

LINFADENOPATIA ANGIOINMUNOBLASTICA ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO EN 10 CASOS

C. GALEAS *
O. MISSAD **
A. SOLIDORO ***

RESUMEN

El presente trabajo es un estudio preliminar sobre Linfadenopatía Angio inmunoblástica (L.A.I.) en el Perú. Está basado en una revisión de 10 casos con diagnóstico de L.A.I. recopilados de diferentes hospitales de Lima Metropolitana. Los rasgos histológicos característicos fueron, la proliferación de inmunoblastos, linfocitos y células plasmáticas, la arborización vascular y el material eosinofílico intersticial con borramiento difuso de la arquitectura ganglionar.

Clínicamente esta entidad es sugestiva de Linfoma por el gran compromiso general, astenia, pérdida de peso (100%/o), fiebre (60%/o), sudoración nocturna (60%/o), linfadenomegalia generalizada (90%/o), hepatomegalia (80%/o) y esplenomegalia (60%/o) asociado a rash dérmico (60%/o), anemia (90%/o) con test de Coombs + en uno de 5 pacientes e hipergammaglobulinemia policlonal (75 o/o).

El curso clínico es impredecible, tres de los 10 pacientes desarrollaron linfoma inmunoblástico.

* Médico Cirujano, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Jefe del Departamento de Patología del I.N.E.N.

*** Jefe del Departamento de Medicina Oncológica del I.N.E.N.

INTRODUCCION

En 1974, Frizzera, Moran y Rappaport describieron un desorden linfoproliferativo atípico similar al linfoma de Hodgkin pero con rasgos clínicos y patológicos algo peculiares que lo diferencian de esta entidad. Estos autores, describieron 15 pacientes con linfadenopatía generalizada, asociada frecuentemente a hepato-esplenomegalia y anomalías inmunológicas tales como disgamaglobulinemia y anemia hemolítica autoinmune; la biopsia ganglionar mostraba una proliferación de pequeños vasos con hiperplasia endotelial, infiltrado polimórfico rico en inmunoblastos y depósito de material eosinofílico intersticial produciendo una alteración difusa de la arquitectura ganglionar. La reproducción de los rasgos histológicos, su asociación consistente con los hallazgos clínicos y el curso de la enfermedad sirvió de base para catalogarla como una entidad clínica distinta y la denominaron "Linfadenopatía angioinmunoblástica con Disproteíne-mia". (13).

Seis meses más tarde, Lukes y Tindle presentaron los detalles clínicos y patológicos de esta entidad en 32 pacientes y la denominaron "Linfadenopatía inmunoblástica", para enfatizar el componente celular inmunoblástico de la lesión histológica y la característica clínica más importante de la linfadenopatía (32). Sin embargo, las revisiones bibliográficas recientes la catalogan indistintamente como Linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, Linfadenopatía inmunoblástica o Linfadenopatía angioinmunoblástica (5) (10) (19) (27) (33) (35) (36) (49) (54).

Nuestro interés por esta enfermedad fué despertado por un caso problema diagnóstico en el Servicio de Medicina del Hospital A. Loayza, que después de efectuarse una serie de estudios anatómopatológicos, histoquímicos e inmunológicos pudo ser catalogado como Linfadenopatía Angioinmunoblástica, condición infrecuente y poco conocida y que a menudo se confunde con la enfermedad de Hodgkin. Nos propusimos entonces recopilar la casuística de los hospitales de Lima Metropolitana, y analizarla en sus características clínicas, histológicas e inmunológicas, con el objeto de determinar sus aspectos más saltantes en nuestro medio, contrastándolos con los descritos en la literatura internacional. El objetivo final de este trabajo es la difusión de sus peculiaridades clinicopatológicas con el objeto de estimular estudios futuros de estas entidades linfo e inmunoproliferativas que permitirán una mejor comprensión de su naturaleza y etiopatogenia.

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES.

Revisando los archivos de patología de diferentes hospitales de Lima Metropolitana, desde Enero de 1975 a Marzo de 1982, se recopilaron todos los

casos con diagnóstico histológico de Linfadenopatía angioinmunoblástica o sugestivos de Linfadenopatía angioinmunoblástica. Se revisaron las historias clínicas respectivas y las láminas de los estudios histológicos se evaluaron en el laboratorio de patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (I.N.E.N.) aplicando los criterios morfológicos descritos por Lukes y Tindle (32); se seleccionaron los casos que cumplieran estos requisitos excluyéndose del estudio los considerados dudosos.

Se logró recopilar 10 casos; 4 pertenecen a la casuística del I.N.E.N.; 2 a la del Hospital Arzobispo Loayza; 2 a la del Hospital Base Cayetano Heredia, 1 al Hospital Militar Central y 1 al Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

En todos los casos, los tejidos que se utilizaron para el diagnóstico estuvieron representados por ganglios linfáticos obtenidos por biopsias previas al tratamiento.

HISTORIAS CLINICAS

Las historias clínicas de los 10 pacientes, durante sus diferentes hospitalizaciones fueron revisadas cuidadosamente extrayéndose la información clínica y de laboratorio completa para luego elaborar el resumen respectivo. La información incluyó el tipo y duración del tratamiento y la respuesta de los pacientes (Tabla 1).

ESTUDIO RADIOLOGICO.

Fueron disponibles todas las radiografías de los pacientes, excepto las del Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" y algunas del Hospital Militar Central, de las cuales sólo se obtuvieron los informes radiológicos. Se recopilaron las series radiográficas de torax de los 9 pacientes, radiografías de Esófago-Estómago-Duodeno de 2 pacientes y la radiografía de pelvis de 1 paciente.

Todas las series radiográficas fueron revisadas en el Departamento de Radiología de I.N.E.N., haciendo un estudio comparativo y evolutivo de cada uno de los pacientes.

ESTUDIO INMUNOLOGICO.

De los 10 pacientes, 8 tuvieron estudio de proteínograma electroforético, 4 inmunoelectroforesis de proteínas; el paciente del Hospital Militar Central, tenía estudios inmunológicos más especializados tales como: cuantificación de linfocitos en sangre periférica y estudio de inmunofluorescencia de linfocitos B (utilizando conjugados de inmunoglobulinas I_gG e I_gM fluorescentes). A los 2 pacientes del Hospital Arzobispo Loayza se les hizo además estudios de cuantificación de inmunoglobulinas séricas, estudio cualitativo de linfocitos T en la suspensión de células del tejido ganglionar y a uno de ellos; además se le realizó un estudio cualitativo de inmunoglobulinas y de linfocitos T en

