

REVISIÓN

Linfomatosis intravascular

Jesús del Pozo, Jesús García-Silva y Eduardo Fonseca

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña.

El linfoma intravascular o angioendoteliomatosis maligna es un linfoma extranodal no hodgkiniano de células grandes, infrecuente (se han descrito poco más de 120 casos), y de mal pronóstico. Se caracteriza por colecciones multifocales e intraluminales de células mononucleares atípicas de origen linfoide, principalmente de tipo B, que pueden afectar a cualquier órgano. Destacan por su frecuencia la alteración del estado general, la piel y el sistema nervioso.

ASPECTOS HISTÓRICOS

La proliferación intravascular de células neoplásicas que crecen dentro de la luz y pueden llegar a obstruirla por completo es un patrón histopatológico raro, que fue descrito inicialmente por Merklen y Wolf¹ en 1928 y nuevamente en el año 1958 por Gottron y Nikolowsky². Pero el nombre de angioendoteliomatosis, con que se conoció esta entidad en sus comienzos, se debe a Pfleger³ y Tappeiner⁴, en 1959 y 1963, quienes la denominaron *angioendotheliomatosis proliferans systemisata*. Las primeras descripciones corresponden a la bibliografía dermatológica, pero pronto se comprobó la participación multisistémica de la enfermedad. Inicialmente, tenía un comportamiento indeterminado, pero tras la evaluación de nuevos casos se dividió en dos tipos, una forma maligna, angioendoteliomatosis maligna, a la que nos referiremos, y una forma benigna, la angioendoteliomatosis reactiva. La distinción de ambas desde un punto de vista estrictamente histológico era difícil, incluso con una correlación clinicopatológica adecuada, de modo que los estudios inmunohistoquímicos⁵, cuando se dispuso de ellos, pero sobre todo la evolución del cuadro, eran la forma principal de diferenciarlas.

Petito et al en 1978⁶, y Wick et al⁷, en 1981, revisaron los casos de angioendoteliomatosis en ese momento, considerándola una proliferación de células endoteliales. Hasta el año 1981 había 40 casos publicados con los

diferentes nombres empleados hasta ese momento: angioendoteliomatosis neoplásica, angioendoteliomatosis maligna, angioendoteliomatosis sistémica, angioendoteliomatosis proliferante, endoteliomatosis y hemangiendoendoteliomatosis.

En 1982 Ansell et al⁸ plantean por primera vez la posibilidad de que la linfomatosis intravascular se tratara en realidad de un linfoma y no de una neoplasia de origen endotelial. Los estudios realizados con posterioridad confirmaron inequívocamente esta opinión, hoy aceptada de forma generalizada.

ORIGEN CELULAR DE LA LINFOMATOSIS INTRAVASCULAR

Inicialmente se pensó que este tumor tendría un origen endotelial –de ahí el nombre de angioendoteliomatosis maligna–, entre otras razones porque las células tumorales eran positivas para el factor VIII⁹ (un conocido marcador inmunohistoquímico de las células endoteliales) y por la presencia de cuerpos de Weibel-Palade^{6,7} en el estudio con microscopía electrónica, los cuales son componentes intracelulares que se encuentran de forma predominante, pero no exclusiva, en las células endoteliales. Esta positividad para el factor VIII posteriormente se demostró que era falsa y se debía a la absorción del factor Von Willebrand por las plaquetas circulantes entre las células del tumor¹⁰. Los cuerpos de Weibel-Palade también se consideraron como falsos positivos, debido al atrapamiento de células endoteliales reactivas en el seno del tumor; de modo que estudios posteriores⁸ no confirmaron la presencia de estas estructuras.

Las razones que a continuación exponemos de forma conjunta llevaron a reclasificar la angioendoteliomatosis maligna como un linfoma:

- La coexistencia en algunos enfermos de un linfoma previo con angioendoteliomatosis maligna⁸.
- La expresión por parte de las células neoplásicas del antígeno común leucocitario, que es un marcador de los linfocitos^{11,12}.
- La ausencia de expresión del F VIII¹⁰.
- Los estudios ultraestructurales, que revelaron que las células neoplásicas no presentaban cuerpos de Weibel-Palade y eran diferentes de las células endoteliales¹⁰.
- Los estudios de inmunohistoquímica¹³⁻¹⁷, citogenéticos¹⁸ y, posteriormente, de reordenamiento genético (Shoutern-Blot¹⁹ y PCR) demostraron el origen de esta neoplasia, siendo la mayoría de los casos descritos de estirpe linfoide B, aunque unos pocos casos tenían fenotipo T^{20,21}.
- La respuesta de la enfermedad a tratamientos utilizados normalmente para los linfomas y las leucemias²².

De este modo, en la actualidad esta entidad se considera como un linfoma extranodal no hodgkiniano y el nombre con el que normalmente se designa es linfomatosis intravascular o linfoma angiotrópico.

Correspondencia: Dr. J. Del Pozo Losada.
Servicio de Dermatología. Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 La Coruña.
Correo electrónico: der@canalejo.org

EPIDEMIOLOGÍA

La linfomatosis intravascular suele ocurrir en personas entre 40 y 80 años de edad (con una media de edad aproximada de 55 años), pero aunque predomina en la edad adulta, hay varios casos descritos en la infancia y la adolescencia, como el de un feto con un síndrome TORCH, otro en un niño de 12 años²³ y otro en un joven de 18 años²⁴.

En los casos publicados no se ha encontrado un predominio por sexos. Es de destacar que muchos de ellos se dieron en pacientes asiáticos y con unas peculiaridades especiales, que han llevado a algunos autores a denominarlos como la variedad asiática de la linfomatosis intravascular²⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al poder estar implicado cualquier vaso de la economía, la linfomatosis intravascular suele presentarse de forma poco específica y muy variable. Por ello, su diagnóstico es casi siempre difícil; de hecho, más de la mitad de los casos se han diagnosticado *postmortem*. Lo más habitual es una afectación multiorgánica de curso rápido, pero puede aparecer como una enfermedad localizada y hay casos descritos con un curso crónico. Son muchos los diagnósticos iniciales que se han planteado en estos enfermos, lo que nos da una idea de su heterogeneidad clínica: neumonía viral, sífilis diseminada, tuberculosis, enfermedad pulmonar intersticial idiopática, vasculitis sistémica, miopatía primaria, gangrena secundaria a enfermedad vascular periférica arterioesclerótica, demencia idiopática, síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas, síndrome de Sjögren, etc.

