

11227 23
2ej-



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**LINFADENOPATIA ANGIOINMUNOBLASTICA CON
DISPROTEINEMIA**

Presentación de un Caso y Revisión de la Literatura.

TESIS DE POSTGRADO

*Que para obtener el titulo de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a*

DRA. LETICIA DIAZ CALDELAS

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1992



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 está 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.

INDICE

Introducción -----	1
Presentación del caso clínico -----	2
Etiología -----	4
Características Clínicas -----	6
Curso Clínico -----	10
Hallazgos de Laboratorio -----	12
Patología -----	14
Diagnóstico diferencial -----	17
Pronóstico -----	19
Tratamiento -----	21
Conclusiones -----	23
Bibliografía -----	24

INTRODUCCION

La linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia (LAID) es una entidad descrita y caracterizada en 1973 por Lukes y Tindle (1) y en 1974 por Frizzera, Moran y Rappaport (2,3,4).

Previamente se habían descrito entidades clinicomorfológicamente similares (5) bajo diversos nombres como: Anemia hemolítica autoinmune con diferenciación plasmacitoide sarcomatosa ganglionar difusa, síndrome inmunoproliferativo crónico pluripotencial, linfogranulomatosis X.

Aun en la actualidad, existen dos tendencias para su denominación una de ellas tan solo como linfadenopatía angioinmunoblástica y la otra que agrega a esta el término con disproteinemia. Sin embargo realmente no existen diferencias entre ambas, por lo que la utilización indistinta de estas denominaciones no implica mayor problema.

Lo trascendente de esta entidad, es que a pesar de ser un desorden poco común, frecuentemente llega a la fatalidad. Ante su progresión a neoplasia linfoide en algunos casos (18%). Además de sus características de linfoproliferación benigna, participación inmunológica y expansión clonal. Que repercuten notablemente en su abordaje diagnóstico y terapéutico.

El caso que aquí se presenta es un ejemplo de la evolución natural de esta enfermedad que se asocio a transformación maligna con linfoma inmunoblástico. A pesar del uso de quimioterapia combinada, encontrando los hallazgos típicos histopatológicos de ambas entidades; coexistiendo aunque no en el mismo órgano.

Caso Clínico:

Varon de 18 años de edad, con cuadro clínico inicial de síndrome febril y linfadenopatía generalizada de un año de evolución. Al examen físico, se corroboró la fiebre, linfadenopatía y se encontró crecimiento hepático y esplénico. Los perfiles bioquímicos revelaron como datos anormales linfopenia, eosinofilia, eritrosedimentación acelerada, hipergammaglobulinemia policlonal y fosfatasa alcalina elevada. En el estudio histopatológico de ganglios linfáticos, se encontraron granulomas inespecíficos. Cursa durante su evolución con hipertrnasaminasemia e hiperbilirrubinemia directa leve, y con síndrome nefrótico incompleto. Se detectaron marcadores virales séricos para (VIE) virus de hepatitis B positivos con antígeno de superficie, anticore de inmunoglobulina G y anti e. Se sometió a laparotomía protocolizada y se inició tratamiento antifímico de prueba. El estudio histopatológico concluyó granulomas hepáticos inespecíficos y linfadenopatía angioimmunoblastica en bazo y ganglios periaorticos. Recibió tratamiento mensual con quimioterapia combinada durante ocho ciclos con M-BACOD. A la suspensión del tratamiento sufre reaparición de la fiebre, crecimiento ganglionares y persiste la hepatoesplenomegalia con fosfatasa alcalina elevada. De cinco estudios de médula ósea; tres fueron hipercelulares, una hipocelular y la inicial normocelular.

En las etapas finales del padecimiento, el enfermo cursó con deterioro importante de sus condiciones generales y presentó hemorragia de tubo digestivo bajo masivo sobreviniendo la muerte. El estudio postmortem corroboró el diagnóstico de LAID en múltiples cadenas ganglionares e iden

tifico infiltración miocárdica por linfoma inmunoblástico. No se encontró infiltración de LAID en tubo digestivo ni de linfoma a otra nivel.

ETIOLOGÍA Y PATOGENESIS

La etiología y patogenesis de la enfermedad permanecen inciertas. Las manifestaciones inmunológicas frecuentemente aparecen después de la exposición a drogas o sustancias químicas. Que se sugiere actúan como estímulos antigénicos. La exposición a múltiples agentes se ha documentado en aproximadamente un tercio de los casos (5,8,11,12,13,19,21) Estas exposiciones incluyen reacciones alérgicas a antibióticos, hipoglucemiantes orales, anticomisiales, vitaminas y diversas vacunas (16,23,24). La disfunción inmune en la LAID, se sugiere desde las primeras observaciones clínicas consistente en anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, e hipergammaglobulinemia policlonal. Es la energía no relacionada a medicación, la que probablemente representa la primera alteración de disfunción celular inmune. La hiper-reacción de las células B, fué inicialmente evidente por la hipergammaglobulinemia y la transformación de linfocitos y células plasmáticas en los ganglios linfáticos. Frizzera ya desde 1975 (4) concluyó que además de la alteración en las células B, existía involucro de linfocitos T, esta participación sospechada por las similitudes ante susceptibilidad infecciosa y coexistencia con anemia hemolítica autoinmune. Proponiendo desde entonces a la función reguladora de las células T un mecanismo basal. Honda y Steinberg (9) demostraron que la LAID de células B prolifera debido a células T anormales que inducen proliferación y producción de IgG por células B.