TABLA 1

LINFADENOPATIA ANGIOINMUNOBLASTICA

Paciente	Edad	Sexo	Síntomas	Organomegalia	Tratamiento	T ₁ sobrevivida después de presentación T ₂ sobrevivida después del diagnóstico	Observaciones
Caso 1 (THH)	31	F	Dolor osteomuscular artralgiás, astenia, hiporexia, ascitis.	Linfadenomegalia generalizada. Hepatomegalia Esplenomegalia.	Dexametasona 8mg/d	3m./1m	Linfoma maligno diseminado. Imagen radiotransparente en pelvis.
Caso 2 (FHO)	55	F	Astenia, hiporexia, pérdida de peso, fiebre, disnea, rash, prurito, epigastralgia.	Linfadenomegalia periférica y mediastinal. Hepatomegalia Esplenomegalia.	Ciclofosfamida 1 gr/d/3d. Prednisona 100 mg/d/5d 4 cursos	16 1/2 m./10 m.	Presentó poliserositis y compromiso pulmonar.
Caso 3 (EMP)	66	F	Dolor de garganta, disfagia, astenia, hiporexia, pérdida de peso, epigastralgia.	Linfadenomegalia cervical, inguinal y abdominal. Hipertrofia de amígdalas.	Ciclofosfamida 1 gr/d/2d Prednisona 100 mg/d/2d Radioterapia cérvico-facial	5m./2 m.	Tumoración gástrica compatible con Linfoma tipo retículo-histiocítico.
Caso 4	81	M	Fiebre, astenia, hiporexia, sudoración, dolores osteomusculares, prurito, rash.	Linfadenomegalia generalizada. Hepatomegalia Esplenomegalia.	Prednisona	> 38m./> 34m.	Cursa con períodos asintomáticos y episodios de exacerbación.
Caso 5 (GSA)	74	M	Rash, prurito astenia-hiporexia, fiebre, pérdida de peso.	Linfadenomegalia periférica y mediastinal. Hepatoesplenomegalia		6 m./2 m.	Fallecido con sépsis
Caso 6 (JMG)	45	M	Rash, fiebre, astenia, anorexia, sudoración, pérdida de peso.	Linfadenomegalia generalizada. Hepatomegalia Esplenomegalia		14m./1 m.	El rash fue de tipo nodular
Caso 7 (JFM)	76	M	Astenia, fiebre, hiporexia, disfagia, pérdida de peso.	Linfadenomegalia generalizada. Hepatomegalia	Ciclofosfamida 400 mg/m2/d/5d Vincristina 2 mg/m2/d/1d. Prednisona 100 mg/d/5	7m./4 m.	Presentó anemia hemolítica autoinmune
Caso 8 (ECR)	45	F	Hiporexia, astenia, fiebre, pérdida de peso, artralgiás, rash.	Linfadenomegalia axilar-cervical Hepatomegalia	Prednisona	> 42m./> 16m.	Paciente viva. Presentó síndrome de Raynaud severo simulando una enfermedad del colágeno.
Caso 9 (ELH)	54	M	Rash, prurito, disfagia, fiebre, anorexia, astenia, pérdida de peso.	Linfadenomegalia generalizada. Hepatomegalia	Ciclofosfamida 750 mg/m2/d/2d. Adriablastina 50 mg/m2/d/1d. Prednisona 100 mg/d/5d	1 m./7 d.	Curso rápido, falleciendo por sépsis a Hemófilus influenzae.
Caso 10 (TCCh)	70	M	Astenia, hiporexia,	Linfadenomegalia	Ciclofosfamida 750 mg/m2/d/2d. Adriamicina 50 mg/m2/1d. Prednisona 100 mg/d/5d	> 98m./> 2m.	Paciente vivo, que al momento del diagnóstico presentó Sarcoma inmunoblástico.

el tejido ganglionar, utilizando el método de inmunofluorescencia y rosetas E con hematíes de carneiro, respectivamente.

Los estudios de estos 2 últimos pacientes, se efectuaron en el laboratorio de Patología del Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" y en el laboratorio de Inmunología del Hospital Base "Cayetano Heredia".

ESTUDIOS ANATOMO-PATOLOGICOS

Se reunieron todas las piezas ganglionares incluídas en parafina y las secciones histológicas coloreadas con la técnica de Hematoxilina-eosina, Acido per-yódico de Schiff (PAS) y Reticulina respectivas. En los casos en que estaba disponible material histológico no coloreado se practicaron nuevos cortes, se realizaron las coloraciones respectivas y en algunos de ellos se utilizó la técnica de coloración con Verde Metil de Pironina (V.M.P.).

Tres pacientes tenían una segunda biopsia ganglionar con un intervalo de 3 meses, 10 meses, y 36 meses, respectivamente. Además, fueron disponibles para el estudio 6 biopsias de hueso, 5 biopsias hepáticas, todas ellas obtenidas por punción percutánea; 2 biopsias de mucosa gastro-duodenal obtenidas por endoscopia y 2 biopsias de piel.

Sólo en uno de los pacientes se practicó la necropsia, y los estudios histológicos de los diferentes órganos fueron incluídos en el trabajo.

Todo el material anatomopatológico colectado fué estudiado y analizado en el Laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas por uno de los autores (OMN).

RESULTADOS

HALLAZGOS CLINICOS

Edad, sexo y raza.

Las edades en el momento del diagnóstico fluctuaron entre 31 y 81 años; con un promedio de 56 años.

Hay cierto predominio del sexo masculino, con una relación de varones/mujeres de 6/4.

Antecedentes (inmunológicos, inmunopáticos, hipersensibilidad, alergia.)

El inicio dramático de los signos y síntomas de esta enfermedad está relacionada a la administración de antibióticos en el 30% de los casos; sólo en un caso se precisa que el antibiótico fué Penicilina.

Antecedente de reacción de hipersensibilidad a la terapia con Penicilina en 2 casos. Había antecedente de enfermedad alérgica: asma en un solo paciente.

Inicio de la enfermedad

Dentro de las limitaciones para precisar el inicio

del cuadro clínico y la presentación de la linfadenopatía debido al grado cultural de nuestros pacientes, se logró extraer de las historias clínicas los datos que mencionaremos a continuación.

La enfermedad fue de inicio súbito en el 80% (8/10) de pacientes. en 4 de los 8 pacientes (50%), la enfermedad se inició súbitamente con linfadenopatía regional o generalizada; en dos pacientes, la linfadenopatía se presentó de una a tres semanas antes de instalarse la sintomatología general; en los otros dos pacientes, la sintomatología general se instaló de forma insidiosa inmediatamente después de la linfadenopatía. El 38% (3/8), debutaron con rash con prurito generalizado, de 1 semana a 3 meses antes de instalarse la linfadenopatía y la sintomatología general. En un paciente el rash fue asociado a la administración de Penicilina por un proceso asmático. En los otros dos pacientes no había relación temporal inmediata a un fenómeno alérgico.

La enfermedad fue de inicio insidioso en el 20% (2/10) de los casos, en ambos con sintomatología general y fiebre, 3 meses y 3 años antes de la linfadenopatía. Uno de los pacientes, presentó además fenómeno de Raynaud; desde el inicio de la enfermedad.

Presentación de signos y síntomas

Los pacientes comúnmente presentaron signos y síntomas de enfermedad sistémica (Tabla 4) con fiebre en el 60%, sudoración en el 40% y rash dérmico en el 60% de los casos (6/10), siendo eritemato-papular pruriginoso en el 50% (3/6) y de carácter nodular, flictenular y macular el 50% respectivamente.

El signo clínico más importante es la linfadenopatía; generalizada en el 80% (8/10) y regional en el 20% (2/10), generalizándose luego en un paciente de éste último grupo. Los ganglios fueron de consistencia firme, móviles, no dolorosos, de tamaño variable entre 1 y 8 cm de diámetro. Hepatomegalia o esplenomegalia sola en el 30% (3/10) y 10% (1/10), respectivamente. Linfoedema de los miembros inferiores estuvo presente en 6 casos y ascitis en 3 pacientes.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Hallazgos Hematológicos: (Ver Tabla 2 - Pág. 22)

Hallazgos de Médula Osea

Estudiando el frotis de médula ósea y la biopsia de hueso respectiva en 9 de los 10 pacientes; en la mayor parte de los casos, 5 de 9 pacientes (55.5%), estuvieron en el grupo de celularidad normal o ligeramente aumentada, 3 de los 9 pacientes (33%)

TABLA 2: HALLAZGOS HEMATOLOGICOS

	Total de Casos
- Hemoglobina 10 - 12 gm/dl	4/10
- Hemoglobina 8 - 10 gm/dl	1/10
- Hemoglobina < 8 gm/dl	4/10
- Coombs (+)	1/5
- Reticulocitosis	2/8
- Leucocitosis (> 10,000/mm ³)	2/10
- Leucopenia (< 4,300/mm ³)	2/10
- Neutrofilia (> 6,050/mm ³)	3/10
- Neutropenia (< 1,100/mm ³)	0
- Eosinofilia (> 500/mm ³)	4/10
- Desviación Izquierda (1,000-1,500/mm ³)	3/10
- Linfocitosis (> 4,500/mm ³)	0
- Linfocitopenia (< 1,000/mm ³)	7/10
- Monocitosis (> 1,000/mm ³)	2/10
- Monocitopenia (< 200/mm ³)	5/10
- Trombocitopenia (< 140,000/mm ³)	3/10
- Trombocitofilia (> 400,000/mm ³)	1/10

presentaron moderada o marcada celularidad. Sólo en dos pacientes (casos 2 y 9) se evidencia infiltrado linfoplasma-celular con escasa proliferación vascular y mielofibrosis. En un caso, hubo incremento de eosinófilos y en dos pacientes, se encontró moderado incremento de células plasmáticas.

