

HOSPITAL CLINICOQUIRURGICO DOCENTE "GENERAL CALIXTO GARCIA"

## Linfadenopatía angioinmunoblástica.

### A propósito de 2 casos

*Dra. Gladys Sastre de la Peña*

*Dra. Olga Píera Rosillo*

*Dr. Rodolfo Sotolongo Garda*

*Dr. Julio Martínez Martínez*

Sastro de la Peña G. y otros: *Linfadenopatía angioinmunoblástica. A propósito de 2 casos.*

Se informan 2 casos diagnosticados por biopsia ganglionar en nuestro hospital como linfadenopatía angioinmunoblástica. En ambos la edad fue inferior a 40 años; en uno la evolución fue satisfactoria y el otro falleció. Se comprobó el diagnóstico de linfoma de Hodgkin en una segunda biopsia. El cuadro clínico e histórico se corresponde con los informados por otros autores. Se hace una revisión de la entidad que simula clínica e histológicamente un linfoma.

#### INTRODUCCION

La linfadenopatía inmunoblástica o angioinmunoblástica (LAI), es una enfermedad cuyo cuadro clínico e histórico semeja al del linfoma de Hodgkin.<sup>3</sup>

La primera comunicación escrita de esta entidad fue hecha por Frizzera y Rappaport, en el año 1974.<sup>2,3</sup>

Esta linfadenopatía fue identificada como una enfermedad incluida en el grupo de los linfomas por Luke, en 1963.<sup>1,2</sup>

Hasta el presente la patogenia de la LAI se desconoce y son considerados como posibles factores causales medicamentos, virus e inmunocomplejos.

Los medicamentos más ampliamente asociados a la LAI son los antibióticos (penicilina, ampicilina, sulfamida) y los anticonvulsivos: no se ha hallado hasta el momento ningún medicamento común en las publicaciones de la entidad. Los medicamentos implicados actuarían como haptenos para autoantígenos, sensibilizando los linfocitos B después de pasar la tolerancia dependiente de los linfocitos T.

El hallazgo de inclusiones citoplasmáticas tubulares en células endoteliales de los vasos proliferados y en células linfoides en el ganglio, hace pensar en una posible causa viral, pero no ha podido comprobarse.

Además, se han encontrado partículas virales intracitoplasmáticas similares a las del tipo A y se ha aislado el genoma del virus Epstein-Barr en células ganglionares junto a un aumento de los anticuerpos contra el antígeno de la cápsida de este virus. En varios tumores humanos existen partículas virales tipo (ARN) ácido ribonucleico, sobre todo las del tipo C, pero también las del tipo B y A. El aislamiento de estas partículas, incluso del genoma del virus de Epstein-Barr en un caso de LAI, no prueba ser el agente causal, pues estos hallazgos o coincidencias no son aceptados hasta el momento como agente causal.

Hay 2 grupos de teorías en relación con la patogenia: la autoinmune y la hiperinmune.

#### Teoría autoinmune

Esta considera a la LAI como una autoagresión del sistema inmunocompetente y son propuestos 2 mecanismos:

1. Pérdida de la tolerancia de los linfocitos T frente a determinados antígenos, por modificación del carrier o por adición de uno completamente nuevo a los determinantes antigénicos. El organismo tiene tolerancia para los propios antígenos que reconoce como tales, si éstos son modificados o si se unen a ellos sustancias extrañas antigénicas, se crean anticuerpos y se produce daño hístico. Por este mecanismo actuarían los medicamentos y los virus.
2. Insuficiencia funcional de los linfocitos T supresores (Ts), que da lugar a la aparición de autoanticuerpos o linfocitos transformados sensibilizados. La pérdida del factor modulador hace que los linfocitos B fabriquen anticuerpos contra las propias estructuras orgánicas.

Se ha descrito disminución de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> conjuntamente con la existencia de vasculitis, implicándose los inmunocomplejos en la patogenia de la LAI.