Varios estudios subsecuentes han mostrado datos variables en cuanto a subpoblaciones de linfocitos y sus funciones (9,15). Con disminución

del número circulante de linfocitos T, anomalía en la relación entre linfocitos T auxiliares/supresores por disminución de supresores predominante en la fase aguda de la enfermedad. Con subpoblaciones aumentadas o disminuidas de células auxiliares que pueden ser inclusive normal en la fase aguda de la enfermedad. Además de disminución en la migración de linfocitos, incremento de linfocitos B. Durante las remisiones el número de T4 regresa a su valor normal. Sin embargo, no es raro, encontrar casos con prevalencia de predominio de subpoblaciones T4 y otros T8 (5,13,15,9).

Existe una hipótesis, considerada muy atractiva en donde las manifestaciones inmunológicas y las no inmunológicas, se explican por disfunciones causadas por un agente viral. Con la ayuda de la microscopía electrónica se han descrito en muchos casos de LAID (25,26,5,9,12,13,16) la presencia de virus y partículas virales. Se dice que la infección viral persistente induce la proliferación linfocítica y da origen al desarrollo de una clona maligna de células linfocíticas. Las partículas virales semejantes a retrovirus se han encontrado tanto a nivel citoplasmático (16, 27) y a nivel nuclear (16,28). Y son varios virus los que se han asociado a LAID, aunque su papel etiológico no está bien establecido.

Las primeras descripciones se realizaron ante los hallazgos en ganglios linfáticos de niños con rubeola congénita de similitudes histológicas con LAID. Predominantemente arborización vanular proliferación inmunoblástica y alteración en la arquitectura nodal (16,29,30). Otro agente viral implicado, es el virus de Epstein Barr (16,31,32). Principalmente en los casos que se asocian a plasmocitosis excesiva, en donde se han determinado títulos altos de anticuerpos contra antígenos de la capsida

viral. Aunque estos hallazgos no son concluyentes (9) y ser solo un fac tor coexistente.

Por las similitudes de la enfermedad con el SIDA, se postuló la probabilidad de que el agente causal fuera un virus de la familia HILV. Esto apoyado por los hallazgos en los ganglios linfáticos muy semejantes a los encontrados en las fases tardías del SIDA. Sin embargo, los estudios de escrutinio para la esta infección en pacientes con diagnóstico de LAID han sido negativos (9,16).

Por técnicas de inmunoenzimáticas y de anticuerpos monoclonales contra DNA polimerasa alfa se han detectado títulos elevados de oncogenes c-myc y c-myb RNA en pacientes con LAID en médula ósea. Aunque no se consideran etiológicos, si tienen gran participación en la patogenesis de los est adios tempranos de la LAID a través de codificación de nucleo protefnas y protefnas de la superficie celular. Se ha corroborado además, expresión alta de N-ras MRNA con pobre regulación de la expresión de C-fo s en pacientes con LAID (5,9,16). Sin embargo, estas anomalidades, al no ser inducidas por amplificación o rearrreglo de genes de RNA son reversibles al uso de ciclofosfamida. Esteo se demostró en grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida con determinaciones pre y post tratamiento. En donde se encontró que los niveles elevados de N-ras retornaron a valores normales después de la terapia y en forma similar, los niveles de C-fo s que inicialmente estaban bajos; se incrementaron después del tra tamiento. Mientras que la expresión de c-myc y c-myb no m ostró cam bios significativos en las mismas condiciones. Los cambios de c-fo s y N-ras puede proveer una medición objetiva de la severidad de la enfermedad y la eficacia de varios protocolos de tratamiento (6,10,16).

Se ha observado aumento dramático, del porcentaje de linfocitos que expresan antígeno HLA clase II. Que se concentra en linfocitos B, células monocito-macrófago y linfocitos T activados (16). Estudios simultáneos han demostrado que la mayoría de las células T fueron activadas y expresaron HLA DR.

El análisis cromosómico ha corroborado las formas clonal y no clonal de la LAID (9). Kameko y su equipo (9) reportó este hallazgo por tres biopsias secuenciales de un caso que progresa a linfoma; en donde la alteración clonal presente en el primero, no se corroboró en la segunda biopsia en donde ya hubo linfoma. Citogenéticamente la transformación maligna (9,10) se relacionó a una segunda clona, que estaba presente desde la primera biopsia. En un grupo de 18 pacientes, 5 tuvieron cariotipo normal y 13 mostraron anomalías cromosómicas con trisomía de cromosomas 3 y 5 en seis y tres casos respectivamente.