Hallazgos Inmunológicos:

TABLA 3: HALLAZGOS INMUNOLOGICOS

- Inmunidad humoral			
. ↑ Linfocitos B en sangre periférica	2/2		
. ↑ Linfocitos B con tejido ganglionar	2/2		
. Inmunoglobulinas			
. I _G G	Aumentada	Normal	Disminuida
. I _G A	2/4 (50 o/o)	2/4 (50 o/o)	
. I _G M	1/4 (28 o/o)	3/4 (75 o/o)	
. I _G M	1/4 (25 o/o)	2/4 (50 o/o)	1/4 (25 o/o)
- Inmunidad celular			
. ↓ Linfocitos T en sangre periférica	2/2		
. ↓ Linfocitos T en tejido ganglionar	2/2		
- Manifestaciones de la alteración del sistema inmunológico			
. Sensibilidad a drogas	2/10 (20 o/o)		
. Antecedente de enfermedad alérgica	1/10 (10 o/o)		
. Prueba de sensibilidad			
. Inmunocelular: PPD Neg.	5/5 (100 o/o)		
. Hipoalbuminemia con gammapatía policlonal	6/8 (75 o/o)		
. Anemia hemolítica	1/10 (10 o/o)		

Hallazgos Radiológicos

En el 60% de los pacientes (6/10) se observó compromiso mediastinal caracterizado por ensan-

chamiento de esta zona, sugestiva de hipertrofia ganglionar (Figura 1). Únicamente en el caso 4 se realizó una tomografía mediastinal en la cual se comprobó la presencia de una masa en la región antero-superior del mediastino compatible con conglomerado ganglionar.

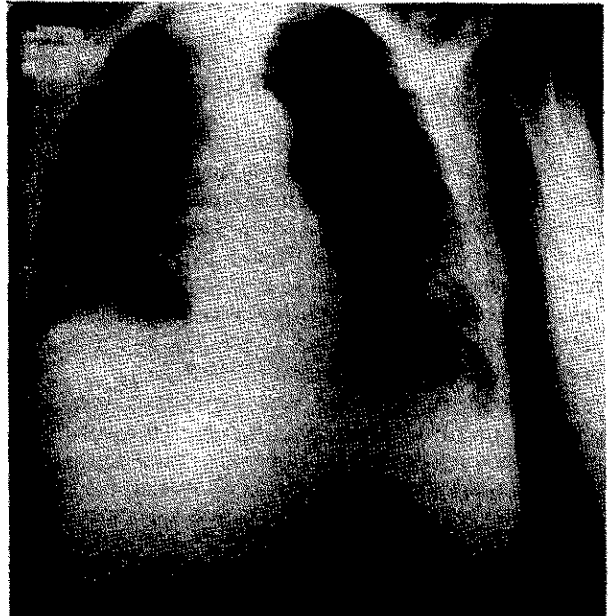


Fig. 1: Radiografía de tórax del caso 4: Opacidad heterogénea con infiltrado intersticial y alveolar difuso en HTD y base del HTI, con obturación del seno costodiafragmático de este lado. Ensanchamiento mediastinal.

El compromiso pleural con derrame se presentó en el 60% de los pacientes (6/10); las cantidades del derrame pleural oscilaron desde la simple obturación del seno costo-frénico hasta comprometer en forma masiva y recidivante todo un hemitórax, como ocurre en el caso 2.

El patrón parenquimal fue inespecífico en todos los casos, siendo predominantemente de tipo intersticial y/o alveolar. En dos casos, con infiltrado alodonoso y cierta apariencia nodular, sugestiva de imagen bronconeumónica.

La radiografía de pelvis del caso 1 muestra una imagen radiotransparente difusa en cresta ilíaca.

CURSO CLINICO

De los 10 pacientes, fallecieron 7 (70%), de los cuales el tiempo de sobrevivencia desde el inicio de los síntomas fue de 1 a 16.5 meses, estando 4 de ellos (57%) dentro de los primeros 5 meses. El tiempo de sobrevivencia después del diagnóstico osciló entre 7 días y 10 meses; en 5 de los 7 pacientes (71%) el tiempo de sobrevivencia máximo después del diagnóstico fue de dos meses.

En un paciente (caso 9) la enfermedad tuvo un curso tormentoso siendo rápidamente letal un mes después del inicio de los síntomas y 7 días después del diagnóstico. El paciente sumamente comprometido falleció con sepsis a *Hemophilus influenzae*. En las biopsias post-mortem de ganglio, piel e hígado se encontró diseminación de la enfermedad.

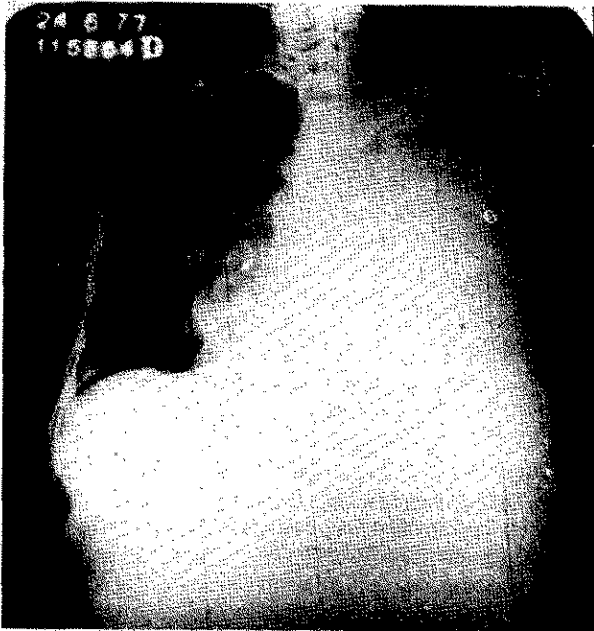


Fig. 2: Radiografía de tórax del caso 2: Opacidad homogénea y difusa que compromete todo el HTI con desplazamiento del mediastino hacia el lado derecho. Imagen compatible con lesión parenquimat derecha.

La causa de muerte no ha sido precisada en 4 casos, debido a que estos pacientes fallecieron en su domicilio. En los 3 pacientes restantes la probable causa de muerte fue sepsis a *Pseudomona aeruginosa* y a *Hemofilus influenzae*. En un paciente se halló linfoma diseminado a células linfoides grandes en la autopsia.

Tres pacientes, (casos 4, 8 y 10), se encuentran vivos, 38 meses, 42 meses y 8 años después del inicio de la enfermedad y 34 meses, 16 meses, y 2 meses después del diagnóstico, respectivamente. En estos 3 pacientes se pudo evaluar el curso de la Linfadenopatía angioinmunoblástica ya que han recibido únicamente tratamiento antiinflamatorio. En los tres casos, la enfermedad ha cursado con períodos de exacerbación desencadenados por algún estímulo alérgico que no se ha podido precisar en ninguno de los casos; observándose una respuesta espectacular con el tratamiento esteroideo corto de 5 a 60 mg de Prednisona por día dependiendo de la agresividad de la enfermedad, permaneciendo luego asintomáticos sin tratamiento o con pequeñas dosis de mantenimiento de 5 mg de Prednisona interdiario. El período de tiempo entre cada episodio de exacerbación fue de 12 meses, 33 meses y 8 años en los pacientes 8, 4 y 10, respectivamente. Es importante señalar que en el caso 10 hubo buena respuesta a antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxifenbutazona en los dos primeros períodos de exacerbación; en el tercer episodio en el cual se hizo el diagnóstico, se inició con Prednisona 40 mg/d presentando mejoría espectacular, sin embargo, la remisión de la linfadenomegalia fue parcial. Este paciente en el momento del diagnóstico presentó áreas ganglionares con sarcoma inmunoblás-

tico por lo que se decidió iniciar quimioterapia, encontrándose actualmente en remisión completa después del segundo curso de quimioterapia.