Participan, según esta teoría autoinmune que parece ser la teoría patogénica más probable, los 2 sistemas de linfocitos, lo cual explica la hipergammaglobulinemia, la presencia de autoanticuerpos, la linfopenia, la proliferación de linfocitos B en los cortes ganglionares y la anergia cutánea.

#### Teoría hiperinmune

Según estas teorías, la LAI es una entidad caracterizada por una respuesta exagerada del sistema inmunocompetente, ya por trastorno de éste o por excesiva estimulación antigénica. Dentro de esta teoría podemos considerar 2 tipos:

1. Los que consideran que la LAI es una hiperreactividad primaria del sistema de linfocitos B frente a niveles normales de estimulación antigé-

nica que daría lugar a gran proliferación de inmunoblastos, células plasmáticas y plasmacitoides en los ganglios linfáticos, asociada a gammapatía policlonal. Este estado hiperreactivo sería latente en el individuo y cualquiera de los agentes causales podría inducirlo.

2. El segundo tipo considera que la LAI es una hiperreactividad de los linfocitos B por excesiva estimulación antigénica crónica, la cual es ya conocida en la patogénesis de los síndromes inmunoproliferativos que pueden terminar como procesos neoplásicos.

La linfadenopatía angioinmunoblástica es una enfermedad sistémica caracterizada por fiebre, pérdida de peso y adenopatías generalizadas; se ha descrito hepatosplenomegalia, anorexia, erupciones cutáneas, anemia hemolítica e hipergammaglobulinemia policlonal.<sup>4,5</sup>

El diagnóstico de esta entidad se hace por estudio histórico en muestras de ganglios biopsiados.

Los ganglios linfáticos afectados muestran pérdida extensa de la arquitectura ganglionar normal, con proliferación arboriforme de vasos sanguíneos de paredes gruesas, las células presentes son inmunoblastos y células plasmáticas; se observa depósito de material rosado amorfo intersticial que es ácido paraaminosalicílico (PAS) positivo.<sup>4,5,6</sup> No se observan células de Sternberg-Reed.<sup>6</sup>

La evolución de estos casos se informa como fatal en 18 pacientes,<sup>1,4</sup> en los cuales el promedio de vida fue de 18 meses. En tres de los casos informados por *Luke*, la enfermedad evolucionó a un linfoma maligno.<sup>1,4</sup>

Por ser esta entidad de interés para clínicos y patólogos, decidimos presentar 2 casos cuyo estudio biopsico ganglionar fue linfadenopatía angioinmunoblástica y hacer algunas consideraciones en relación con su edad de presentación y evolución de los mismos.

### *Presentación de casos*

#### *Caso No. 1*

Paciente masculino de 39 años, de la raza blanca, de profesión chofer, natural de la provincia de Pinar del Río. Ingresó en nuestro Hospital el 17 de julio de 1980 por notar adenopatías cervicales, axilares e inguinales de un mes de evolución.

*Antecedentes patológicos personales:* sólo refiere enfermedades propias de la infancia.

*Antecedentes patológicos familiares:* madre muerta de tuberculosis pulmonar.

*Hábitos tóxicos:* tabaco++-, café +++

*Interrogatorio por aparatos:* astenia, anorexia y pérdida de 10 libras de peso.

*Examen físico:* se comprobaron múltiples adenopatías cervicales bilaterales, elásticas, de 2 a 3 cm, no dolorosas, no adheridas a planos profundos; además, con iguales características se encontró adenomegalias múltiples en regiones axilares e inguinales.

*Examen de la piel:* en las primeras evoluciones, se constataron lesiones hipocrómicas que alternaban con otras eritematosas y pruriginosas en la cara y las extremidades superiores.