CARACTERISTICAS CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad no son específicas de la misma pero si constantes. La enfermedad se ha descrito en sujetos cuyo rango de edad comprende desde los 5 hasta los 92 años. Aunque la mayoría esta entre la sexta y séptima décadas de la vida. La incidencia es ligeramente superior en hombres que en mujeres con una relación 1.2:1.

Los síntomas son de presentación rápida, referidos de un día para otro y consistentes en:

Linfadenopatía, que aunque inicialmente localizada tiende a ser generalizada en unas semanas. Dolorosa en ocasiones. Cuando su presentación es localizada suele afectar la cadena cervical y supraclavicular (16). Tam-

bién se ha encontrado linfadenopatía mediastinal e hilar como parte de la generalizada.

Síntomas constitucionales como fiebre, diaforesis, anorexia y pérdida de peso.

Hepatoesplenomegalia (9).

Manifestaciones cutáneas (1) con rash hasta en un 40% de los casos, inclusive precede el cuadro hasta por dos años. Aunque comurmente de una semana hasta tres meses. Su presentación consiste en una erupción generalizada maculopapular, petequeial o papulonodular. Y se relaciona en un tercio de los casos a exposición previa a medicamentos entre los cuales se encuentran anticomisiales, y antibióticos. Puede acompañarse del prurito, este último se ha relacionado a hipersensibilidad hasta en un 30% de los casos.

Existen otras manifestaciones que resultan de la afección a otros órganos y cuya presentación es variable:

PULMON: Se manifiesta con síntomas de dificultad respiratoria, tos con severidad variable dependiente del patrón y grado de involucro y de su asociación a complicaciones consecuentes de la terapia inmunosupresora. Con hallazgo radiológico de un infiltrado intersticial difuso o localizado, o bien nódulos pulmonares. Mismos que requieren de estudios histopatológicos para su diagnóstico correcto.

RENAL: La afección renal, puede llevar a insuficiencia renal con grado variable atribuida o coexistente con uropatía obstructiva, nefropatía aguda por ácido úrico, glomerulonefritis, nefrocalcinosis, proteinuria de Bence Jones y depósitos de inmunoglobulinas a nivel glomerular. La manifestación más común de la afección renal en general es la anasarca.

SISTEMA NERVIOSO: La afección periférica, suele manifestarse por la infiltración meníngea.

Tubo digestivo: La sintomatología gastrointestinal se presenta como dolor y hemorragia predominantemente. Aunque también como diarrea y fiebre Moreb y colaboradores (35) describió un cuadro de disfagia, dolor abdominal, síndrome diarreico y hemorragia masiva. En el que se demostró por necropsia infiltración, ulceración y datos de hemorragia. Y Bauer (36) describió otro caso de LAID más síndrome de Sjögren que muere por hemorragia masiva secundaria a úlcera gástrica infiltrada. E informó de otros casos que en forma inicial se diagnosticaron como enfermedad inflamatoria intestinal tipo Enfermedad de Crohn.

Reumatológicas: Muchas de las manifestaciones secundarias a la afección de los órganos previamente mencionados, suelen asociarse con artralgias, artritis, uveítis, edema, serositis y nódulos subcutáneos. Que sugieren enfermedad autoinmune, procesos malignos de inmunodeficiencia.

PRESENTACION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS EN CASOS
DE LINFADENOPATIA ANGIOINMUNOBLASTICA CON DISPROTEINEMIA

	Lopez-B 1983 n:9	Azevedo 1985 n:272	Steinberg 1988 n:150
CARACTERISTICA CLINICA	%	%	%
LINFADENOPATIA		98.5	99
generalizada	100	88	88
regional		12	11
ESPLENOMEGALIA	66	67	67
FIEBRE	66	63	62
HEPATOMEGALIA	66	63	62
INVOLUCRO MEDULA OSEA		53	53
PERDIDA DE PESO	66	50	52
DIAFORESIS	66	46	47
RASH	44	45	45
PRURITO		39	
HIPERSENSIBILIDAD	66	25	
INVOLUCRO PULMONAR		21	
EVOLUCION A LINFOMA		8	9

CURSO CLINICO:

La poca certeza de la naturaleza de la LAID; se refleja en el abordaje terapéutico y en el curso generalmente impredecible de la enfermedad.

El curso clínico es extremadamente diverso (16) y varía desde formas relativamente benignas hasta severas y progresivas que terminan en la muerte secundaria a infección o a transformación maligna.

La remisión espontánea varía de acuerdo a diferentes series (5, 9,11, 12,16) desde uno hasta treinta meses. Ocurriendo en un 10% de los casos entre las primeras semanas a meses de la enfermedad. Con duración inclusive de hasta cinco años.

