

Linfoma angioinmunoblastico en anciana de 73 años

Francisco Coca Díaz^a, M. de los Ángeles García Alhambra^a, Silvana Rada Martínez^a, Javier Menárguez^b y José Antonio Serra Rexach^a

^aServicio de Geriatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Se expone el caso de una paciente de 73 años que presentó cuadro constitucional y dolor en miembros inferiores, con sospecha inicial de mieloma múltiple. Durante el proceso diagnóstico aparecieron discordancias entre la evolución clínica y los hallazgos en pruebas complementarias. Tras un curso clínico fulminante en pocos días, la paciente falleció; se obtuvo el diagnóstico post mortem de linfoma angioinmunoblastico. Se repasan los aspectos fundamentales de esta patología poco frecuente, de patogenia todavía incierta.

Palabras clave

Dolor osteomuscular. Cuadro constitucional. Adenopatías generalizadas. Púrpura. Linfomas periféricos.

Angioimmunoblastic lymphoma in a 73-year-old woman

We describe the case of a 73-year-old woman with constitutional disorder and pain in the lower limbs, leading to initial suspicion of multiple myeloma. During the diagnostic process, there were discrepancies between the clinical course and findings of complementary tests. After a fulminant clinical course for a few days, the patient died, and a postmortem diagnosis of angioimmunoblastic lymphoma was established. We review the main aspects of this highly infrequent disease, the pathogenesis of which remains uncertain.

Key words

Constitutional disorder. Generalized adenopathies. Peripheral lymphomas. Osteomuscular pain

CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años que acudió a urgencias por cuadro constitucional de 3 meses de evolución, con pérdida de 6 kg de peso en el último mes y dolor sordo en cara anterior tibial de ambos miembros inferiores y escasa respuesta a tratamiento analgésico. Entre sus antecedentes personales destacaban: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, hipercolesterolemia, fibrilación auricular paroxística, osteoporosis con aplastamientos de vértebras lumbares L2 y L4 y cirugía de catarata en ojo derecho.

Respecto a su situación basal, la paciente era independiente para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria; presentó deterioro funcional días antes del ingreso hospitalario. Mentalmente presentaba ánimo triste reactivo. En el ámbito social era viuda, con dos hijos y buen apoyo familiar.

En la exploración física no se encontraron datos relevantes y se descartó la presencia de adenopatías y visceromegalias.

En la analítica destacaban una velocidad de sedimentación globular de 103 mmHg, discreta anemia normocítica-normocrómica hiperregenerativa, un frotis de sangre periférica con hematíes en pila de monedas y bioquímica con ligera elevación de GOT, GPT y gamma-GT. Las serologías virales resultaron negativas, así como de *Toxoplasma*, *Leishmania* y *Rickettsia*, y el Mantoux.

Se observó hiperproteinemia (9,2 g/dl) con marcada hiper gammaglobulinemia (49,6%). Tras la inmunoelectroforesis y la cuantificación de inmunoglobulinas, se objetivó una gammopathía policlonal con elevación de los niveles de inmunoglobulina (Ig) G (4.580 mg/dl), IgA (934 mg/dl) e IgM (493 mg/dl); el cociente kappa/lambda fue normal. No se demostró paraproteinemia con técnicas de inmunofijación, hallazgo típico del mieloma (fig. 1). Sorprendentemente el aspirado de médula ósea mostró celularidad normal, con plasmacitosis del 36 al 70%, muy sugestivo de mieloma.

Correspondencia: Dr. Francisco Coca Díaz.

Servicio de Geriatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.

Recibido el 7-9-2007; aceptado para su publicación el 8-10-2007.

En resumen, se trata de una paciente que ingresó con sospecha de mieloma múltiple, confirmado por aspirado medular, en la que, sin embargo, aparecen datos de gammaglobulina policlonal en la immunoelectroforesis. Ante estos hallazgos, se pensó como entidades diagnósticas la posibilidad de enfermedad de Castleman, linfoma con alta carga tumoral y como posibilidad más rara un mieloma no secretor.