*Exámenes complementarios:* el hemograma mostró eosinofilia, el resto negativo. Se le realizó una prueba de Paul Bunnell, cuyo resultado fue 1 X 14. Los rayos X de tórax y el electrocardiograma fueron normales. Se tomó ganglio para biopsia, que se informó compatible con linfadenopatía angioinmunoblástica y se sugirió investigar toxoplasmosis.

El paciente evolucionó favorablemente con febrículas esporádicas y un mes después de su ingreso fue dado de alta; se mantuvo teniendo el control del caso por consulta externa.

En el segundo ingreso, en consulta externa le indican daraprim por la sospecha de toxoplasmosis. Reingresa ocho meses después con febrícula y toma del estado general; en este ingreso presenta máculas eritematosas diseminadas en el tórax y el abdomen.

Las adenopatías aumentaron y se informan paquetes ganglionares en la región lateral del cuello y la axila derecha. Se constata al examen físico, además hepatomegalia que rebasaba 2 cm el reborde costal derecho, lisa, no dolorosa, de borde romo.

El hemograma mostró una ligera linfopenia y el resto de los exámenes complementarios, incluyendo una prueba de toxoplasmosis, fueron normales.

Se realizó una laparoscopia que informó hepatomegalia de 2 cm con punteado blanquecino, esplenomegalia grado II y en el epigastrio, formaciones redondeadas de 2 a 3 cm que parecían corresponder a adenopatías. Se planteó como hígado de aspecto infiltrado.

Se realizó una biopsia ganglionar que informaron como linfoma de Hodgkin, variedad celularidad mixta.

Se impuso tratamiento con citostáticos y esferoides, con lo que mejoró notablemente el estado general. Fue dado de alta y se trasladó a Pinar del Río, donde continuó con quimioterapia (6 ciclos) tipo MOPP.4

Seis meses después, reingresa con marcada toma del estado general, anemia intensa con leucopenia y trombocitopenia, con un examen de eritrosedimentación de tres cifras. El paciente fallece en un cuadro de sangramiento digestivo alto.

#### Caso No. 2

Paciente masculino de 28 años de edad, raza blanca, de profesión chofer, natural de la provincia La Habana. Ingresó el día 4 de abril de 1984 en nuestro Hospital, con el diagnóstico de síndrome febril de 25 días de evolución acompañado de adenopatías cervicales e inguinales.

*Antecedentes patológicos personales:* Ingresado dos años antes por hepatitis.

*Antecedentes patológicos familiares:* nada de significación.

*Hábitos tóxicos:* no tabaquismo, café +++.

*Interrogatorio por aparatos:* la hepatitis ya referida y prurito generalizado.

*Examen físico:* febril, temperatura de 38 °C vespertina, adenopatías de 2 cm de diámetro en la región cervical derecha, no dolorosa y no adherida a planos profundos; en la región inguinal derecha se palpó adenopatía de 2-3 cm de diámetro de iguales características. En la región anterior del tórax se observaron lesiones hipercrómicas de 2-3 cm de diámetro, y en el abdomen y extremidades había lesiones hipocrómicas. Desde el inicio de la enfermedad refirió prurito generalizado.

*Exámenes complementarios de significación:* hemoglobina normal; leucocitos 8 000 x mm<sup>3</sup>; linfopenia 10; eritrosedimentación en 5 mm; electroforesis de proteínas: hipergammaglobulinemia 35 %; rayos X de tórax normal.

Laparoscopia: hígado aumentado de tamaño, rebasa 2 cm el reborde costal; esplenomegalia grado II. Se realizó biopsia hepática, la cual informaron como esteatosis hepática ligera. Se practicó biopsia del ganglio, donde se informó que la misma era compatible con una linfadenopatía angioinmunoblástica. Se discutió el caso en el colectivo y se decidió comenzar tratamiento con corticoides a razón de 10 mg diarios. A los 20 días de haber comenzado la terapia esteroidea la fiebre desapareció. Se egresa al paciente, el cual es seguido por nosotros en consulta. Actualmente continúa asintomático. Los exámenes complementarios están dentro de los límites normales, incluyendo la electroforesis de proteínas.