Más del 25% de los casos con diagnóstico de LAID tienen un curso benigno (16). La evolución a linfoma maligno, se ha documentado desde los estudios originales y confirmado por otros. Con intento de detallar y reconocer las alteraciones histológicas que pudieran servir de características predictivas a evolución maligna. El porcentaje de transformación varía de diversas series de un 20 (16) a un 35% (9) hacia linfoma inmunoblástico. Otras enfermedades malignas asociadas son: Enfermedad de Hodgkin, linfoma histiocítico, linfoma de células t, linfoma de Burkitt, sarcoma de Kaposi (16,35,36). También se ha asociado a carcinoma en un 4% con HIV negativo.

La evidencia histológica inicial de linfoma inmunoblástico se ve sugerida por la presencia de nidos inmunoblásticos (células linfoides grandes con abundante citoplasma pálido) en los ganglios linfáticos (38). Y se ha reportado la coexistencia de LAID con linfoma inmunoblástico en un mismo ganglio o en ganglios diferentes de un mismo paciente. La sobrevida media de 35 meses se reduce a 0 meses en los casos con este

hallazgo.

En los casos con progresión histológica a linfoma maligno se han demostrado inmunoblastos con características de linfoma de células T. Estas características incluyen una alteración en la relación entre células auxiliadoras y supresoras. Y anomalías de expresión antigénica en las células t infiltrantes (5,9,12). Demostrándose en algunos pacientes con LAID disminución de la expresión de T7.

Hallazgos de Laboratorio

Muchas de las características de laboratorio, se piensa sean secundarias a respuesta de células B aberrantes (16).

Al igual como sucede en las manifestaciones clínicas, no hay características laboratoriales diagnósticas. Sin embargo, se han encontrado las siguientes anomalías en esta enfermedad: (5,8,12,16).

- Anemia, hasta en un 24% de los casos; con característica normocítica, normocrómica y de origen multifactorial incluyendo la hemólisis autoinmune con prueba de Coombs positiva.

- Prueba de Coombs positiva asociada o no a anemia, hasta en un 50% de los casos.

- Anomalías de la serie blanca con leucocitosis, en ocasiones de tipo leucenoide, eosinofilia y en forma menos frecuente leucopenia, linfopenia a expensas de T4 (indicar de mal pronóstico) y monocitosis.

- Trombocitopenia, con megacariocitos normales en la médula ósea ó en algunas ocasiones aumentados. Se asocia a Coombs positiva.

- Frotis de sangre periférica, que puede revelar inmunoblastos circulantes, además de células linfoplasmocitoides, células plasmáticas muy semejantes en características a las halladas en médula ósea o en ganglios linfáticos, con citoplasma basofílico (16).

- Disproteíнемia con hipergammaglobulinemia policlonal con más de 60% por litro en un 75% de los casos. Y asociada a células plasmáticas circulantes y a hipoalbuminemia. Suele preceder a otras anomalías como hipogammaglobulinemia monoclonal (Inmunoglobulina A) ó policlonal, gamopatía monoclonal, crioglobulinemia, criofibrinogenemia y a la presencia de aglutininas al frío (16,33,34). La gamopatía monoclonal se ha

ANORMALIDADES DE LABORATORIO EN PACIENTES CON LAID

ANORMALIDAD	Lopez B	Azevedo	Steinberg
	1983 n:9 %	1985 n:272 %	1988 n:150 %
ANEMIA	33	75	76
hemolitica		42	40
Coombs positivo		46	45
HIPERGAMMAGLOBULINEMIA POLI 33		71	70
LINFOPENIA		53	52
LEUCOCITOSIS		27	33
EOSINOFILIA		19	27
INMUNOGLOBULINA MONO		1	2
LEUCOPENIA			18
CELULAS LINFoidES ATIPICAS EN FROTIS		32	
TROMBOCITOPENIA		27	
RETICULOCITOS BAJOS		73	
ANERGIA		36	

asociado a la conversión a linfoma de células B.

- Los inmunocitos suelen disminuir conforme progresa la enfermedad.

Existen otras alteraciones menos frecuentes, que incluyen:

- Anormalidades en las pruebas de función hepática

- Hiponatremia

- Elevación de Deshidrogenasa láctica sérica (indicador de mal pronóstico).

- Hipoalbuminemia

- Hipocomplementemia

- Aumento de lisosimas

- Hipercalcemia con o sin producción de paratormona

Además de los estudios de laboratorio y de las anomalías en los resultados de los mismos. Se recomienda realizar otros estudios considerados como complementarios y de gabinete como son la linfangiografía, tomografía computada y estudios de Medicina Nuclear con galio como radiofármaco.

Patología:

El reconocimiento morfológico de la LAID, como una nueva entidad apareció al revisar, casos de otros desórdenes linfoproliferativos en forma retrospectiva. Muchos de ellos, clasificados previamente como Enfermedad de Hodgkin, linfoma o hiperplasia nodular atípica (5).