Otros dos pacientes que degeneraron en linfoma maligno en el curso de su enfermedad son el caso 1 y 3, los cuales presentaron linfoma a células linfoides grandes tipo "histiocítico" diseminado en todos los órganos en el primero y localizado en estómago en el segundo paciente.

DATOS ANATOMO-PATOLOGICOS

Lesiones Ganglionares

Todos los ganglios se caracterizaban por un borramiento difuso de la arquitectura ganglionar; proliferación de pequeños vasos con gran hipertrofia endotelial; proliferación de linfocitos maduros, células plasmáticas y numerosos inmunoblastos.



Fig. 3: Biopsia de ganglio de caso 2: Borramiento difuso de la arquitectura ganglionar, arborización vascular. (coloración Hematoxilina-eosina x 100).

En todos los pacientes se encontró depósito de material amorfo intersticial, eosinofílico, PAS positivo. Este material variaba en cantidad desde moderadamente abundante hasta hacerse casi imperceptible.

En todos los casos hubo compromiso de la cápsula, siendo difuso en 3 pacientes y en 5 pacientes se encontró compromiso del tejido pericapsular.

Se realizó la biopsia secuencial en 4 casos, con intervalos de tiempo de 38 meses, 10 meses y 10 días, respectivamente. En los tres primeros casos se evidenció un incremento en la cantidad de inmunoblastos, con tendencia a formar grupos en el caso 5, y presencia de regular cantidad de inmunoblastos atípicos en los casos 4 y 5. En la segunda biopsia del caso 4 se encontró gran cantidad de eosinófilos distribuidos por todo el ganglio.

En el caso 10, la primera biopsia ganglionar cervical, muestra lesiones similares a las anteriores,

con borramiento difuso del ganglio, proliferación de regular cantidad de inmunoblastos, arborización vascular escasa, presencia de células plasmáticas, y regular cantidad de inmunoblastos atípicos y mitosis escasa, con material amorfo intersticial en escasa cantidad. Diez días después de ésta, se practicó la segunda, de un ganglio inguinal de aproximadamente 8 x 6 cm la cual fue sometida a las diferentes técnicas de coloración tales como Hematoxilina-eosina, PAS, Verde metil de Pironina, Giemsa, tanto en los cortes histológicos como en las improntas; observándose varios cambios en relación a la primera biopsia de ganglio cervical. Se podía individualizar 2 zonas; una con rasgos de Linfadenopatía angioinmunoblástica con las características mencionadas anteriormente y otra con elementos celulares atípicos, células linfoides grandes con rasgos plasmocitoides que tienen las características de inmunoblastos atípicos con gran cantidad de mitosis. El pasaje de una zona a otra es gradual, existiendo una interfase muy corta en la cual se confunden los dos procesos que afectan el ganglio linfático. (Figuras 4 y 5).

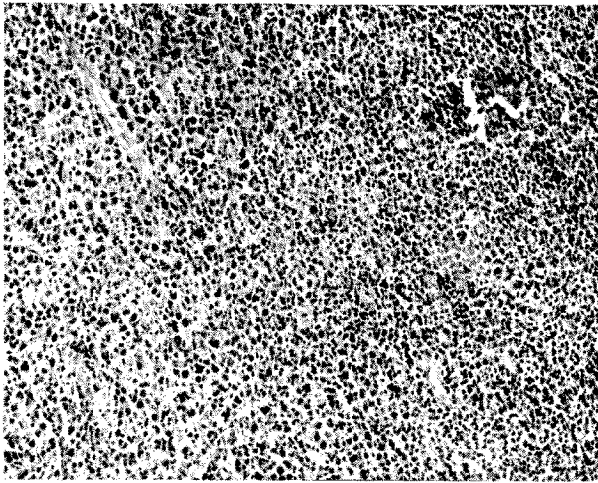


Fig. 4: Biopsia de ganglio inguinal del caso 10: Zona de Linfadenopatía angioinmunoblástica (izquierda) y zona de Sarcoma Inmunoblástico (derecha), (coloración Hematoxilinaeosina x 100).

Con la coloración de Verde Metil de Pironina, las células de la zona maligna eran poco pironinofílicas; sin embargo, en la impronta de dicho ganglio con coloración de V.M.P. se observan las células con citoplasma pironinofílico.

Lesiones Extra-nodales

Biopsia de hígado

Se practicó biopsia hepática por punción percutánea, en 5 pacientes, los cuales, mostraban de leve a moderado infiltrado linfocitario de tipo inflamatorio crónico en los espacios porta. En el caso 9,

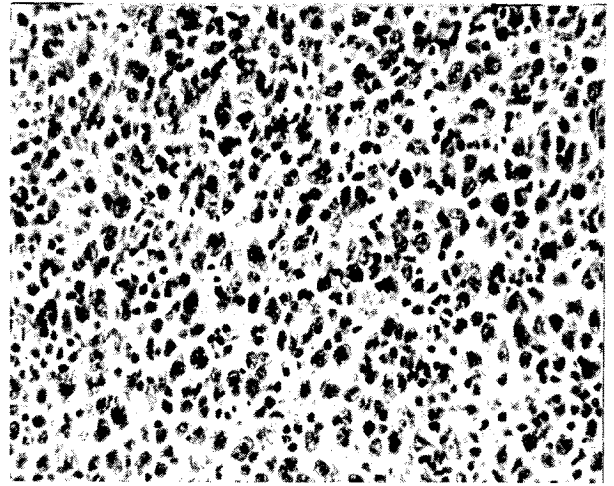


Fig. 5: Biopsia de ganglio inguinal del caso 10: Zona del Sarcoma Inmunoblástico, mostrando proliferación de inmunoblastos plasmocitoides x 250.

además se encontró células plasmáticas formando parte del infiltrado portal, no se evidenció inmunoblastos en ninguno de los 5 casos; tampoco se halló alteración del hepatocito excepto una leve esteatosis a gota mediana y pequeña en el caso 8.

Biopsia de hueso

Este estudio se realizó en 6 pacientes, en cuatro de los cuales se halló hiper celularidad de la médula ósea y en los otros 2 casos restantes la médula ósea fue normocelular. Sólo en 2 casos (casos 2 y 9), se encontró además de la hiper celularidad de la médula ósea, infiltrado a células plasmáticas, algunos inmunoblastos, material amorfo y mielofibrosis, estas lesiones tenían la característica de ser focalizadas.

Biopsia de piel

Dos pacientes tuvieron biopsia de piel, casos 8 y 9, éste último con biopsia post-mortem. En el primer caso se observó discreto aumento de las fibras de colágeno y leve infiltrado linfocitario. En el caso 9, infiltrado predominantemente perivascular, caracterizado por la presencia de inmunoblastos, células plasmáticas y algunos eosinófilos; también se observa compromiso del tejido celular subcutáneo.

Biopsia de mucosa gástrica y duodenal

Este estudio se realizó en dos pacientes, casos 2 y 3, porque presentaban epigastralgia persistente y además en el caso 3, había una tumoración palpable en epigastrio. En el primer paciente se encontró un discreto infiltrado inflamatorio crónico. La paciente No 3, tuvo una úlcera gástrica de apariencia maligna a la endoscopía y en la biopsia de dicha zona, se halló proliferación de células grandes de tipo retículo histiocitario.