La piel y el sistema nervioso central son los órganos que con más frecuencia están afectados en el inicio de la enfermedad, a diferencia de los ganglios linfoides, el bazo y la médula ósea, que no suelen alterarse al comienzo, al menos morfológicamente. Sin embargo, hay un estudio reciente de PCR para detectar genes de la cadena pesada de las inmunoglobulinas que indica una alta tasa de afección en la médula ósea en individuos morfológicamente normales²⁶, por lo que estos datos en la actualidad están cuestionados. Pero el desarrollo de una linfomatosis intravascular puede implicar a cualquier órgano: próstata^{15,27}, glándulas adrenales^{11,13,16,28}, ganglios linfáticos^{11,13,14}, bazo^{11,13}, hígado^{11,13,29}, riñón^{11,13,14,30-32}, pulmón^{11,13,14,27,33-35}, órganos endocrinos³⁶, médula ósea³⁷⁻³⁹, tracto gastrointestinal^{14,40}, mamas^{11,12}, órganos genitales^{12,14}, nariz⁷, huesos²⁷, ojos⁴¹ y corazón^{11,13,14}.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Aproximadamente un 85% de los enfermos tienen manifestaciones neurológicas⁴²⁻⁴⁵, que se pueden encuadrar de forma general en uno de los siguientes tipos:

- Accidentes cerebrovasculares progresivos multifocales, que llevan a un cuadro de demencia subaguda y progresiva, con episodios seudoictales superpuestos. Estos episodios sugieren isquemia de pequeñas arterias y ocu-

rren generalmente en ausencia de un estado de hipercoagulabilidad o una fuente de material embólico como una infección. Por tanto, son lesiones de infarto cerebral, aunque en algunos casos se producen hemorragias cerebrales. La TC revela habitualmente hipodensidades corticales o subcorticales aisladas o múltiples, periventriculares o centrales, asociadas a atrofia cortical. Es poco frecuente la presencia de efecto masa. La RM suele evidenciar múltiples hipodensidades como áreas de infarto vistas de forma general con la señal T2. La angiografía en ocasiones demuestra estenosis multifocales de los vasos u oclusión seudovasculítica de los mismos.

- Síndromes vasculares de raíces nerviosas o medulares, caracterizados por paraparesias, dolor e incontinencia. Se han descrito casos con niveles fluctuantes de dolor y sensibilidad, paraparesias tanto flácidas como espásticas, dolores radiculares, parestesias en las piernas, retención urinaria, atrofia muscular y fasciculaciones. El electromiograma puede revelar denervación aguda, la velocidad de conducción de los nervios puede ser normal o estar disminuida, y la mielografía puede demostrar la afectación de la médula espinal o de la cola de caballo. La RM puede ser de gran utilidad en estos casos para determinar de forma exacta la afección existente.

- Encefalopatía subaguda, que como ya hemos comentado suele ser consecuencia de los infartos repetidos; es bastante frecuente que se asocie con convulsiones.

- Neuropatías periféricas o craneales. Suelen ocurrir por la afección de los *vasa nervorum* y se han descrito mononeuropatías aisladas y múltiples, neuropatías faciales, vestibulococleares, de los nervios oculomotores y del trigémino. No es raro que acompañando a las manifestaciones neurológicas aparezcan alteraciones visuales, como neuropatía óptica isquémica, palpiledema, uveítis, vitritis, iridociclitis u oclusión de la arteria central de la retina.

- Convulsiones, miopatía y dificultades oculares pueden coexistir con las presentaciones anteriormente descritas.

Manifestaciones generales

Los síntomas constitucionales específicos incluyen fiebre, pérdida de peso, debilidad y malestar general. En muchos casos de linfomatosis intravascular los síntomas constitucionales son la primera manifestación de la enfermedad. Muchos de estos casos se presentan y son estudiados en un principio como una fiebre de origen desconocido, en cuyo diagnóstico diferencial se debería siempre incluir esta entidad. Otros comienzan solamente con anemia progresiva, que precisa incluso transfusiones⁴⁶. Un caso comenzó como una anemia hemolítica⁴⁷. La cefalea resistente al tratamiento también es un síntoma común de inicio, precediendo a las manifestaciones neurológicas más intensas¹⁴. A diferencia de otras enfermedades linfoproliferativas malignas, en este cuadro no suele haber fiebre elevada en los estadios iniciales, pero sí en los estadios finales, en los que la sobreinfección es un hecho frecuente.



Figura 1. Áreas livedoides en la cara anterior del tronco que afectan ambas mamas y asientan sobre placas induradas. Es de reseñar la aparición repentina de las lesiones en 24-48 h, así como la rápida extensión de las mismas.

Manifestaciones dermatológicas

Las manifestaciones cutáneas son de gran importancia, por una parte porque la piel es uno de los órganos que se afecta con más frecuencia, aproximadamente en un tercio de los enfermos^{48,49} y, por otra, porque debido a su accesibilidad es fácil realizar una biopsia, de modo que es el órgano de elección para conseguir un diagnóstico precoz, prioritario para el desenlace posterior de la enfermedad.

Las lesiones cutáneas son la primera manifestación en unos pocos casos, precediendo a las neurológicas. Más raro aún es que aparezcan de forma simultánea, y lo más frecuente es que lo hagan después de las neurológicas. Raramente remiten de forma espontánea.

De forma general, la afección cutánea en la linfomatosis intravascular, tanto si es la primera manifestación de la enfermedad como si ocurre tras la afección de otros órganos, comienza en las extremidades inferiores, el abdomen o ambos⁴⁶, aunque también hay casos en que se ha descrito el inicio de las lesiones en la cara^{7,50}. Las presentaciones más comunes son en forma de áreas de edema o induración⁵¹. Esta induración puede ser superficial –formando placas eritematosas– profunda –originando áreas induradas difusas solamente objetivables a la palpación, o formando lesiones induradas nodulares, que cuando afectan a las extremidades inferiores constituyen una paniculitis inflamatoria⁵²–. La piel suprayacente puede estar normal, con telangiectasias⁵³ o formando áreas livedoides (figs. 1 y 2). Esta presentación se explica porque los vasos afectados suelen localizarse en la dermis profunda o en el panículo adiposo, por lo que la primera manifestación suele corresponder a una paniculitis. Hay casos en que se producen incluso ulceraciones por necrosis de los tejidos suprayacentes a los vasos afectados²⁰.

Pero la piel, al igual que ocurre en otros órganos, puede alterarse en esta enfermedad de maneras muy diversas, lo que hace preciso un alto índice de sospecha para llegar a un diagnóstico clínico. Dentro de ellas se han descrito:



Figura 2. Lesiones superponibles localizadas en la cara anterior del abdomen.

- Candidosis oral acompañada de telangiectasias en el tórax, que fueron haciéndose más evidentes durante la evolución de la enfermedad^{54,55}, o telangiectasias generalizadas persistentes y de reciente aparición⁵⁶.

- Máculas purpúricas asintomáticas de 10 años de evolución, acompañadas de fiebre intermitente⁵⁷.

- Hiperpigmentación macular de las extremidades inferiores, con posterior generalización y evolución a gangrena²⁷.

- Simulando lesiones de tipo carcinoma epidermoide del pene o lesiones de sarcoma de Kaposi⁵⁸.

- Afección primitiva de hemangiomas cutáneos previos⁵⁹.

- Nódulos con lesiones eritematosas lineales de disposición radial en la piel suprayacente⁶⁰.

- Placas seudoequimóticas⁶¹.

- Púrpura palpable⁵⁸.

- Livedo reticular aislada o en el contexto de una coagulación intravascular diseminada (CID)⁶².

- Edema de una o ambas extremidades inferiores⁶³⁻⁶⁵.

- Edema periorbitario y congestión nasal^{7,27}.

- Afección de los vasos subcutáneos, sin que macroscópicamente hubiera ninguna lesión⁶⁶.

- Simulando otras enfermedades: sarcoidosis, morfea⁶⁷, enfermedad de Weber-Christian⁶⁸, síndrome de Sweet, vasculitis^{50,58,69}, etc.