Debemos considerar que a pesar de que los hallazgos patológicos sean característicos (16,1,2). En forma individual, no son suficientemente precisos para permitir un diagnóstico específico a través de criterios patológicos únicamente. Por lo que deben tomarse en cuenta las características clínicas, antes de llegar a la conclusión diagnóstica.

Las características morfológicas de la linfadenopatía angioinmunoblástica incluyen:

- + Infiltrado linfocitario pleomórfico de ganglios linfáticos (5,9,16).
- + Inmunoblastos plasmocitoides
- + Células plasmáticas (5)
- + Proliferación arborizante de pequeños vasos, en áreas paracortical con hiperplasia e hipertrofia endotelial (3,5,16).
- + Depósito intersticial de material amorfo acidófilo, que se extiende por debajo de la cápsula de los ganglios linfáticos, hacia el tejido circundante (16).
- + Eosinófilos e histiocitos tisulares

Se pueden encontrar figuras mitóticas y atipias celulares. Y depósitos de sustancia amiloide intersticial y perivascular, que por supuesto no son específicas de este padecimiento.

Knecht (9) resume en tres los hallazgos diagnósticos de LAID:

- 1.- Obliteración de la arquitectura del ganglio linfático

II.- Proliferación vascular arborizante

III.- Citología pleomorfica (depreción linfocítica y retención linfoblástica).

Estos mismos criterios son los que describe Koo en 1984 (50) como criterios mayores para la LAID. Jaffe (16) señala como característica histológica mayor a la alteración completa de la arquitectura, con sustitución por linfocitos, inmunoblastos y células plasmáticas. Con o sin histiocitos y eosinófilos. Los estudios secuenciales de ganglios linfáticos en biopsias y autopsias han revelado la reducción progresiva del número de linfocitos con o sin fibrosis y acumulación intersticial del material acidófilo ya comentado y de infiltrado monomórfico de inmunoblastos.

Esta infiltración, puede involucrar casi todos los órganos de la economía pero más frecuentemente afecta: bazo, médula ósea, pulmones, hígado, piel, riñones, tubo digestivo y corazón (16,47). La infiltración a médula ósea y a piel es la más sugestiva de la enfermedad.

La biopsia de médula ósea en LAID, muestra áreas de hipocelularidad rodeada de hiperplasia. Esta área de hipocelularidad es la localización paratrabecular y las áreas de hiperplasia son confluentes y compuestas de un infiltrado polimórfico típico con proliferación vascular y aumento reticular (48).

El involucro de la piel (5,16) ocurre en más del 50% de los casos y las características son muy variables y nada específicas.

Casi siempre se presenta como vasculitis linfocítica con proliferación vascular, células rojas extravasadas, células plasmáticas maduras, linfocitos con núcleos indentados e histiocitos que afectan la dermis profunda y avanzan a la media.

La biopsia de pulmón ha mostrado (5) infiltración perivascular y septal mixto con similitud al de los ganglios linfáticos con células plasmáticas e inmunoblastos.

Los hallazgos histopatológicos en la afección de tubo gastrointestinal (3,49) son granulomas y úlceras múltiples.

A través de tinciones inmunoenzimáticas y con anticuerpos monoclonales contra DNA polimerasa alfa, se ha identificado subpoblación T4 positiva como elemento proliferativo en el 37.5% de los casos (5.9.11) y T8 positiva en un 4 a 8% en forma regular.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

La Linfadenopatía Angioinmoblástica, debe distinguirse de otras entidades en el espectro de las linfadenopatías. Desde la forma reactiva hasta el linfoma franco. Incluyendo entre ellas a la hiperplasia linfoides reactiva, linfadenopatía autoinmune, linfoma de células T y enfermedad de Hodgkin. Las distinciones entre estos padecimientos, pueden ser difíciles de establecer tanto clínica como desde el punto de vista de histopatología. En la linfadenopatía autoinmune, el cuadro clínico puede ser similar, los hallazgos en el estudio de las biopsias no cumplen con los criterios histológicos para LAID ya establecidos (16,45).

En la linfadenitis reactiva, como son las virales; el curso clínico suele ser más rápido e histopatológicamente existe hiperplasia paracortical florida con gran celularidad, pero con arborización vascular mínima. En el caso del síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, en donde ambas enfermedades pueden tener adenopatías, síntomas generales, infección oportunista, sarcoma de Kaposi, hipergammaglobulinemia y alteración de T4/T8, el diagnóstico diferencial se establece histopatológicamente por la ausencia de arborización e inmunoblastos en el SIDA y del virus de la inmunodeficiencia humana en los pacientes con LAID (16).

Una variedad de linfoma de células T con alto contenido de células epiteloides tiene características morfológicas y clínicas que semejan a las vistas en LAID (14) con fenómeno hiperinmune muy semejante en características al observado en los casos de LAID. Estableciéndose la diferencia entre ambos a través de estudios histopatológicos. En el Linfoma de células T hay más atipia citológica en las células linfoides e

immunoblastos. La distinción es difícil ya que inclusive se ha considerado a la LAID como una variante de linfoma de células T (46).