DISCUSION

La Linfadenopatía angioinmunoblástica descrita por primera vez por Frizzera y colaboradores en 1974; parece ser una entidad clínica y morfológica distinta dentro de un espectro amplio de reacciones inmunológica anormales no definidas. Está situada en una posición intermedia entre las reacciones inmunoblásticas benignas y los linfomas de Inmunoblastos denominado "Sarcoma Inmunoblástico" (32). En el pasado el diagnóstico ha sido difícil siendo confundido con la enfermedad de Hodgkin por su cuadro clínico y morfológicamente por la ausencia de células de Reed Stenberg con un Linfoma celular mixto. Así observamos en este estudio que en ninguno de los casos se planteó la posibilidad clínica de Linfadenopatía angioinmunoblástica y mas aún debido a que esta entidad es relativamente infrecuente y poco conocida, el diagnóstico anatómo-patológico inicial en 4 de los 10 casos de nuestra serie fue errado; planteándose como diagnósticos: Linfoma a Células Reticulares, Linfoma de Hodgkin tipo mixto y Micosis Fungoide en estadio tumoral. Sin embargo, el hallazgo persistente de hipalbuminemia con gammapatía policlonal, anemia hemolítica autoinmune y las reacciones de hipersensibilidad a diferentes agentes terapéuticos, son infrecuentes en la enfermedad de Hodgkin y sugieren que los pacientes con esta enfermedad son reactivos anormales y responden con una proliferación exagerada y persistente a una variedad de agentes; además morfológicamente los histiocitos eosinofílicos que se presentan con frecuencia variable en la Linfadenopatía angioinmunoblástica dan una apariencia histológica mixta y la hacen similar a las lesiones en la enfermedad de Hodgkin; pero en esta última la proliferación vascular es limitada y además el componente inmunoblástico reactivo normal es mínimo en las áreas comprometidas.

Las lesiones dérmicas de la Linfadenopatía angioinmunoblástica son similares a las producidas por una Reacción a Droga. Sin embargo, las manifestaciones clínicas asociadas son diferentes, en la Reacción a Droga no se presenta la marcada sintomatología constitucional, ni hepato-esplenomegalia y las lesiones histológicas son predominantemente de tipo vasculitis que son sumamente raras en la Linfadenopatía angioinmunoblástica (60).

También existe semejanza clínica entre la Linfadenopatía angioinmunoblástica y las enfermedades del Colágeno y dentro de este grupo principalmente con el Lupus Eritematoso Sistémico, pero los Hallazgos histológicos del Lupus Eritematoso Sistémico, difieren de la Linfadenopatía angioinmunoblástica por la presencia de vasculitis en muchos órganos y las lesiones renales como Glomerulonefritis proliferativa, nefritis mesangial o focal y Glomerulonefritis membranosa; mientras que en la Linfadenopatía Angioinmunoblástica no hay vasculitis, ni glomerulopatía.

Como se ha reportado en estudios previos, especialmente en los reportes clásicos de Frizzera y col. (14) y Lukes y Tindle (32) la Linfadenopatía angioinmunoblástica, es una entidad clínica que se presenta con mayor frecuencia en la edad geriátrica, siendo en nuestra serie 56 años, el promedio de edad al momento del diagnóstico y en los estudios de Frizzera y Lukes, 57 y 68 años, respectivamente. Sin embargo, en la literatura reciente se describe algunos casos de Linfadenopatía angioinmunoblástica en niños (5) (10) (21).

Los pacientes presentaron signos y síntomas de enfermedad sistémica; en nuestra serie el 100% de los casos cursaron con astenia, hiporexia y pérdida de peso; en relación al 82% de los casos descritos por Lukes (32). Los otros síntomas y signos hallados en nuestro estudio son similares a los obtenidos en una revisión de 215 casos de Linfadenopatía angioinmunoblástica descritos en la literatura, los cuales forman un total de los 202 casos de la revisión bibliográfica recopilada por Schauer y col. (49) más los 13 pacientes reportados por estos autores (Tabla 4).

TABLA 4: PRESENTACION DE SINTOMAS Y SIGNOS

	Presente Estudio	Revisión de la Literatura
Síntomas:		
. Fiebre	6/10 (60 o/o)	132/194 (68 o/o)
. Sudoración nocturna	4/10 (40 o/o)	75/168 (45 o/o)
. Pérdida de peso	10/10 (100 o/o)	101/170 (60 o/o)
. Prurito	6/10 (60 o/o)	51/171 (30 o/o)
Examen Físico:		
. Linfadenomegalia regional	2/10 (20 o/o)	27/200 (14 o/o)
. Linfadenomegalia generalizada	8/10 (80 o/o)	173/200 (87 o/o)
. Esplenomegalia	6/10 (60 o/o)	134/204 (67 o/o)
. Hepatomegalia	8/10 (80 o/o)	83/130 (64 o/o)
. Compromiso pulmonar	6/10 (60 o/o)	19/34 (56 o/o)
. Rash dérmico	6/10 (60 o/o)	84/208 (40 o/o)
. Ascitis	3/10 (30 o/o)	4/13 (31 o/o)

La Linfadenopatía es la característica clínica más importante y se presenta en el 100% de los casos, siendo ésta, de presentación frecuentemente rápida y generalizada.

La Linfadenopatía es una enfermedad multisistémica que compromete todos los órganos, en la piel se manifiesta por la presencia de un rash generalmente de tipo máculo-papular eritematoso, como se describe en la literatura, sin embargo, en este estudio hallamos rash dérmico en el 60% de los pacientes, de los cuales el 50% (3/6) tuvieron carácter variable; eritemato-violáceas de bordes mal definidos en un caso, en el paciente No 6 estas lesiones fueron nodulares, duras, que a la presión drenaban una sustancia blanquecina para luego tor-

narse costrosas, cicatrizar y finalmente dejar brotar nuevas lesiones; en el tercer paciente, el caso No. 4, las lesiones fueron de tipo flictenular y hemorrágico. La agresividad de las lesiones dérmicas puede estar asociada a una severa reacción inmunológica ya que estos pacientes tenían marcada eosinofilia.

Es importante señalar que el paciente del caso 8, cursó con fenómeno de Raynaud que en un momento llegó a ser tan severo produciendo necrosis y momificación de las falanges distales; no se describe en la literatura ningún hallazgo similar. En este paciente los valores de crioglobulinas, crioaglutininas y crio fibrinógeno se encontraban negativos. Como en este caso fue de presentación bilateral y no había signos de una causa subyacente, se catalogó como Enfermedad de Raynaud; después del diagnóstico de Linfadenopatía angioinmunoblástica este hallazgo puede ser explicado por las alteraciones inmunológicas con vasculitis probable que se puede encontrar en esta entidad (60).

Respecto a la visceromegalia, nuestros hallazgos están en relación a lo descrito en la literatura (14) (32) (39), es mucho más frecuente la hepatoesplenomegalia, seguida por hepatomegalia sola o esplenomegalia sola que son de presentación variable (32) (39).

En la literatura se ha reportado una serie de trabajos en los cuales aproximadamente la tercera parte de los pacientes (14) (32) (49), inician su enfermedad después de la administración de diferentes agentes terapéuticos, siendo interpretadas como reacción de hipersensibilidad a droga en los casos en que se presenta rash generalizado con prurito. Dentro de las drogas que han sido relacionadas como posibles factores desencadenantes de la enfermedad, se encuentran: Antibióticos; dentro de este grupo la Penicilina es la droga más frecuentemente descrita, también se reportan casos con Eritromicina, Gentamicina, Ampicilina, la Difenilhidantoína (32) (39), barbitúricos. Se han reportado casos aislados con aspirina, halotano, hidróxido de aluminio (35), xilocaina (35). De todo este grupo, los antibióticos son frecuentemente mencionados en la mayoría de reportes (14) (32) (35) (43) (59).

En nuestra casuística, 3 pacientes tenían el antecedente de exposición a drogas (30%), hallazgo similar al descrito en la literatura. Sólo en un paciente se pudo precisar que la droga fue Penicilina, la cual había sido administrada días antes del inicio de la enfermedad por una crisis asmática. En los otros 2 casos no se pudo determinar el tipo de droga que recibieron, sin embargo, aparentemente fueron antibióticos porque ambos casos presentaron un cuadro de celulitis por lo que se les prescribió estas drogas.

Otro dato importante a señalar es que un paciente (caso 9), tiene el antecedente de haber recibido Difenilhidantoína, durante 20 años y otros 2 pacientes, casos 4 y 10, tienen historia de exposición a derivados del petróleo e insecticidas (durante

más de 30 años). Estos 3 casos reforzarían la hipótesis planteada por Schultz y Yunis (50), quienes sustentan que, una estimulación crónica del antígeno sería la causa de la anormalidad inmunológica en la Linfadenopatía angioinmunoblástica.