A los 20 días del ingreso hospitalario, la paciente presentó bruscamente fiebre elevada, lesiones cutáneas purpúricas y adenopatías dolorosas con hepatoesplenomegalia; falleció 2 días después.

La necropsia solicitada se informó como linfoma T periférico CD4⁺ asociado al virus de Epstein-Barr, y plasmocitosis policlonal, con afectación ganglionar generalizada, hepatoesplénica, medular, del anillo de Waldeyer, mamaria, pulmonar bilateral y cutánea, compatible con linfoma angioinmunoblastico. En los ganglios (fig. 2) existía infiltración neoplásica de crecimiento difuso, de citología polimorfa, con expresión de antígenos T, frecuentes acúmulos de células plasmáticas policlonales, ocasionales células CD30⁺ y abundantes células EBER⁺ (ARN específico de la fase latente del virus de Epstein-Barr), todo ello compatible con un linfoma T-angioinmunoblastico (T-AIL). A diferencia de casos paradigmáticos, las células dendríticas foliculares y los linfocitos B eran muy escasos.

DISCUSIÓN

El interés del caso se centra en que el linfoma angioinmunoblastico, a pesar de presentarse en ancianos, es una entidad poco frecuente, que en este caso cursó con agresividad y rapidez; los síntomas iniciales son anodinos, asociados únicamente con deterioro funcional subagudo. Las pruebas de laboratorio iniciales orientaron hacia el diagnóstico de mieloma, debido a la hiperproteinemia, la velocidad de sedimentación elevada, la anemia normocítica y el aspirado medular compatible. En pocos días el deterioro clínico e inmunológico de la paciente fue fulminante, con fracaso multiorgánico fatal, por lo que el diagnóstico se realizó postmortem.

Los linfomas T-AIL representan el 2% de los linfomas no hodgkiniano y el séptimo tipo de cáncer en frecuencia en el Reino Unido¹. Es una enfermedad de predominio en ancianos y presenta su máxima incidencia hacia la sexta o séptima décadas de la vida².

No se han descrito factores de riesgo ni agentes etiológicos consistentes hasta el momento. Se ha asociado con linfoma T-angioinmunoblastico una serie de enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, criptococosis, o algunos virus linfotropos, como el virus de Epstein-Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C³, el herpes virus humano tipo 6⁴ y tipo 8⁵; el primero de ellos es el más significativo. El virus de Epstein-Barr