PATOGENIA

Gallatín et al⁷⁰ postularon que los linfocitos maduros expresan receptores de superficie para las células endoteliales, a las cuales pueden unirse para salir del torrente sanguíneo, pero sus precursores se ligan a ellas más débilmente. Es lo que se ha llamado las propiedades *homing* o «vuelta a casa» de los linfocitos, interacciones entre el endotelio de las vénulas grandes y estas células a través de receptores específicos o de moléculas de adhesión. Estos receptores median el transporte de los linfocitos a través de los nódulos linfoides o de las placas de Peyer.

Las células neoplásicas en el linfoma intravascular pueden estar detenidas en un momento determinado de la di-

ferenciación o tener una expresión anómala, que no les permite reconocer los receptores del endotelio venular (alteraciones en el *Hermes 3 homing receptor antigen*)^{71,72}. Quizás este hecho impida a estas células salir del torrente sanguíneo, al no poder unirse a las células endoteliales, de modo que su crecimiento es totalmente intravascular. Pero la relación exacta entre estos hechos y la afección intravascular exclusiva todavía no ha podido ser determinada y hay algunos casos descritos en que también existe afección extravascular. Recientemente, Ponzone et al⁷³ publicaron 4 casos en los cuales el estudio inmunohistoquímico revelaba una pérdida de expresión de dos moléculas de adhesión, CD29 (una integrina β1 necesaria para el movimiento intravascular de los linfocitos, sobre todo de la migración extravascular) y CD54 (ICAM-1, también implicada en la migración transvascular de los linfocitos), que podrían contribuir a la distribución intravascular y a la diseminación de estos linfomas.

Hsiao et al⁷⁴ describen un paciente con sida y sarcoma de Kaposi diseminado relacionado con el herpes virus humano tipo 8, en el que la autopsia demostró dentro de los vasos del sarcoma Kaposi una linfomatosis intravascular de origen B, sin estar afectados el resto de los vasos. En este caso podría haber ocurrido que citocinas liberadas por células del sarcoma de Kaposi atraigan a los linfocitos que se depositan en el interior de los vasos. Además, dentro de las células del linfoma se encontraron transcriptos del virus de Epstein-Barr (VEB). Otra hipótesis es que esta enfermedad pudiera estar relacionada en algunos casos con enfermedades virales previas y con el estado de inmunosupresión. Esto está apoyado por los siguientes hechos:

- Hay casos asociados a VIH⁷⁵.
- Un caso estaba asociado a linfopenia CD4+ idiopática⁷⁶.
- También se ha observado asociación a VEB^{74,77,78}.
- Podría existir relación entre el VHH-8 y la linfomatosis intravascular⁷⁴.
- En un caso existía una asociación indirecta de linfomatosis intravascular con un virus linfotrópico humano de células T⁷⁹.
- Al menos 3 casos habían recibido quimioterapia por otros linfomas.
- Hay casos asociados a carcinomas concurrentes (próstata⁸⁰, hígado⁸¹) o previos²², a enfermedad pulmonar intersticial⁸², a diabetes mellitus⁸³ y a la utilización crónica de esteroides⁸⁴.

En los casos de Sepp et al, de linfomatosis intravascular de origen T, estos autores encuentran en los cultivos celulares de las células progenitoras de sangre periférica un factor sérico mielosupresor responsable de la anemia crónica subyacente y de la leucopenia que presentaban estos enfermos. Esta citocina se cree que es producida por las células tumorales. Estos hechos no se han repetido en casos posteriores.

Un enfermo con una artritis reumatoide de larga evolución que acompañaba a un síndrome de Sjögren, clíni-

camente se presentó como placas morfeiformes en las extremidades inferiores. Los autores proponen que este raro tumor debe de ser añadido a la larga lista de síndromes mieloproliferativos que pueden asociarse a la artritis reumatoide. Además de este caso, se han publicado otros 5 asociados a fenómenos de autoinmunidad, 4 en pacientes con ANA positivos, otro con artritis reumatoide y una anemia hemolítica Combs positiva, otro un lupus eritematoso y otro una enfermedad de Sjögren. Dada la frecuencia de estos procesos en la población general, probablemente se tratará de relaciones casuales.

Un caso de linfomatosis intravascular de tipo T se asoció a un linfoma de tejidos blandos que había sido extirpado años antes⁸⁵. Se desconoce si la linfomatosis intravascular es primariamente un linfoma angiotrópico o se trata de la diseminación secundaria intravascular de un linfoma previo. En el paciente referido, los resultados histológicos e inmunohistoquímicos de ambas lesiones, la previa de tejidos blandos y la linfomatosis intravascular, fueron idénticas, lo que sugiere que la linfomatosis intravascular podría tratarse de un linfoma intravascular secundario, diseminado a partir de un linfoma previo de tejidos blandos. Hay otros casos de linfomatosis intravascular asociados a linfomas previos,^{8,22,44,61,81,86,87} o sarcomas, y algunos en que los diagnósticos de linfoma y linfoma intravascular fueron hechos de forma simultánea⁴⁶.

La razón por la cual el linfoma maligno intravascular afecta de forma preferencial ciertas estructuras según los casos (p. ej., un caso en que aparecieron sobre angiomas previos) así como la predilección por las estructuras de origen ectodérmico, como la piel y el sistema nervioso central, es desconocida.

HISTOPATOLOGÍA

Histológicamente, la linfomatosis intravascular se caracteriza por una proliferación de células mononucleares atípicas y pleomórficas, que llenan la luz de los pequeños vasos (capilares, venas o arterias) dilatados⁸⁸. Se acompañan de depósitos intravasculares bastante intensos de fibrina, que junto con las células neoplásicas pueden llegar a ocluir totalmente la luz. Estos hallazgos son focales, segmentarios y enteramente intravasculares, pero en algunos casos puede producirse una extensión extravascular^{89,90}.

En la piel los vasos afectados se localizan de forma fundamental en el tejido celular subcutáneo y en las partes profundas de la dermis, mientras que los vasos de la dermis superficial suelen estar respetados. Estos vasos ectásicos tienen ocluida la luz por una proliferación no cohesiva de células grandes, citológicamente atípicas, con clara hipercromasia, altos rangos núcleo/citoplasma, prominencia nucleolar y actividad mitótica (figs. 3 y 4) y a menudo adoptan una apariencia multilobular o glomeruloide⁹¹.