En la Enfermedad de Hodgkin, en donde también se encuentra un infiltrado polimórfico celular, el diagnóstico se establece en base a la presencia de células típicas de Reed-Sternberg y de las variantes mononucleares características que permiten usualmente establecer la distinción con LAID.

PRONOSTICO

La sobrevida promedio se ha calculado entre 15 a 30 meses en las series mas grandes publicadas. Aproximadamente el 20% sobrevive más de 5 años. Los pacientes que tienen remisión completa en forma espontánea tienen mejor pronóstico que los que tiene remisión parcial y por supuesto de los que no tienen remisión de ningún tipo.

La importancia de definir y precisar los factores pronósticos radica en optimizar el abordaje terapéutico en cada caso, puesto que el tratamiento es controversial y variable desde monoterapia hasta poli quimioterapia.

Archimba y colaboradores (22) analizaron la evolución de 30 casos a 42 meses en forma prospectiva y encontraron una sobrevida promedio de 24 meses con demostración estadística de los siguientes parámetros pronósticos:

- Asociado a sobrevida más larga: adenopatías localizadas
- Asociado a sobrevida más corta: exposición a drogas al inicio de la enfermedad, rash, eosinofilia tisular en ganglios linfáticos, deshidrogenasa láctica aumentada.

En otros estudios (39,40,42,48 y 44) se menciona que la deplección linfocitaria a nivel de ganglios linfáticos, la linfopenia periférica se asocian a enfermedad progresiva, lo mismo que el parámetro ya mencionado previamente de eosinofilia tisular.

Otros autores (5.9.13) además de la linfopenia, señalan a la presencia de complejos inmunes circulantes y a la falta de hipergammaglobulinemia como indicadores pronósticos adversos, aunque sin corroboración estadística significativa.

Por otra parte López Berestein (11) demuestra que la ausencia de alergia y de *gamopatía policlonal* son indicadores de buen pronóstico.

Por lo que, de acuerdo a lo anterior, el pronóstico es malo a pesar de la modalidad terapéutica que se utilice. Con una sobrevida media de aproximadamente 1.5 años y solo un 30% sobrevivirá 2 años (16). Es preciso señalar que las manifestaciones iniciales de este padecimiento, no se relacionan con la evolución posterior de la misma (16).

TRATAMIENTO

No hay tratamiento efectivo. Son los corticosteroides el agente más usado; tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros agentes como ciclofosfamida, COP (citosina, oncovin, prednisona) o MDPP (mostaza, oncovin, prednisona y procarbácina). Aunque en ambas modalidades, los resultados son conflictivos y divergentes. A pesar de que los corticosteroides son considerados el agente de elección; por sus efectos menos tóxicos en comparación al resto de los agentes quimioterápicos. Se ha demostrado menos efecto como monoterapia que en poliquimioterapia. En otros estudios (5,9,13) no se ha demostrado diferencia en la respuesta al compararlos con agentes citotóxicos. La prednisona logra remisión completa en la mitad de los casos. Y las segundas remisiones con dicho fármaco son menores al 20% y de mínima duración. Por lo que es primordial, la individualización del tratamiento y ajuste de acuerdo al curso, respuesta al tratamiento, presencia de complicaciones infecciosas o efectos secundarios a la quimioterapia sobre todo en pacientes seniles. Las infecciones son las mismas a las que se han asociado a immudeficiencias por alteración en las células t e incluyen; las ocasionadas por virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, micobacterias, hongos oportunistas e inclusive parasitos. La mayoría de los pacientes muere por infección, pero entre el 5 y 20% lo hace por el desarrollo de linfoma B ó T, y en casos más raros por enfermedad de Hodgkin (16,39,40,41).

Algunas modalidades de tratamiento reportan beneficios limitados tal es el caso del uso de levamisol, plasmaferesis y de metilprednisolona in--

travenosa a dosis altas.

Pangalis y colaboradores (13) reportó la presencia de remisión completa en el 66% de los casos de su serie, en donde el 33% sobrevivió aproximadamente 42 meses. Observando que la sobrevida en remisión completa era mayor que sin ella, demostrado en forma estadísticamente significativa. Lo mismo se observó para los pacientes que llevaron poliquimioterapia combinada al compararlos con tratamientos con monoterapia.