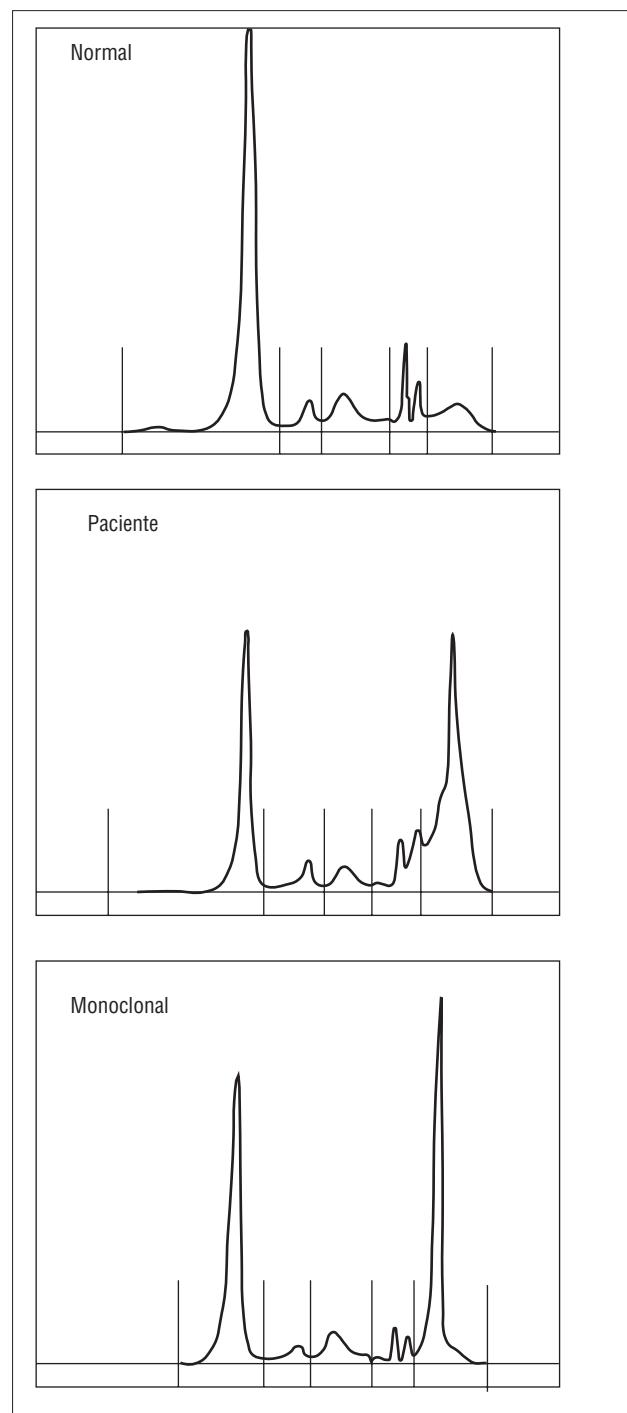


Figura 1. Espectro electroforético del suero.

aparece abundantemente en los linfocitos T del 95% de los pacientes con linfoma T angioinmunoblastico⁶, aunque existen otros estudios con inmunohistoquímica e hibridación in situ que muestran que las células infectadas por el virus de Epstein-Barr serían los linfocitos B⁷.

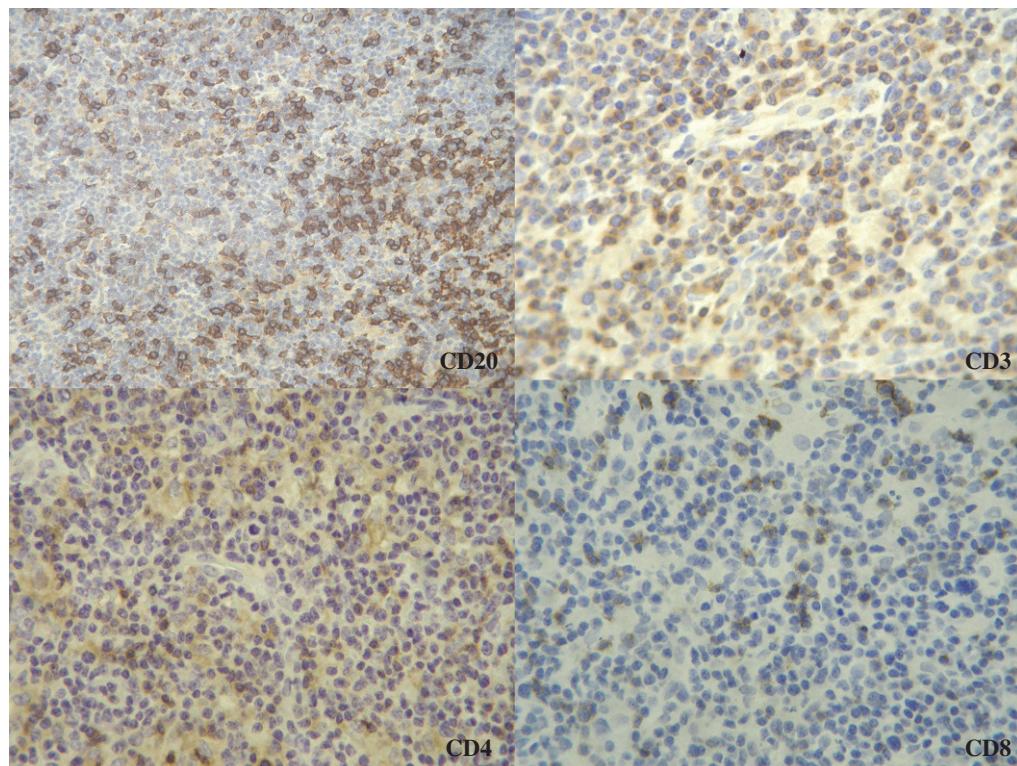


Figura 2. Tinciones IHQ para poblaciones B (CD20) y T (CD3, CD4, CD8).

