascular hiperplasia led us to the diagnosis.

The case of a young woman with chronic pruritus, generalized gray pigmentation, fever, weight loss, and lymphadenopathies, with angioimmunoblastic lymphadenopathy is presented. The diagnosis was carried out through typical ganglionic histologic findings.

The patient began treatment with polychemotherapy responding adequately. Nevertheless, a month after finishing the cycles, she was hospitalized again because of pneumonia that caused her death.

Key words: Angioimmunoblastic lymphadenopathy, polyclonal hypergammaglobulinemia, peripheral T-cell lymphoma.

AGRADECIMIENTOS

A Galderma S.A., por la colaboración en la publicación de este artículo.

A los doctores Orlando Ricaurte y Fernando Palma, por la participación en la interpretación de los hallazgos histológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Steinberg AD, Seldin MF, Jaffe ES, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Ann Int Med* 1988; 108: 575-584.
2. Seehafer JR, Goldberg NC, Dicken CH et al. Cutaneous manifestations of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1980; 116:41-45.
3. Schmuth M, Ramaker J, Trautmann C, et al. Cutaneous involvement in prelymphomatous angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:290-295.
4. Bernengo MG, Levi L, Zina G, et al. Skin lesions in angioimmunoblastic lymphadenopathy: histological and immunological studies. *Br J Dermatol* 1981; 104: 131-139.
5. Knecht H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: Ten years' experience and state of current knowledge. *Seminars in Hematology* 1989; 26:208-215.
6. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet* 1974; 1:1070-1073.
7. Lukes RJ, Tindle BH. Immunoblastic lymphadenopathy: a hiperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1975; 292:1-8.
8. Radazskiewicz T, Lennert K. Lymphogranulomatosis X. *Klinisches Bild. Therapies and prognose. Dtsch Med Wosenschr.* 1975; 100:1157-1163.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392
10. Fiorillo A, Pettinato G, Raia V, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: report of the first case in childhood evolving toward spontaneous remission. *Cancer* 1981; 48: 1611-1614.
11. Nakano A, Hatta K, Khashi Y, et al. Salazosulfapyridine-induced angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Inter Med* 1996; 35: 894-897.
12. Luppi M, Torelli G. The new lymphotropic herpes viruses (HHV-6' HHV-7' HHV-8) in human lymphoproliferative diseases: an overview. *Haematologica* 1996; 81: 265-281.
13. Schuster V, Ott G, Seidenspinner S et al. Common Epstein-Barr virus (EBV) type 1 variant strains in both malignant and benign EBV-associated disorders. *Blood* 1996; 87: 1579-1585.
14. Azevedo SJ, Yunis AA. Angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Am J Hematol* 1985; 20: 301-312.
15. Siegert W, Agthe A, Greisser H, et al. Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD) - type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP- 16 regimen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 364-370.
16. Paloczi K, Surayani P, Nemes Z, et al. A study of lymphocyte subsets in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Br J Haematol* 1986; 62: 615-618.
17. Honda M, Smith HR, Steinberg AD. Studies of the pathogenesis of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Clin Invest* 1985; 76: 332-340.
18. Foss HD, Anagnostopoulos I, Hummel M, et al. Patterns of cytokine gene expression in peripheral T- cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1995; 85:2862-2869.
19. Greisser H, Feller AC, Lennert K, et al. Rearrangement of beta chain of the T-cell antigen receptor and immunoglobulin genes in lymphoproliferative disorders. *J Clin Invest* 1986; 78:1179-1184.
20. Greisser H, Tkachuk D, Reis MD, et al. Gene rearrangements and translocations in lymphoproliferative disorders. *Blood* 1989; 73:1402-1415.
21. Godde-Salz E, Feller A, Lennert K, et al. Chromosomal abnormalities in lymphogranulomatosis X (LgrX)/ angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD). *Leuk Res* 1987; 11:181-190.
22. Klinman DM, Steinberg AD, Mushinski JF. Effect of cyclophosphamide therapy on oncogene expression in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Lancet* 1986; 11:1055-1058.
23. Anagnostopoulos I, Hummel M, Finn T, et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1992; 80:1804.
24. Abruzzo LV, Schmidt K, Weiss LM, et al. B-cell lymphoma after angioimmunoblastic lymphadenopathy; a case with oligoclonal gene rearrangements associated with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993; 82: 241.
25. Seigert F, Schwwertfeger R, Hartmann R, et al. Lymphogranulomatosis X. A multicenter evaluation of a standardized treatment. *Blood* 1989; 74: 280.