CONCLUSIONES

Como pudimos constatar, la LAID es una entidad poco frecuente, su presentación en nuestro medio se desconoce. Pero probablemente no sea diferente a la informada en la literatura mundial. Aunque no existen publicaciones al respecto de nuestro país. Los resultados de diversas investigaciones hasta el momento sugieren que aunque la causa de la LAID es desconocida y probablemente pueda variar en diferentes personas; una característica común es la excesiva actividad inmune, que permite el desarrollo de cambios histológicos específicos en tejido linfático y de expansión clonal en los linfocitos B y T. Dicha expansión es la que en ocasiones permite que progrese a linforma bien establecido, o más frecuentemente que involucre ya sea por los procesos normales de inmunorregulación o debido al tratamiento. Parece ser que las células T estimulan la proliferación de células B y su diferenciación a células productoras de inmunoglobulinas. Y se considera que probablemente esta estimulación se deba a factores de crecimiento y diferenciación elaborados por las células T. Esta hiperactividad celular puede verse alterada por supresión inmune más que por estimulación inmune. Y es precisamente en esta etapa, cuando existe la predisposición a infecciones que constituye el mayor problema clínico. Por lo que la LAID, es considerada como un punto intermedio entre una expansión linfoide benigna y una transformación linfoide maligna. Y es probablemente el entendimiento del por qué algunas personas remiten y otras evolucionan a neoplasia, lo que en el futuro nos permita avanzar e interferir en la evolución de la enfermedad. Ya que hasta la actualidad, los resultados en el tratamiento no han sido concluyentes. Se considera que probablemente la ingeniería genética y los avances de la misma puedan contestar en un futuro estas interrogantes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lukes RJ, Tindle BH: Immunoblastic Lymphadenopathy. Paper presented at the workshop on classification of Non Hodgkin's Lymphomas. Univ of Chicago 1973: 25-29.
- 2.- Frizzera G, Moran EM, Rappaport H: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia. Lancet 1974;1:1070.
- 3.- Rappaport H, Moran EM: Angioimmunoblastic (Immunoblastic) Lymphadenopathy. N Eng J Med 1975;292:42.
- 4.- Frizzera G, Moran EM, Rappaport H: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy Diagnosis and clinical course. Am J. Med 1975;59:803-17.
- 5.- Azevedo S, Yunis A: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. Am J Hematol 1985;301-312.
- 6.- Felfer A, Griesser H, Schilling et al: Clonal gene rearrangement patterns correlate with immunophenotype and clinical parameters in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. Am J Pathol 1988; 133:549-56.
- 7.- Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M: Characteristic Karyotypic Pattern in T Cell Lymphadenopathy With Dysproteinemia-Type "Features. Blood 1988; 72:413-21.
- 8.- Knecht H: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy: Ten Years's Experience and State of Current Knowledge. Sem Hematol 1989;26:208-15.
- 9.- Aozasa K, Ohsawa M, Fujita M et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy Review of 44 patients with emphasis on prognostic behavior. Cancer 1989;63:1625-9.
- 10.- Knecht H, Odermatt B, Hayoz D et al: Polyclonal rearrangements of the T cell receptor B chain in fatal angioimmunoblastic lymphadenopathy. Br J Haematol 1989;73:491-6.

- 11.- López Berestein G, Cabanillas F, Osborne B et al: Study of the Natural History of Immunoblastic Lymphadenopathy and Atypical Immunoproliferative Disorders. *Cancer Invest* 1983;1:293-9.
- 12.- Lukes R, Tindle B: Immunoblastic Lymphadenopathy. *N Eng J Med* 1975;292:1-8.
- 13.- Pangalis G, Moran EM, Nathwani B et al: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Cancer* 1983;52:318-21.
- 14.- Patsouris E, Noel H, Lennert K: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy type of T-Cell Lymphoma with a High Content of Epitjelioid Cells. *Am J Surg Pathol* 1989;13:262-75.
- 15.- Soupart A, Saint-Georges, Salhadin A et al: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy With Paraproteinemia. *Arch Intern Med* 1984;144:2092-3.
- 16.- Steinberg A, Seldin M, Jaffe E et al: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinemia. *Ann Intern Med* 1988;108:575-84.
- 17.- Tobinai K, Minato K, Ohtsu T et al: Clinicopathologic, Immunophenotypic Analyses of Immunoblastic Lymphadenopathy-Like T Cell Lymphoma. *Blood* 1988;72:1000-6.
- 18.- Watanabe S, Sato Y, Shimoyama M et al: Immunoblastic Lymphadenopathy, and IBL-like-T Cell Lymphoma. *Cancer* 1986;58:2224-32.
- 19.- Seehafer J, Golbergn, Dicken Ch et al: Cutaneous Manifestations of Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1980;116:41-5.
- 20.- Kosaka M, Iishi Y, Okagawa K et al: Tetramer Bence Jones Protein in the Immunoproliferative Diseases. *Am J Clin Pathol* 1989;91:639-46.
- 21.- Rosenstein E, Rickert R, Gotkin M et al: Colonic Involvement in Antioimmunoblastic Lymphadenopathy Resembling Inflammatory Bowel Disease. *Cancer* 1988;61:2244-50.