La proliferación intravascular es predominantemente subendotelial y en general, no hay formación de nuevos canales vasculares como ocurre en el angiosarcoma. No suele haber proliferación extravascular o extravasación

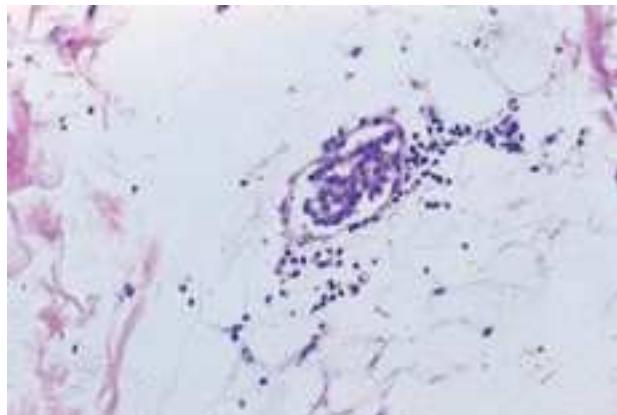


Figura 3. Tejido celular subcutáneo en que podemos observar un vaso dilatado que presenta en su interior células de aspecto linfoidal, pero de gran tamaño y con núcleos irregulares. Contrastan con el infiltrado linfoidal alrededor del vaso, cuyos linfocitos no tienen características atípicas.

hemática y son frecuentes los trombos de fibrina. La fibrosis adventicial y una respuesta perivascular linfocítica es prácticamente constante. En los casos en que la afección intravascular llega a formar una verdadera trombosis de los vasos, podemos constatar datos relacionados con la isquemia multifocal, y como ya se ha comentado en la clínica, pueden encontrarse ulceraciones secundarias a la necrosis de un territorio dependiente de un territorio vascular afectado²⁰, e incluso lesiones de gangrena en las extremidades inferiores. Estos cambios secundarios pueden ser más llamativos que la propia proliferación intravascular de células. Por ello, en las biopsias, sobre todo si son de lesiones muy evolucionadas, es muy importante que exista una alta sospecha clínica para que las células mononucleares intravasculares no pasen desapercibidas. En muchas ocasiones destaca la aparatosidad de las manifestaciones clínicas, si las comparamos con las anodinas alteraciones histopatológicas.

En este proceso prácticamente no se han encontrado células neoplásicas libres en sangre periférica (sólo en 2 casos^{7,8}) ni en el líquido cefalorraquídeo y tampoco se forman masas tumorales definidas. La linfomatosis intravascular afecta con frecuencia de forma secundaria al corazón, el aparato gastrointestinal, los riñones o el tracto genital, lugares considerados extraños como asiento de metástasis de tumores primarios malignos de otros tipos.

Como ya se ha comentado en el inicio de esta revisión, la inmunofenotipificación de estas lesiones ayudó tanto a diferenciar los casos de angioendotelomatosis reactiva y angioendotelomatosis maligna como a demostrar el origen linfoidal de esta neoplasia. En los casos de linfomatosis intravascular se han realizado numerosos estudios inmunohistoquímicos, con resultados en ocasiones no coincidentes. De forma general, podemos decir que las células tumorales de la linfomatosis intravascular son negativas para el factor VIII (marcador de células endoteliales, como se ha comentado), así como para *Ulex europaeus I lectin*, otro marcador de células

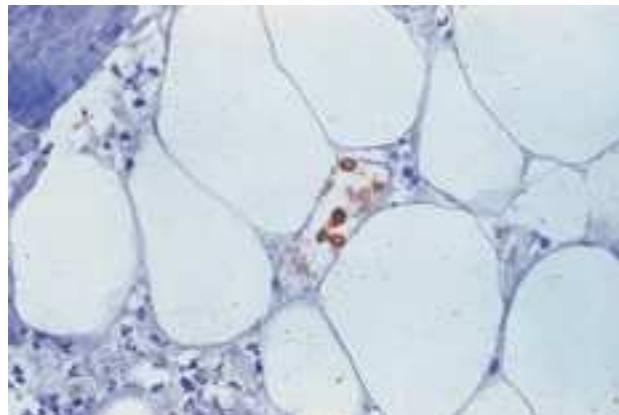


Figura 4. Un CD 20, marcador de las células B, nos demuestra que las células del interior de los vasos son de fenotipo B, a diferencia de los linfocitos perivasculares que no se tiñen.

endoteliales, para el CD31, CD34, actina del músculo liso, Mc 387 (marcador de monocitos y macrófagos), S100, CD 15, CD30, CD56, y TCR1. Por otro lado, son positivas para el antígeno leucocitario común, CD45, CDw75, y en unos casos positivas y en otros negativas para vimentina, HLA-DR, CD20, CD21, CD45RO, cadeñas kappa y lambda, leu 4 y leu 9, CD2, CD3, CD4 y CD8. Hay que tener en cuenta que las células neoplásicas pueden tener un amplio rango de fenotipos, con expresión de diferentes antígenos que dependen del grado de diferenciación de las células; de ahí los dispares resultados de los estudios inmunohistoquímicos.

Los linfocitos localizados en el infiltrado alrededor de los vasos afectados son una mezcla de células T y células B, demostrado por sus marcadores específicos⁴⁶.

A través del microscopio electrónico las células que colonizan la luz de los vasos son diferentes de las células endoteliales. En general, tienen menos densidad electrónica, son pobres en organelas y ricas en ribosomas libres, el núcleo es oval o irregular, algunas células pueden ser multinucleadas, presentan pocos hemidesmosomas, sobre todo cuando ocluyen totalmente la luz de los vasos, y no tienen vesículas pícnoticas, tonofilamentos o cuerpos de Weibel-Palade^{8,12}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la linfomatosis intravascular es muy difícil y en un alto porcentaje de casos, que se acerca al 50%, se ha llegado a él a través de la necropsia. Precisa la biopsia de uno de los órganos afectados y su examen histológico, siendo en este punto fundamental la participación cutánea, ya que la piel es el órgano más accesible para la biopsia. Se han descrito casos, como ya se ha comentado, con infiltración de los vasos subcutáneos sin afección macroscópicamente visible, de modo que cuando exista una alta sospecha debe realizarse una biopsia cutánea profunda, aunque el enfermo no presente lesiones en la piel.

En pacientes con debilidad, fatiga y fiebre, especialmente cuando los valores de LDH sean muy elevados,

siempre debe incluirse la linfomatosis intravascular en el diagnóstico diferencial. Pero, sobre todo, debe pensarse en ella en enfermos con una afección neurológica progresiva o un proceso neurológico sin causa establecida⁹², acompañando o no a la anterior.

Es frecuente que estos enfermos desarrollen hipoalbuminemia, hiponatremia, hipocloremia, una velocidad de sedimentación globular elevada, pruebas renales y hepáticas alteradas y resultados positivos para el factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares¹⁸.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dada la gran variedad de manifestaciones que puede originar la linfomatosis intravascular, enumerar desde el punto de vista clínico todas las enfermedades que podrían plantear un diagnóstico diferencial con la misma es muy difícil, de modo que sería más adecuado comentar el diagnóstico diferencial de cada uno de los casos en concreto.

Comentaremos, por tanto, aquellas enfermedades que desde el punto de vista histopatológico pueden crear problemas de diagnóstico diferencial.

La diseminación vascular en los tumores malignos es bastante frecuente; sin embargo, la diseminación intravascular de tumores malignos anaplásicos sin un tumor primario detectable es una gran rareza. De este modo, ante una neoplasia maligna intravascular deben descartarse los siguientes procesos⁹³: carcinoma intravascular diseminado, melanoma intravascular diseminado, linfoma angiotrópico o linfomatosis intravascular y angiosarcoma. En los dos primeros casos podemos encontrar una diseminación intravascular en estadios avanzados de la enfermedad, en un porcentaje relativamente alto de los casos, pero es muy raro que tanto un carcinoma como un melanoma se presenten de modo intravascular sin tumor primario detectable. El linfoma intravascular origina la mayoría de las neoplasias malignas intravasculares anaplásicas, no carcinoma ni melanoma. El angiosarcoma intravascular sin un tumor primario detectable es una entidad extraordinariamente rara, tiene unos hallazgos immunohistoquímicos característicos y puede constituir la verdadera angioendoteliomatosis maligna.