El linfoma T angioinmunoblastico suele presentarse como una enfermedad sistémica, con poliadenopatías generalizadas y síntomas B, y simula con frecuencia un proceso infeccioso. Como consecuencia de la disfunción inmuno-lógica subyacente, suelen aparecer síntomas inflamatorios sistémicos, infecciones y fenómenos autoinmunes. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia, hiper-gammaglobulinemia, autoanticuerpos y velocidad de sedimentación elevada.

El diagnóstico diferencial del linfoma angioinmunoblastico incluye procesos inflamatorios y neoplásicos. Los hallazgos en sangre periférica y médula ósea son inespecíficos.

Para el diagnóstico es indispensable la realización de una biopsia ganglionar de uno de los ganglios de mayor tamaño; se obtiene información morfológica, consistente en el borramiento parcial de la arquitectura ganglionar por un infiltrado celular polimorfo. En algunos pacientes los hallazgos histológicos podrían solaparse con linfadenitis complejas, enfermedad de Castleman multicéntrica, linfomas difusos de células grandes B y linfomas Hodgkin².

Las localizaciones extraganglionares más frecuentes son médula ósea, bazo, piel y pulmón⁸. Las características histológicas de la afectación extraganglionar no son específicas, aunque suelen existir paralelismos con los infiltrados ganglionares.

El pronóstico de los pacientes con linfoma angioinmu-noblastico es infiusto, con una supervivencia media inferior a los 36 meses⁹. La mayoría de los pacientes fallece por complicaciones infecciosas y no por la propia neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, Armitage JO, Diebold J, MacLennan, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 2002;13:140-9.
2. Attygale AD, Al-Jehani R, Diss TC, Munson P, Liu H, Du MQ, et al: Neoplastic T cells in angioinmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood.* 2002;99:627-33.
3. Luppi M, Torelli G: The new lymphotropic herpesviruses (HHV-6, HHV-7, HHV-8) and hepatitis C virus (HVC) in human lymphoproliferative disease: an overview. *Haematologica.* 1996;81:265-81.
4. Luppi M, Marasca R, Barozzi P, Artusi T, Torelli G. Frequent detection of human herpesvirus-6 sequences by polymerase chain reaction in paraffin-embedded lymph nodes from patients with angioinmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Leuk Res.* 1993;17:1003-11.
5. Luppi M, Barozzi P, Maiorana A, Artusi T, Trovato R, Marasca R, et al. Human herpesvirus-8 DNA sequences in human immunodeficiency virus-negative angioinmunoblastic lymphadenopathy and begin lymphadenopathy with giant germinal center hyperplasia and increased vascularity. *Blood.* 1996;87:3903-9.
6. Anagnostopoulos I, Hummel M, Finn T, Tiemann M, Korbjuhn P, Dimmler C, et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioinmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood.* 1992;80:804-1812.
7. Brauninger A, Spieker T, Willenbrock K, Gaulard P, Wacker HH, Rajewsky K, et al. Survival and clonal expansion of mutating "forbidden" (immunoglobulin receptor- deficient) Epstein-Barr virus-infected B cells in angioinmunoblastic T cell lymphoma. *J Exp Med.* 2001;194:927-40.
8. Brown HA, Macon WR, Kurtin PJ, Gibson LE. Cutaneous involvement by angioinmunoblastic T-cell lymphoma with remarkable heterogeneous Epstein-Barr virus expression. *J Cutan Pathol.* 2001;28:432-8.
9. Siegert W, Agthe A, Griesser H, Schwerdtfeger R, Brittinger G, Engelhard M, et al. Treatment of angioinmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COP-BLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study. Kiel Lymphoma Study Group. *Ann Intern Med.* 1992;117:364-70.