- 22.- Archimbaud E, Coffier B, Bryon P et al: Prognostic Factors in Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Cancer* 1987;50:208-12.
- 23.- Pruzanski W, Leith E: A Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. In Rosse WF, Ed. *Clinical Immunology Update*. Vol 4 New York: Elsevier Science Publishing Co; 1985;159-84.
- 24.- Gold J, Sibbald R, Phillips M et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy following typhoid AB vaccination and terminating in disseminated infection. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:1085-8.
- 25.- Morris J, Bird CC: Ultrastructural and immunohistological study of immunoblastic sarcoma developing in child with immunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 1979;44:171.
- 26.- Shamoto M, Suchi T: Intracytoplasmic type A virus-like particles in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 1979;44:1641.
- 27.- Moribe J, Okon E, Matzner Y et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy: A case with an unusual clinical course with marked tumorous infiltration of multiple organs and striking intestinal involvement. *Cancer* 1983;51:487-91.
- 28.- Bauer T, Mendelson G, Hounphrey R et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy progressing to immunoblastic lymphoma with prominent gastric involvement. *Cancer* 1979; 50:2089-98.
- 29.- Krueger G, Konorza G: Angioimmunoblastic lymphadenopathy in persistent virus infection. *Lancet* 1977;2:1135.
- 30.- Paulutke M, Khilani P, Weise R: Immunologic and electronmicroscopic characteristics of a case of immunoblastic lymphadenopathy. *Am J. Clin Pathol* 1976;65:929-41.

- 31.- Bronkum G, Stein H, Lennert K et al: Attempts to demonstrate virus specific sequences in human tumors. EB viral DNA in European Burkitt lymphoma and immunoblastic lymphadenopathy with excessive plasmacytosis. *Int J Cancer* 1976;17:177-81.
- 32.- Virelizier J, Lenoir G, Griscelli C. Persistent Epstein barr virus infection in a child with hipergamma globulinemia and immunoblastic proliferation associated with a selective defect in immune interference secretion. *Lancet* 1978;2:231-4.
- 33.- Offite K, Macris N, Finkbeiner J: Monoclonal hypergamma globulinemia without malignant transformation in angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Am J Med* 1980;80:292-4.
- 34.- Pirker R, Schwarzmeier J, Radaszkiewicz T et al: B-Immunoblastic lymphoma arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Acta Haematol* 1986;75:105-9.
- 35.- Tosi P, Auter A, Cintonino M et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia complicated by kaposissarcoma. *Tumori* 1979;65:363-71.
- 36.- Solan A, Greenwald E, Silvay: Long term complete remission of Kaposi's sarcoma with winblastine therapy. *Cancer* 1981;47:637-9.
- 37.- Reactive Immunoblastic proliferations. *Semin-Diagn-Pathol* 1988;5: 317-28.
- 38.- Nathwani B, Rappaport H, Moran et al: Malignant lymphoma arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 1978;41:598-606.
- 39.- Cullen M, Stansfeld G, Oliver R et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy: Report of ten cases and review of the literature. *QJ Med* 1979; 48:151.

ESTA TESIS NO PUEDE
SARIR DE LA BIBLIOTECA

- 40.- Marchi L, Francisco M, Mairano D et al: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia. *Recent-Prog-Med* 1989;80:326-32.
- 41.- Nathwani B, Rappaport H, Moran E et al: Evolution of immunoblastic lymphoma in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Recent results Cancer Res* 1978;64:235.
- 42.- Zelickson B, Teffero A, Gertz M et al: Transient acantholytic dermatosis associated with lymphomatous angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Acta Derm Venereol* 1989;69:445-8.
- 43.- Jaffe E: Pathologic and clinical spectrum of post thymic T-Cell Malignancies. *Cancer Invest* 1984;2:413-26.
- 44.- Weiss L, Crabree G, Rouse R et al: Morphologic and immunologic characterization of 50 peripheral T-Cell lymphomas. *Am J Pathol* 1985;118:316-24.
- 45.- Lukes R, Tindle B: Immunoblastic lymphadenopathy: A prelymphomatous state of immunoblastic sarcoma. *Recent Result Cancer Res* 1978;64:241.
- 46.- Mazur E, Lovett D, Enriquez R et al: Angioimmunoblastic lymphadenopathy evolution to a Burkitt-like lymphoma. *Am J Med* 1979;67:317.
- 47.- White A, Katz B, Silbert J: Association of Epstein Barr virus with angioimmunoblastic lymphadenopathy like lymphoproliferative syndrome. *Yale J Biol Med* 1989;62:263-9.
- 48.- Pangalis G, Moran E, Rappaport H: Blood and bone marrow findings in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Blood* 1978;51:71-83.
- 49.- Shimizu K, Nagasaka T, Hara K et al: Peripheral T Cell Lymphoma: clinicopathologic analyses of 25 cases. *Jpn J Med* 1989;28:569-76.
- 50.- Koo Ch, Nathwani B, Winberg C et al: Atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation in lymphonodes of patients with autoimmune-disease associated lymphadenopathy. *Medicine* 1984;63:274-90.