En la angioendoteliomatosis benigna o reactiva, entidad también rara de la que recientemente se han revisado 17 casos⁹⁴⁻⁹⁷, pueden existir lesiones cutáneas indistinguibles de la linfomatosis intravascular. Pero se trata de una proliferación no neoplásica de células endoteliales, que puede ocurrir en reacciones de hipersensibilidad o en infecciones sistémicas, como endocarditis bacteriana o tuberculosis pulmonar. En estos casos la inmunohistoquímica suele permitir caracterizar a las células endoteliales y las lesiones cutáneas responden al tratamiento con antibióticos o corticoides, o bien se resuelven espontáneamente. En el año 1992, Le Boit et al⁹⁸ describieron 3 casos de angioendoteliomatosis reactiva asociada a crioproteinemia, en los que los depósitos de crioproteínas obstruían la luz y se producía una proliferación secundaria de células endoteliales. Hay un caso descrito en un niño de 5 años con recurrencias posterio-

res⁹⁹. También se ha descrito un caso de angioendoteliomatosis reactiva en un paciente con un linfoma no hodgkiniano, B de bajo grado, que desarrolló necrosis cutáneas distales por aglutininas frías¹⁰⁰.

Otras lesiones proliferativas intravasculares atípicas y benignas nos pueden plantear un diagnóstico diferencial con la linfomatosis intravascular. Entre ellas tenemos el hemangiendotelioma vegetante intravascular¹⁰¹ y la hiperasplasia papilar endotelial intravascular¹⁰².

Hay muy pocos casos de angioendoteliomatosis benigna en los que las células presenten diferenciación histiocitaria. Constituyen las histiocitosis intravasculares, que también deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial histopatológico de esta entidad^{103,104}. Para algunos autores no es una entidad propiamente dicha, sino que representa un estadio precoz y normalmente no detectado de angioendoteliomatosis reactiva, es decir, son las células residuales relacionadas con la organización de microtrombos, que posteriormente se seguirán con la proliferación endotelial.

En ocasiones, la linfomatosis intravascular, al igual que otros linfomas como el subcutáneo, se asocian a un síndrome hemofagocítico^{68,105,106}, que también debe formar parte del diagnóstico diferencial. Esto es especialmente frecuente en pacientes asiáticos, donde hay descritos más de 30 casos de linfomatosis intravascular asociados a síndrome hemofagocítico. En estos enfermos un estudio demostró valores elevados de anticuerpos frente a fasciola y anisakis¹⁰⁷. Aunque ya se ha demostrado la relación de la fasciola y el anisakis con otros tumores, su relación exacta con la linfomatosis intravascular está por determinar.

Algunos autores consideran sinónimos los términos de angioendoteliomatosis maligna y linfoma angiocéntrico³⁴, pero se trata de entidades totalmente diferentes. En el segundo caso se trata de proliferaciones linfoideas, que tienden a situarse alrededor de los vasos, pero no dentro de los mismos, aunque, como ya se ha comentado, en algunos casos de linfomatosis intravascular se ha descrito un crecimiento extravascular, que podría ser similar a las proliferaciones angiocéntricas. En algunos casos de linfoma angiocéntrico se ha descrito la infiltración de las paredes vasculares por células atípicas, hecho raro en la linfomatosis intravascular, donde es más frecuente la proliferación subendotelial que forma agregados de células que la proliferación intramural.

TRATAMIENTO

Se han utilizado regímenes de quimioterapia con resultados muy dispares, desde remisión clínica completa y mantenida durante años^{16,27,40,46,63,109,110}, normalmente en los casos en los que no hay afección neurológica, pasando por respuestas parciales, hasta ausencia de respuesta¹¹¹. También se han utilizado otras modalidades terapéuticas, como radioterapia, tratamiento esteroide (útil en los casos de angioendoteliomatosis reactiva) y plasmaféresis¹¹² con malos resultados^{113,114}. Recientemente, Rose et al¹¹⁵ han comunicado un caso con buenos resultados tras tratamiento con trasplante de médula ósea, y

refieren que estos linfomas, a pesar de su peculiar presentación clínica, deben ser tratados como los linfomas de alto grado refractarios a tratamiento.

Los regímenes de quimioterapia que más se han utilizado son similares a los empleados para el tratamiento de los linfomas de alto grado, y suelen incluir ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona^{22,116}. Con ellos se han obtenido los mejores resultados.

Un paciente con linfomatosis intravascular fue tratado con un régimen de quimioterapia de tipo CHOP, con remisión casi total de las lesiones cutáneas, pero posteriormente sufrió un nuevo empeoramiento y murió. En el examen *post mortem* se demostró que el tratamiento había frenado la extensión cutánea de la enfermedad, pero no la extensión sistémica. Por ello, se considera que la evolución de las lesiones cutáneas no es un buen marcador de la evolución sistémica de la enfermedad.

CURSO NATURAL Y EVOLUCIÓN

El curso natural de la linfomatosis intravascular, en general, es rápidamente progresivo, con una mortalidad del 81% a los 4 años y una supervivencia media de 13 meses. Hasta el año 1994 solamente se habían diagnosticado *ante mortem* 23 casos. El mal pronóstico es debido de forma fundamental al retraso en el diagnóstico y, por tanto, en el tratamiento. La muerte suele deberse a complicaciones infecciosas o a la afección neurológica. Sin embargo, hay varios casos descritos de regresión espontánea o tras tratamiento con reaparición posterior, y un caso con regresión espontánea¹¹⁷.