Las alteraciones hematológicas descritas en la literatura, en la serie roja fueron anemias de tipo normocíticas y normocrómicas (14) (32) (34) (39) (43) (44) (45) (49). De las alteraciones reportadas en la serie de glóbulos blancos, la eosinofilia (14) (32) (34) (43) (44) (53) (54) (58) y la linfopenia (14) (43) (45) son los hallazgos más frecuentes, esta última con una incidencia de 42% a 78%; seguido por leucocitosis (14) (32) (45) (49) con una incidencia de 35% a 40% según los diferentes reportes. Se ha descrito Trombocitopenia en 3 series (14) (43) (44).

En nuestra serie se confirma las diferentes anomalías descritas y así como afirma Pangalis y col. (43), la anemia es la alteración más frecuente en pacientes con Linfadenopatía angioinmunoblástica, 84% en su serie y 90% en la muestra. La anemia fue con cifras de hemoglobina por debajo de 8 gr% en el 44% (4/9); hallándose reticulocitosis en 2 casos y solo un paciente tuvo test de Coombs positivo, siendo catalogada como anemia hemolítica autoinmune. De los pacientes restantes, en dos de ellos la anemia estaba relacionada al compromiso de la médula ósea por invasión de la enfermedad, en un paciente la anemia fue asociada a deficiencia de ácido fólico o de vitamina B₁₂, por las alteraciones megaloblásticas de la médula ósea. Sin embargo, en las 2/3 partes de los pacientes no se pudo determinar la patogénesis de la anemia.

Pangalis y col. (43), sugirieron la existencia de un mecanismo no autoinmune en los pacientes con anemia asociada a test de Coomb negativo con hiperplasia eritrocítica y desviación izquierda de la serie eritroide. Además la ausencia de reticulocitosis incrementa la complejidad del fenómeno; planteando la posibilidad que en los casos donde exista un incremento de los precursores de la serie eritroide, se produzca una hemólisis intramedular o una falta de eliminación de los eritrocitos maduros hacia el torrente circulatorio.

En relación a la serie blanca, los resultados fueron similares a los descritos en la literatura anteriormente mencionada; las alteraciones más frecuentes fueron eosinofilia en el 40% y linfopenia en el 70% (1000/mm³), en 3 de estos pacientes la linfopenia fue severa con cuentas menores de 600/mm³. Leucocitosis y leucopenia observamos en el 20% de los casos, un paciente presentó leucocitosis hasta de 122,000/mm³ asociado a reacción leucemoide y médula ósea con hiperplasia celular y cambios megaloblásticos, que fueron interpretados como deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂. Otro hallazgo importante en sangre periférica es monocitopenia en el 50% de los pacientes, esta observación sugiere la posibilidad de que en la Linfadenopatía angioinmunoblástica exista deple-

ción del sistema linfomononuclear a nivel periférico.

Se ha reportado una serie de estudios en los cuales se acepta que únicamente la biopsia de ganglio linfático es diagnóstica de Linfadenopatía angioinmunoblástica y que ningún otro tejido podía ser de valor para establecer el diagnóstico (14)(32)(35) (39), sin embargo, Pangalis y col. (43) describen lesiones típicas en la médula ósea que pueden ser tan importantes para el diagnóstico de Linfadenopatía angioinmunoblástica como las lesiones del ganglio linfático.

La presencia de inmunocitos elevados en el frotis de médula ósea, representa el compromiso de la médula ósea en la Linfadenopatía angioinmunoblástica, pero es necesario corroborar el diagnóstico mediante la biopsia de médula ósea en la cual se hallan lesiones similares a las descritas en el ganglio linfático, con la diferencia de que en ésta, la lesión es predominantemente focal y además se observa un incremento de fibroblastos con aumento de fibras de reticulina. La única lesión de médula ósea que puede ser confundida con Linfadenopatía angioinmunoblástica es la lesión fibrohistiocítica eosinofílica de la médula ósea, descrita por Rywlin y col. (48); la semejanza consiste fundamentalmente en la distribución focal del proceso proliferativo anormal y la prominencia de fibroblastos. La alteración descrita por Rywlin y col. difiere de la Linfadenopatía angioinmunoblástica por la ausencia de proliferación vascular conspicua y el escaso número de inmunoblastos e inmunocitos; siendo su característica más importante la abundancia de eosinófilos que suele ser poco frecuente en la biopsia de médula ósea de los pacientes con Linfadenopatía angioinmunoblástica, hallazgo que se presenta en el 18% de los pacientes de la serie de Pangalis y en uno de los dos pacientes con lesión de médula ósea reportados en nuestro estudio.

La incidencia del compromiso de médula ósea por biopsia o por estudios histológicos de las espículas fue relativamente alta en la serie de Pangalis y col. (43) y en la de Nathwani y col. (40) alcanzando un 70% y 65% de los pacientes, respectivamente; por lo cual sugieren que, en presencia de una biopsia ganglionar dudosa se debe hacer un estudio histológico de la médula ósea y espículas para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, nosotros no podemos concluir lo mismo porque de las 6 biopsias de médula ósea revisadas únicamente en 2 casos se observó invasión de la enfermedad, en ambos casos el frotis de médula ósea fue reportado como hiper celular y clínicamente ambos cursaron con anemia de grado moderado a severo; uno de los pacientes presentó marcada poliserositis y en el otro, la enfermedad fue de presentación agresiva comprometiendo prácticamente los órganos. En este último paciente, el curso tórpido de la enfermedad lo llevó rápidamente a la muerte por sepsis un mes después de su presentación.

Los estudios inmunológicos especializados para

determinar los cambios que se producen en el sistema inmune humoral y celular se realizaron únicamente en 3 pacientes (casos 4, 8 y 10), los cuales se encuentran actualmente vivos. En los 3 casos se evidenció la alteración del sistema de las células B y células T, tanto a nivel periférico como ganglionar, con una disminución de los linfocitos T asociado a una proliferación marcada de las células B con la consecuente hiperproducción de inmunoglobulinas, como se describe en reportes previos (14) (22) (35) (42).

Frizzera y col. (14), por hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos en la Linfadenopatía angioinmunoblástica, sugirieron el compromiso de los linfocitos T y B. Estos autores, encontraron hipersensibilidad cutánea retardada ausente en 5 de 8 pacientes, utilizando antígenos tales como PPD, virus de la Parotiditis, tricofitón, e histamina; por lo cual plantearon que a consecuencia de un defecto del sistema de los linfocitos T, la influencia fisiológica supresiva de las células T sobre los linfocitos B, está disminuida resultando una proliferación anormal e hiperactividad del sistema B. Palutke y col. (42) e Iseman (22), también reportaron la combinación de depleción de linfocitos T con hiperactividad de las células B. Sin embargo, Jones y col. (23), utilizando marcadores para células linfoides reportan 3 grupos de pacientes en la Linfadenopatía angioinmunoblástica, unos con predominio de linfocitos T, otros con predominio de linfocitos B y un tercer grupo de depleción de linfocitos T y B. No observaron transición entre un grupo y otro, lo cual aleja la posibilidad de que se trate de fases de una enfermedad única. La predominancia de células B fue asociada a un incremento de células plasmáticas y este grupo de pacientes alcanzaron sobrevividas de 3 años o más, mientras que los que presentaron predominio de linfocitos T o depleción de ambos sistemas, estaban asociados a un gran número de células blásticas y eosinófilos con escasas células citoplasmáticas y tuvieron tiempo de sobrevivida más corto. Este estudio sugiere que la Linfadenopatía angioinmunoblástica estaría dividida en 2 grupos con características inmunopatológicas distintas que determinan el comportamiento clínico. Será interesante ver si estos estudios se repiten en trabajos futuros con series más grandes para confirmar estos hallazgos.