---

mostaza nitrogenada, oncobín, procarbina.

## DISCUSION

En los 2 casos de LAI que hemos informado, la edad de los pacientes fue de 39 y 28 años respectivamente, lo que no concuerda con lo informado por otros autores que señalan como más frecuentes las edades por encima de la cuarta década de la vida.<sup>1,3</sup>

Ambos pacientes pertenecían al sexo masculino; se ha señalado este sexo como el más afectado.<sup>1,6</sup>

Desde el punto de vista clínico, estuvo presente la fiebre con adenopatías generalizadas y la hepatosplenomegalia en ambos casos, lo que corresponde con el informe de otros autores.<sup>45</sup>

Nuestros pacientes presentaron manifestaciones dermatológicas caracterizadas por lesiones hipocrómicas, en algunas zonas hiperocrómicas; el prurito estuvo presente en ambos pacientes.

Uno de los pacientes evolucionó a un linfoma de Hodgkin veinte meses después de haber sido diagnosticado de LAI y recibir poliquimioterapia tipo MOPP.

El otro paciente se encuentra asintomático y lleva tratamiento con corticosteroides en dosis de 10 mg diarios desde hace cinco meses, las adenopatías han disminuido de tamaño y la fiebre desapareció.

En cuanto al estudio hístico, ambos casos cumplen los criterios histopatológicos que definen a esta entidad: proliferación vascular arborescente, infiltrado polimorfo con inmunoblastos, células plasmáticas y depósitos intercelulares acidófilos.

## SUMMARY

Sastre de la Peña, G. et al. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Apropos of two cases.*

Two cases diagnosed in our hospital as angioimmunoblastic lymphadenopathy by ganglial biopsy are reported. In both cases, age was under 40 years. In one patient evolution was satisfactory; the other one died. By a second biopsy, diagnosis of Hodgkin's lymphoma was proved. Clinical and histic picture agrees with those reported by other authors. The entity, simulating clinically and histologically a lymphoma, is reviewed.

## RÉSUMÉ

Sastre de la Peña, G. et al.: *Lymphadénopathie angio-immunoblastique. A propos de 2 cas.*

Il est rapporté 2 cas diagnostiqués par biopsie ganglionnaire dans notre hôpital comme porteurs de lymphadénopathie angio-immunoblastique. Les deux sujets étaient âgés de moins de 40 ans; un malade a montré une évolution satisfaisante et le deuxième est décédé. Une deuxième biopsie a révélé un lymphome de Hodgkin. Le tableau clinique et tissulaire s'accorde à ceux des cas rapportés par d'autres auteurs. Une revue est faite de l'entité qui simule clinique et histologiquement un lymphome.

## BIBLIOGRAFIA

1. López Miras, A.: Linfadenopatía angioinmunoblástica. Rev Clin Esp 168, 365-372, 1983.
2. Frizzera, G.; H. Ftappaport: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Lancet 1: 1070, 1974.

3. *Frizzerà, G.:* Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Am J Med 59: 803-818, 1975.
4. *Anderson, W. A.:* Patología de Mulr's. Compendio de Anatomía Patológica y Patología General. 2da. ed. Madrid, España, Espaxs, 1982. P. 676.
5. *Ashley, D. B. J.:* Apariencia histológica de los tumores de Evan's. 3ra ed, Londres, Nueva York, Churchill Livingston, 1978. P. 192.
6. *Anderson, W. A.; J. M. Klssane:* Pathology. 7ma. ed., Vol. II, Saint Louis, Mosby Co, 1977. P. 1523.

Recibido: 27 de enero de 1985

Aprobado: 12 de agosto de 1985

Dra. *Gladys Sastre de la Peña*  
Calle 8 No. 634, Vedado,  
Municipio Plaza de la Revolución  
Ciudad de La Habana  
Cuba.