En resumen, la linfomatosis intravascular es una entidad de muy rara presentación, donde las manifestaciones neurológicas y las cutáneas son los marcadores más importantes. Dada su gravedad, es preciso un diagnóstico precoz para poder instaurar el tratamiento lo más pronto posible. Para ello, se requiere una alta sospecha clínica y, en muchos casos, estaría justificado realizar una biopsia de piel sana, que incluya tejido celular subcutáneo para llegar al diagnóstico.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guillermo Debén, por su colaboración en este trabajo, y al Dr. Augusto Alvarez por el estudio y las fotos histológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Merklen P, Wolf M. Participation des endothélieites arterio-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. Press Med 1928; 36: 97-100.
- Gotttron HA, Nikolowsky W. Extrarenale Löhlein-herdnephritis der haut bei endocarditis. Arch Klin Exp Dermatol 1958; 207: 156-176.
- Pfleger L, Tappeiner J. Zur kenntnis der systemisierten endotheliomatose der cutanen blugefäße. Hautarzt 1959; 10: 359-363.
- Tappeiner J, Pfleger L. Angioendotheliomatosis proliferans systemisata: ein klinisch und histopathologisch neues krankheitsbild. Hauzärzt 1963; 14: 67-70.
- Wick MR, Rocamora A. Reactive and malignant «angioendotheliomatosis»: a discriminant clinicopathologic study. J Cutan Pathol 1988; 15: 260-261.
- Petito CK, Gottlieb GJ, Dougherty JH, Petito FA. Neoplastic angioendotheliomatosis: ultrastructural study and review of the literature. Ann Neurol 1978; 3: 393-399.
- Wick MR, Banks PM, McDonald T. Angioendotheliomatosis of the nose with fatal systemic dissemination. Cancer 1981; 48: 2510-2517.
- Ansell J, Bhawan J, Cohen S, Sullivan J, Sherman D. Histiocytic lymphoma and malignant angioendotheliomatosis: one disease or two? Cancer 1982; 50: 1506-1512.
- Braverman IM, Lerner AB. Diffuse malignant proliferation of vascular endothelium. Arch Dermatol 1961; 84: 72-80.
- Wick MR, Scheithauer BW, Cooper PH, Davitz MA, Parkinson K. Malignant «angioendotheliomatosis»: evidence in favor of its reclassification as intravascular lymphomatosis. Am J Surg Pathol 1986; 10: 112-123.
- Wrotnowski U, Mills SE, Cooper PH. Malignant angioendotheliomatosis. An angiotrophic lymphoma? Am J Clin Pathol 1985; 83: 244-248.
- Wick MR, Mills SE, Scheithauer BW, Cooper PH, Davitz MA, Parkinson K. Reassessment of malignant «angioendothelioma». Evidence in favor of its reclassification as «intravascular lymphomatosis». Am J Surg Pathol 1986; 10: 112-123.
- Fulling KH, Gersell DJ. Neoplastic angioendotheliomatosis. Histologic, immunohistochemical and electron microscopy findings in two cases. Cancer 1983; 51: 1107-1118.
- Caroll TJ, Schelp RL, Goeken JA, Kemp JD. Neoplastic angioendotheliomatosis: immunopathologic and morphologic evidence for intravascular malignant lymphomatosis. Am J Clin Pathol 1985; 85: 169-175.
- Ben-Ezra J, Sheibani K, Kendrick FE. Angiotrophic large-cell lymphoma of the prostate gland: an immunohistochemical study. Hum Pathol 1986; 17: 964-967.
- Sheibani K, Battifora H, Winberg CD. Further evidence that «malignant angioendotheliomatosis» is an angiotrophic large-cell lymphoma. N Engl J Med 1986; 314: 943-948.
- Domizio P, Hall PA, Cotter F, Amiel S, Tucker J, Besser GM et al. Angiotrophic large-cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of the previous reports. Hematol Oncol 1989; 7: 195-206.
- Molina A, Lombard C, Donlon T, Bangs CD, Dorfman RF. Immunohistochemical and cytogenetic studies indicate that malignant angioendotheliomatosis is a primary intravascular (angiotrophic) lymphoma. Cancer 1990; 66: 474-479.
- Otrakji CL, Voigt W, Amador A, Nadji M, Gregorio JB. Malignant angioendotheliomatosis—a true lymphoma: a case of intravascular malignant lymphomatosis studied by Southern blot hybridization analysis. Hum Pathol 1988; 19: 475-478.
- Sepp N, Schuler G, Romani N, Geissler D, Gattringer C, Burg G et al. «Intravascular lymphomatosis» (angioendotheliomatosis): evidence for a T-cell origin in two cases. Hum Pathol 1990; 21: 1051-1058.
- Tateyama H, Eimoto T, Tada T, Kamiya M, Fujiyoshi Y, Kajiura S. Congenital angiotrophic lymphoma (intravascular lymphomatosis) of the T cell type. Cancer 1991; 67: 2131-2136.
- Lim HW, Anderson HM. Angioendotheliomatosis associated with histiocytic lymphoma: response to systemic chemotherapy. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 903-908.
- Dzic S, Suvakovic V, Cvetkovic D, Jevtic D, Skender M. Neoplastic angioendotheliomatosis of the CNS in a patient with AIDS subacute encephalitis, diffuse leukoencephalopathy and meningo-cerebral cryptococcosis. Clin Neuropathol 1990; 9: 284-289.
- Meadors MP, Johnson WW. Diffuse angioendotheliomatosis: a fatal case in infancy, with clinical and autopsy studies. Arch Pathol 1970; 90: 572-576.
- Murase T, Nakamura S. An Asian variant of intravascular lymphomatosis: an update review of malignant histiocytosis-like-B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 1999; 33: 459-473.
- DiGiuseppe JA, Hartmann DP, Cossman J, Mann RB. Molecular detection of bone marrow involvement in intravascular lymphomatosis. Mod Pathol 1997; 10: 33-37.
- Stroup RM, Sheibani K, Moncada A, Purdy J, Battifora H. Angiotrophic (intravascular) large cell lymphoma. A clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentations. Cancer 1990; 66: 1781-1788.
- Kuwabara H. Intravascular lymphomatosis presenting as bilateral adrenal enlargement and insufficiency. Acta Cytol 1999; 43: 975-976.
- Nakahuma Y, Kumabayashi I. Neoplastic angioendotheliomatosis with multifocal hemorrhagic necrosis of the liver. Am J Gastroenterol 1988; 83: 1180-1181.
- D'Agati V, Sablly LB, Knowles DM, Walter L. Angiotrophic large cell lymphoma (intravascular malignant lymphomatosis) of the kidney: presentation as minimal change disease. Hum Pathol 1989; 20: 263-268.
- Al-Izzi MS, Sidhu PS, Garside PJ, Menai-Williams R. Angiotrophic large cell lymphoma (angioendotheliomatosis) presenting with protein-losing enteropathy. Postgrad Med J 1988; 64: 313-314.
- Axelsen RA, Laird PP, Horn M. Intravascular large cell lymphoma: diagnosis on renal biopsy. Pathology 1991; 23: 241-243.
- Pellicone JT, Goldstein HB. Pulmonary malignant angioendotheliomatosis. Presentation with fever and SIADH. Chest 1990; 98: 1292-1294.
- Kamesaki I, Matsui Y, Ohno Y, Amano H, Imanaka T, Takahashi Y et al. Angiocentric lymphoma with histologic features of neoplastic angioendotheliomatosis presenting with predominant respiratory and hematological manifestations. Report of a case and review of the literature. Am J Clin Pathol 1990; 94: 768-772.