La hipergammaglobulinemia policlonal es un hallazgo frecuente en la Linfadenopatía angioinmunoblástica, siendo la incidencia, en aproximadamente el 80% de los casos en las diferentes series (32) (35) (43) (44). Sin embargo, en algunos casos se ha descrito gammapatía monoclonal; incluyendo IgG monoclonal (13) (27) (30), IgA (27) y proteína Bence Jones (54) (60). Lukes ha descrito hipergammaglobulinemia policlonal difusa asociada a mayor incremento IgM, sin llegar a la monoclonalidad, Matz (35), describió un desorden raro y complejo del sistema B, en el cual había manifestado hiperactividad por hipergammaglobuli-

nemia policlonal y monoclonal, la cual fue asociada a respuesta humoral disminuida frente a antígenos específicos. En nuestros pacientes, no observamos paraproteína monoclonal, sin embargo, la presencia de ésta, parece representar una respuesta inmunológica anormal a droga o antígenos o posiblemente asociado con la evolución del infoma maligno. Pero no se puede dar una conclusión definitiva porque en los casos que evolucionaron a linfoma maligno no se describe paraproteína (11) (32), ni evolucionó a linfoma maligno en los casos con paraproteína reportados (13) (54).

Otro hallazgo importante que se describe en la literatura sobre las inmunoglobulinas es la deficiencia de IgA (6) (49). Budman (6), para explicar este hallazgo menciona el hecho de que en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, la deficiencia de IgA es debida a la presencia de autoanticuerpos y como la IgA es un anticuerpo dependiente de las células T; sugieren que en la Linfadenopatía angioinmunoblástica, existe una pérdida de la función normal de los linfocitos T (por la ausencia de hipersensibilidad cutánea retardada y la susceptibilidad a *Pneumocystis*) hipogammaglobulinemia selectiva y aparición de autoanticuerpos.

En base a estos resultados podemos concluir que existe un desorden complejo comprometiendo la inmunidad humoral, hiperactividad de algunos aspectos y la supresión de otros.

Es interesante señalar que en el paciente No. 4 quien tuvo proteínograma electroforético en forma secuencial, observamos variación de la curva electroforética; al momento del diagnóstico presentaba hipergammaglobulinemia policlonal, la cual se normalizó a los 22 meses cuando el paciente se encontraba asintomático para alterarse nuevamente con la reactivación de la enfermedad, pero en esta ocasión con un incremento de las alfa₂ globulinas y gamma globulinas dentro de límites normales. Además este paciente presentaba rasgos sugestivos de malignización en la segunda biopsia ganglionar (inmunoblastos atípicos con tendencia a agruparse en ciertas áreas y gran cantidad de eosinófilos). En otro paciente, el caso 5, también presentó cambios de degeneración maligna en la segunda biopsia por la elevada cantidad de inmunoblastos atípicos con tendencia a formar grupos, asociado a un proteínograma electroforético dentro de límites normales y una discreta disminución de IgM en el estudio inmunolectroforético. El tercer paciente, caso 10 que degeneró a sarcoma inmunoblástico, presentó una curva electroforética normal. Estos hallazgos son sugestivos de menor producción de inmunoglobulinas a medida que se incrementa el número de inmunoblastos atípicos que tienen menor cantidad de citoplasma en relación a los inmunoblastos típicos. Por lo tanto, la hipergammaglobulinemia que se presenta en la Linfadenopatía angioinmunoblástica probablemente es debida a la producción de gammaglobulinas por los inmunoblastos típicos, células plasmáticas y linfocitos B, aunque probable-

mente estos dos últimos son menos importantes. En el estudio con inmunofluorescencia en el tejido ganglionar, encontramos inmunoblastos cargados de IgG en su citoplasma. Nathwani y col. (40) y Neiman (41) por método de inmunoperoxidasa han demostrado la presencia de inmunoglobulinas de tipo gammaglobulinas policlonal en el citoplasma de los inmunoblastos.

Cuando se detecta un rápido desarrollo de adenopatía hiliar en la radiografía de tórax de un adulto con síntomas generales, en el diagnóstico diferencial usualmente se incluye Sarcoidosis, Eritema nodoso, Linfoma maligno y enfermedad metastásica. La adenopatía hiliar bilateral, puede ocasionalmente estar relacionado con Tuberculosis, Mononucleosis infecciosa o Paracoccidioidomicosis. El diagnóstico de Linfadenopatía angioinmunoblástica, debe ser considerada seriamente en pacientes que tienen asociado a adenopatía hiliar o mediastinal, rash, adenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y gammapatía policlonal.

Frizzera y col. (14), describieron adenopatía hiliar y mediastinal de grado moderado en 9 de 12 pacientes, en 2 de los cuales observaron infiltrado parenquimal nodular difuso predominantemente en la mitad inferior de ambos pulmones y en 3 pacientes derrame pleural bibasal. Zylak (61), reporta 2 casos de Linfadenopatía angioinmunoblástica en adenopatía hiliar asociada a un infiltrado pulmonar y derrame pleural. En 9 casos de Linfadenopatía angioinmunoblástica descritos por Libshitz y col. (31), hallaron 5 pacientes con adenopatía hiliar y parenquimal, 3 de ellos asociado a infiltrado parenquimal.

De los 10 pacientes reportados en este estudio 7 tienen radiografía de tórax patológica, 6 de ellos adenopatía mediastinal, asociado a compromiso pleural-parenquimal en 5 pacientes; un paciente presentó compromiso parenquimal sin signos de adenopatía mediastinal. En la Tabla 5, hacemos una evaluación comparativa de nuestros hallazgos con los de Libshitz.

TABLA 5: HALLAZGOS RADIOLOGICOS

	Libshitz	Presente Estudio	Total
Adenopatía mediastinal	2/9 (22 o/o)	1/10 (10 o/o)	3/19 (16 o/o)
Adenopatía mediastinal más			
Compromiso parenquimal	3/9 (33 o/o)	5/10 (50 o/o)	8/19 (42 o/o)
Compromiso parenquimal	2/9 (22 o/o)	1/10 (10 o/o)	3/19 (16 o/o)
Radiografía normal	2/9 (22 o/o)	3/10 (30 o/o)	5/19 (26 o/o)

Los hallazgos radiológicos más frecuentes observados en nuestro estudio y en el de Libshitz son similares, siendo adenopatía mediastinal asociada a compromiso parenquimal, la lesión que se observa frecuentemente en estos pacientes; la incidencia de adenopatía mediastinal sola y compromiso parenquimal aislado es similar.

El diagnóstico de Linfadenopatía angioinmunoblástica debe ser considerado cuando el compromiso pulmonar va asociado a adenopatía mediastinal ya que en el linfoma primario la lesión parenquimal asociada a adenopatía mediastinal es poco frecuente en su presentación inicial. Una serie reportada por Filly y col. (9), muestra compromiso parenquimal en el 11.6 o/o de pacientes con Enfermedad de Hodgkin y en el 3.7 o/o de pacientes con Linfoma No Hodgkin. En contraste con nuestros hallazgos, donde el compromiso parenquimal se produce en 11 de 19 pacientes (60 o/o) con Linfadenopatía angioinmunoblástica. Es importante mencionar que uno de nuestros pacientes presentó adenopatía en región ántero-superior del mediastino, el cual corresponde a una incidencia del 10 o/o en nuestra serie. En ningún reporte previo mencionan este hallazgo, que con mayor frecuencia se observa en el Linfoma de Hodgkin que compromete predominantemente esta zona. Filly ha encontrado linfadenopatía mediastinal anterior en el 45 o/o de pacientes con Linfoma de Hodgkin.

En ninguno de nuestros pacientes se practicó linfangiografía, pero Libshitz y col. (31), afirman que los hallazgos linfangiográficos no ayudan para diferenciar la Linfadenopatía angioinmunoblástica del Linfoma, porque en la primera se observa compromiso tanto focal como difuso.

El derrame pleural en la mayoría de los casos fue escaso, manifestándose únicamente por obturación del seno costodiafragmático, pero en el caso 2, éste fue masivo y recidivante. Hay diversas referencias sobre el compromiso pleuroparenquimal en la Linfadenopatía angioinmunoblástica (2) (19) (22) (26) (31) (38) (62), sin embargo, ninguna menciona un caso similar a este paciente en el cual el derrame pleural y la ascitis requirieron toracocentesis y paracentesis evacuatoria en varias oportunidades, obteniéndose líquido serohemorrágico que alcanzaban volúmenes de 3,000 cc. El estudio citológico y bioquímico fue reportado como exudado sin presencia de células malignas. Lamentablemente no se hizo biopsia pulmonar ni pleural, como ocurrió en los 10 casos presentados, sin embargo, por los hallazgos clínicos y la evolución paralela al curso de la enfermedad hacen suponer que la Linfadenopatía puede comprometer todas las serosas y cursar con poliserositis.