35. Tan TB, Spaander PJ, Blaisse M, Gerritzen FM. Angiotrophic large cell lymphoma presenting as interstitial lung disease. *Thorax* 1988; 43: 578-579.
36. Kraus MD, Jones D, Bartlett NL. Intravascular lymphoma associated with endocrine dysfunction: a report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1999; 107: 169-176.
37. Tucker TJ, Bardales RH, Miranda RN. Intravascular lymphomatosis with bone marrow involvement. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 952-956.
38. Estadilla OC, Koo CH, Brynes RK, Medeiros LJ. Intravascular large B-cell lymphoma. A report of five cases initially diagnosed by bone marrow biopsy. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 248-255.
39. Parrens M, Dubus P, Agape P, Rizcallah E, Marit G, De Mascarel A et al. Intrasinusoidal bone marrow infiltration revealing intravascular lymphomatosis. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:219-223.
40. Scott PWB, Silvers DN, Helwig EB. Proliferating angioendotheliomatosis. *Arch Pathol* 1975; 99: 323-326.
41. Al-Hazzaa SA, Green WR, Mann RB. Uveal involvement in systemic angiotrophic large cell lymphoma: microscopic and immunohistochemical studies. *Ophthalmology* 1993; 100: 961-965.
42. Ansbacher L, Low N, Beck D, Boarini D, Jacoby C, Cancilla PA. Neoplastic angioendothelioma: a clinicopathological entity with multifocal presentation. *J Neurosurg* 1981; 54: 412-415.
43. Clark WC, Dohan FC, Moss T, Schweitzer JB. Immunohistochemical evidence of lymphocytic derivation on neoplastic cells in malignant angioendotheliomatosis. *J Neurosurg* 1991; 74: 757-762.
44. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis: a systemic disease with neurological manifestations. *Cancer* 1993; 71: 3156-3164.
45. Daniel SE, Rudge P, Scaravelli F. Malignant angioendotheliomatosis involving the nervous system: support for a lymphoid origin of the neoplastic cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1173-1177.
46. Bhawan J, Wolff SM, Ucci A, Bhan AK. Malignant lymphoma and malignant angioendotheliomatosis, one disease. *Cancer* 1985; 55: 570-576.
47. Arnn ET, Yan LT, Li CY. Systemic angioendotheliomatosis presenting with hemolytic anemia. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 246-251.
48. Fredericks RK, Walker FO, Elster A, Challa V. Angiotrophic intravascular large-cell lymphoma (malignant angioendotheliomatosis): report of a case and review of the literature. *Surg Neurol* 1991; 35: 218-223.
49. Berger TG, Dawson NA. Angioendotheliomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 407-412.
50. Walker UA, Herbst EW, Ansorge O, Peter HH. Intravascular lymphoma simulating vasculitis. *Rheumatol Int* 1994; 14: 131-133.
51. Petroff N, Koger OW, Fleming MG, Fishleder A, Bergfeld WF, Tuthill N et al. Malignant angioendotheliomatosis: an angiotrophic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 727-733.
52. Cho K, Kim C, Yang S, Kim B, Kim J. Angiocentric T cell lymphoma of the skin presenting as inflammatory nodules of the leg. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 104-108.
53. Wilson BB. Indurated telangiectatic plaques. Malignant angioendotheliomatosis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 255-258.
54. La Fuente C, Tejada PD, Rojo-Marcos G, Carabias-López E. Linfomatosis intravascular. Presentación de un caso y breve revisión de la entidad. *An Med Inter (Madrid)* 1995; 12: 243-245.
55. Parent M, Lecomte-Houcke M, Rozenbaum F, Beyls-Noel I, Piette F, Bergend H et al. Lymphome malign intravasculaire (angioendotheliomatose maligne). A propos d'une observation avec étude histologique, immunohistochimique et ultrastructurale. *Arch Anat Cytol Pathol* 1989; 37: 208-212.
56. Özgürboglu E, Büyükbabani N, Özgürboglu M, Baykal C. Generalized telangiectasia as the major manifestation of angiotrophic (intravascular) lymphoma. *Br J Dermatol* 1997; 137: 422-425.
57. Chang A, Zic JA, Boyd AS. Intravascular large cell lymphoma: a patient with asymptomatic purpuric patches and a chronic clinical course. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 318-321.
58. Demirer T, Dail DH, Aboulafia DM. Four varied cases of intravascular lymphomatosis and a literature review. *Cancer* 1994; 73: 1738-1745.
59. Rubin MA, Cossman J, Freter CE, Azumi N. Intravascular large cell lymphoma coexisting within hemangiomas of the skin. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 860-864.
60. Helm TN, Bergfeld WF, Elston D. Angiotrophic lymphoma: malignant angioendotheliomatosis. *Cutis* 1992; 50: 204-206.
61. López-Gil F, Roura M, Umbert I, Umbert P. Malignant proliferative angioendotheliomatosis or angiotrophic lymphoma associated with a soft tissue lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 101-104.
62. Stahl SL, Chan W, Duncan A, Corley CC. Malignant angioendotheliomatosis presenting as disseminated intravascular coagulopathy. *Cancer* 1991; 68: 2319-2323.
63. Willemze R, Kruyswijk MRJ, De Bruin CD, Meijer CJLM, Berkel WV. Angiotrophic (intravascular) large cell lymphoma of the skin previously classified as malignant angioendotheliomatosis. *Br J Dermatol* 1987; 116: 393-399.
64. Drobacheff C, Blanc D, Zultak M, Humbert P, Carbillot JP, Dupond JL et al. Malignant angioendotheliomatosis. Reclassification as an angiotrophic lymphoma. *Int J Dermatol* 1989; 28: 454-456.
65. Mock DJ, Jundt JW, Green JB, Speights VO. Angiotrophic lymphoma manifested by fever and painful swollen legs. *South Med J* 1993; 86: 1432-1435.
66. García H, Pérez-Seoane C, López JI, Mesa IM, Costa JR, Ballestín C. Linfomatosis intravascular versus angioendotelomatosis neoplásica. Presentación de un caso y actualización de la entidad. *Oncología* 1990; 13: 416-421.
67. Chakravarty K, Goyal M, Scott DGI, McCann BG. Malignant angioendotheliomatosis-(intravascular lymphomatosis) an unusual cutaneous lymphoma in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 932-934.
68. Baselga E, Pujol RM, Costa I, Bordas R, Moragas JM. Subcutaneous angiogenic T-cell lymphoma associated with fatal hemophagocytic syndrome. *Int J Dermatol* 1997; 36: 356-373.
69. Roux S, Grossin M, De Bandt M, Palazzo E, Vachon F, Khan MF. Angiotrophic large-cell lymphoma with mononeuritis multiplex mimicking systemic vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 363-366.
70. Gallatin WM, Weissman IL, Butcher EC. A cell-surface molecule involved in organ-specific homing of lymphocytes. *Nature* 1983; 304: 30-34.
71. Ferry JA, Harris NL, Picker LJ, Weinberg DS, Rosales RK, Tapia J et al. Intravascular lymphomatosis (malignant angioendotheliomatosis): a B cell neoplasm expressing surface homing receptors. *Mod Pathol* 1988; 1: 444-452.
72. Jalkanen ST, Butcher EC. *In vitro* analysis of the homing properties of human lymphocytes: developmental regulation of functional receptors for high endothelial venules. *Blood* 1985; 66: 577-582.
73. Ponzonni M, Arrigoni G, Gould V, Del Curto B, Maggioni M, Scapinello A et al. Lack of CD29 ($\beta 1$ integrin) and CD54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol* 2000; 31: 220-226.
74. Hsiao CH, Su LI, Hsieh SW, Huang SF, Tsai TF, Chen MY et al. Epstein-Barr virus-associated intravascular lymphomatosis within Kaposi's sarcoma in an AIDS patient. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 482-487.
75. Malicki DM, Suh YK, Fuller GN, Shin SS. Angiotrophic (intravascular) large cell lymphoma of T-cell phenotype presenting as appendicitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 335-337.
76. Gilloton L, Drouet A, Bernard P, Berbineau A, Berger F, Kopp N et al. Lymphome intravasculaire à tropisme cérébral au cours d'un syndrome de lymphopénie T CD4+ idiopathique. *Presse Med* 1999; 28: 1513-1515.
77. Au WY, Shek TW, Kwong YL. Epstein-Barr virus-related intravascular lymphomatosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 309-310.
78. Ip M, Chan KW, Chan IK. Systemic inflammatory response syndrome in intravascular lymphomatosis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 783-786.
79. Shimokawa I, Higami Y, Sakai H, Moriochi Y, Murase K, Ikeda T. Intravascular malignant lymphomatosis: a case of T-cell lymphoma probably associated with human T-cell lymphotropic virus. *Hum Pathol* 1991; 22: 200-202.
80. Jones JM, Ceballos R. Neoplastic angioendotheliomatosis and prostatic carcinoma coexisting in a patient: a case report. *Ala J Med Sci* 1986; 24: 318-321.
81. Kayano H, Katayama I. Primary hepatic lymphoma presenting as intravascular lymphomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 580-584.
82. Tan TB, Spaander PJ, Blaisse M, Gerritzen FM. Angiotrophic large-cell lymphoma presenting as interstitial lung disease. *Thorax* 1998; 43: 578-579.
83. Lennox MI, Zeeb J, Currie N, Martin G, Adams JH. Malignant angioendothelioma: an unusual cause of stroke. *Scott Med J* 1989; 34: 407-408.
84. Kurrein F. Systemic angioendotheliomatosis with metastases. *J Clin Pathol* 1976; 29: 347-353.
85. Dominguez FE, Rosen LB, Kramer HC. Malignant angioendotheliomatosis prolifera: report of an autopsied case studied with immunoperoxidase. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 419-425.
86. Yamamura Y, Akamizu H, Hirata T, Kito S, Hamada T. Malignant lymphoma presenting with neoplastic angioendotheliosis of the central nervous system. *Clin Neuropathol* 1983; 2: 62-68.
87. Mori S, Itoyama S, Mohri N, Shibuya A, Hirose T, Takanashi R et al. Cellular characteristics of neoplastic angioendotheliomatosis. *Virchows Arch (A)* 1985; 407: 167-175.
88. Snowden JA, Angel CA, Winfield DA, Pringle JH, West KP. Angiotrophic lymphoma: report of a case with histiocytic features. *J Clin Pathol* 1997; 50: 67-70.
89. Kitagawa M, Matsubara O, Song S, Kurashima C, Okeda R, Kasuga T. Neoplastic angioendotheliomatosis: immunohistochemical and electron microscopic findings in three cases. *Cancer* 1985; 56: 359-363.
90. Elner VM, Hidayat AA, Charles NC, Davitz MA, Smith ME, Burgess D et al. Neoplastic angioendotheliomatosis -a variant of malignant lymphoma: immunohistochemical and ultrastructural observations in three patients. *Ophtalmology* 1986; 93: 1237-1242.
91. Perniciaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WP. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotrophic intravascular lymphoma: immunohistochemical, ultrastructural and molecular genetics studies. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 242-248.
92. Baumann TP, Hurwitz N, Karamitopoulou-Diamantis E, Probst A, Herrmann R, Steck AJ. Diagnosis and treatment of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 374-377.
93. Lin BYT, Weiss LM, Battifora H. Intravascular disseminated angiosarcoma: true neoplastic angioendotheliomatosis? Report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1138-1143.
94. Lazova R, Slater C, Scott G. Reactive angioendotheliomatosis. Case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 63-69.

95. Person JR. Systemic angioendotheliomatosis: a possible disorder of a circulating angiogenic factor. *Br J Dermatol* 1977; 96: 329-331.
96. Martin S, Pitcher D, Tschen J, Wolff JE Jr. Reactive angioendotheliomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1980; 2: 117-123.
97. Madara J, Shane J, Scarlato M. Systemic endotheliomatosis: a case report. *J Clin Pathol* 1975; 28: 476-482.
98. Le Boit PE, Solomon AR, Santa Cruz DJ, Wick MR. Angiomatosis with luminal cryoprotein deposition. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 969-973.
99. Pasyk K, Depowsky M. Proliferating systematized angioendotheliomatosis of a 5-month-old infant. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1512-1515.
100. Porras-Luque J, Fernández-Herrera J, Dauden E, Fraga J, Fernández-Villalta MJ, García-Diez A. Cutaneous necrosis by cold agglutinins associated with glomeruloid reactive angioendotheliomatosis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1068-1072.
101. Kuo T, Sayers CP, Rosai J. Masson's «vegetant intravascular hemangioendothelioma»: a lesion often mistakes for angiosarcoma. Study of seventeen cases located in the skin and soft tissues. *Cancer* 1976; 38: 1227-1236.
102. Clearkin KP, Enzinger FM. Intravascular papillary endothelial hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 441-444.
103. Rieger E, Soyer HP, LeBoit PE, Metze D, Slovák R, Kerl H. Reactive angioendotheliomatosis or intravascular histiocytosis? An immunohistochemical and ultrastructural study in two cases of intravascular histiocytic cell proliferation. *Br J Dermatol* 1999; 140: 497-504.
104. O'Grady JT, Shahidullah H, Doherty VR, Al-Nafussi A. Intravascular histiocytosis. *Histopathology* 1994; 24: 265-268.
105. Okada Y, Nakanishi I, Nomura H, Takeda R, Nomura A, Takemura K. Angiotrophic lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 718-724.
106. Cheng FY, Tsui WMS, Yeung WTC, Ip LS, Ng CS. Intravascular lymphomatosis: a case presenting with encephalomyelitis and reactive haemophagocytic syndrome diagnosed by renal biopsy. *Histopathology* 1997; 31: 552-554.
107. Murase T, Tashiro K, Suzuki T, Saito H, Nakamura S. Detection of antibodies to fasciola and anisakis in Japanese patients with intravascular lymphomatosis. *Blood* 1998; 92: 2182-2183.
108. Yousem SA, Colby TV. Intravascular lymphomatosis presenting in the lung. *Cancer* 1990; 65: 349-353.
109. Gupta AK, Lipa M, Haberman HF. Proliferating angioendotheliomatosis. Case with long survival and review of the literature. *Arch Dermatol* 1986; 122: 314-319.
110. Keahley TM, Guerry D IV, Tuthill RJ, Bondi EE. Malignant angioendotheliomatosis proliferans treated with doxorubicin. *Arch Dermatol* 1982; 118: 512-514.
111. Williams RE, Seywright MM, Lever R, Lucie NP. Angiotrophic B cell lymphoma (malignant angioendotheliomatosis): failure of systemic chemotherapy. *Br J Dermatol* 1990; 123: 807-810.
112. Harris PC, Sigmund JD, Jaeckle KA. Intravascular malignant lymphomatosis: amelioration of neurological symptoms with plasmapheresis. *Ann Neurol* 1994; 35: 357-359.
113. Bogomolski-Yamalon V, Lossos LS, Okun E, Sherman Y, Lossos A, Polliak A. Intravascular lymphomatosis: an indolent or aggressive entity? *Leuk Lymph* 1998; 29: 585-593.
114. DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifert EJ, Boatman JK, Mann RB. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathological study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2573-2579.
115. Rose C, Staumont D, Jouet JP. Successful autologous bone marrow transplantation in intravascular lymphomatosis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 313-320.
116. Nakahara T, Saito T, Muroi A, Sugiura Y, Ogata M, Sugiyama Y et al. Intravascular lymphomatosis presenting as an ascending cauda equina: conus medullaris syndrome: remission after biweekly CHOP therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 403-406.
117. Le Witt PA, Forno LS, Brant-Zawadzki M. Neoplastic angioendotheliomatosis: a case with spontaneous regression and radiographic appearance of cerebral arteritis. *Neurology* 1983; 33: 39-44.