El curso clínico es impredecible: los diferentes reportes de la literatura muestran casos de remisión espontánea (10) (14), otros cursan con episodios de exacerbación con intervalos variables y remiten completa o parcialmente con pequeñas dosis de esteroides y quimioterápicos con diferen-

tes regímenes terapéuticos (14) (23) (26) (32) (35) (39) (40). La incidencia de la mortalidad es de 60 o/o a 75 o/o según las series, el tiempo de sobrevida después del diagnóstico varía de 15 a 19 meses en promedio, habiendo casos que sobreviven 5 a 6 años (32) (35) (39). La causa de muerte en el 60 o/o de los casos es debida a una infección intercurrente por agentes patógenos que comúnmente atacan a los huéspedes inmunosuprimidos asociado a una declinación de los parámetros inmunológicos tanto por la enfermedad per se como por efecto de los agentes citotóxicos inmunosupresivos. Se han aislado o identificado morfológicamente especies de *Enterobacter*, *Hemófilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *nocardia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Criptococo neoformans*, *Pneumocystis carinii*, etc. (6) (14) (35) (40).

La incidencia de la mortalidad en nuestro estudio es de 70 o/o y es similar a lo descrito en reportes previos; sin embargo, el tiempo de sobrevida promedio es de 7.5 meses después de la presentación y de 11.5 semanas después del diagnóstico. Estos hallazgos son sorprendentes en relación a lo reportado en la literatura, los factores que explicarían el corto tiempo de sobrevida de nuestros pacientes serían la agresividad de la enfermedad ya que en 3 de ellos había signos sugestivos de tendencia a la degeneración maligna, el factor huésped, inmunodeficiente tanto por la edad avanzada como por el bajo nivel nutricional de nuestra población asociado a los factores socioeconómicos-culturales de nuestro medio que no les permite acudir precozmente a la consulta médica y como no toman conciencia de su enfermedad abandonan el tratamiento. Por otro lado, las limitaciones del servicio de salud de nuestro medio que no contamos con cultivos especiales ni técnicas sofisticadas para precisar el agente etiológico causal de las infecciones y utilizar el antibiótico más adecuado; además los escasos recursos económicos de nuestros pacientes, muchas veces no permiten usar la terapia ideal.

La degeneración maligna fue descrita inicialmente por Lukes (32) y la denominó Sarcoma inmunoblástico, que se presentó en el 10 o/o de los pacientes de su serie; posteriormente se han reportado casos de Linfadenopatía angioinmunoblástica que han evolucionado a diferentes tipos de Linfoma, Fisher y col. (11) reportan 1 caso de Linfoma con rasgos plasmacitoides, Yataganas y col. (61) reportan un caso que evolucionó a Enfermedad de Hodgkin, el cual fue hallazgo de autopsia en un paciente que 22 meses antes se le había hecho el diagnóstico de Linfadenopatía angioinmunoblástica. Mazur y col. (36), describen un caso de Linfadenopatía angioinmunoblástica que después de 5 meses se presenta con un cuadro clínico, patológico y citogenético similar al Linfoma de Burkitt. Jones y col. (23), describió 6 casos de Linfadenopatía angioinmunoblástica de los cuales uno desarrolló Linfoma maligno con metástasis a corazón y pulmón y cua-

dro histológico consistente con un Linfoma histiocítico y finalmente Matz (35), reporta linfoma a células linfoides en etapa temprana de la transformación linfocitaria, localizada en el extremo distal de esófago en un paciente con Linfadenopatía angioinmunoblástica. Esta amplia variedad de linfomas descritos en la Linfadenopatía angioinmunoblástica, sugieren que existe un disturbio complejo y generalizado del sistema inmunológico y como afirma Fisher (11), hay un número de tipos histológicos de células que se desarrollan durante el proceso de transformación linfocitaria ya que este sistema se encuentra en una dinámica constante, entonces es probable que resulte una variedad de subtipos histológicos de Linfoma, dependiendo del estado en la secuencia de transformación de linfocitos que predomina en la neoplasia.

De nuestra serie, 3 pacientes degeneraron en linfoma, de los cuales, uno presentó linfoma de tipo "Histiocítico" localizado en estómago, otro paciente presentó linfoma maligno a células linfoides grandes diseminado en todos los órganos, hallazgo obtenido en la autopsia; el tercer paciente presentó Sarcoma inmunoblástico, distribuido por áreas, descrito en la clasificación reportada por Nathwani y col. (40). El pronóstico de este paciente es reservado dependerá de la respuesta al tratamiento. Este caso nos da la oportunidad de discutir brevemente sobre la terapia. Se han descrito varios reportes al respecto (14) (4) (40), sin embargo, Nathwani realizó una evaluación detallada y comparativa, entre pacientes tratados con Prednisona y aquellos que reciben quimioterapia. En los pacientes con Linfadenopatía angioinmunoblástica sin degeneración maligna: el tiempo de sobrevida de los pacientes tratados con Prednisona fue de 38 meses en los que tuvieron remisión completa y de 8 meses en aquellos que tuvieron respuesta parcial o no respondieron al tratamiento. Similarmente en el grupo que recibió quimioterapia, el tiempo de sobrevida fue mayor de 50 meses en aquellos que tuvieron remisión completa y solamente 9 meses en los que presentaron respuesta parcial o no respondieron al tratamiento. Considerando el grupo en conjunto, el tiempo de sobrevida de los pacientes que recibieron Prednisona es de 32 meses en relación a los tratados con quimioterapia que es de 30 meses.

En los pacientes que tienen Linfadenopatía más Linfoma Inmunoblástico: la relación anterior es similar. Siendo el promedio de sobrevida de 20 meses en los pacientes que remiten completamente al tratamiento con quimioterapia y 4.5 meses en los pacientes que responden parcialmente o no responden al tratamiento; en el grupo que recibió Prednisona de 20 a 200 mg/d por un lapso que varía entre 1 semana y 10 meses, el tiempo de sobrevida promedio en los pacientes que responden al tratamiento es de 7.5 meses mientras que en aquellos que presentan respuesta parcial o no responden, el tiempo promedio de sobrevida es de 5 meses. Considerando el grupo en conjunto el tiempo de sobre-

vida en ambos grupos también fue similar, siendo de 5 meses en los pacientes que recibieron Prednisona y de 6 meses en aquellos que recibieron Quimioterapia. Por otro lado, concluyen que los pacientes con Linfadenopatía angioinmunoblástica tienden a responder bien tanto a Prednisona como a los quimioterápicos; en contraste a los pacientes con Linfadenopatía angioinmunoblástica más Linfoma inmunoblástico que responden pobremente a ambos regímenes terapéuticos. La incidencia de remisión completa siguiendo al tratamiento con Prednisona o quimioterapia es de 63% en los pacientes que tienen solo Linfadenopatía angioinmunoblástica y de 26% en aquellos que han degenerado a Linfoma inmunoblástico.

El manejo terapéutico de estos pacientes, aún no está bien establecido, debido a la poca frecuencia de su presentación ningún centro ha podido adquirir experiencia al respecto. Sin embargo, es importante señalar que la Linfadenopatía angioinmunoblástica no es una neoplasia, por tanto mientras se encuentre en este estadio, la Prednisona parece ser la terapia más adecuada (14), la dosis es variable dependiendo de la agresividad de la enfermedad y se debe evitar la quimioterapia agresiva que tiene un alto riesgo de supresión de la médula ósea e incrementan la susceptibilidad a infecciones a gérmenes oportunistas en estos pacientes inmunológicamente suprimidos por la misma enfermedad. Tal vez la quimioterapia estaría indicada cuando hay degeneración maligna y ya con el linfoma establecido se podría incluir a estos pacientes en los programas de Linfoma ya existentes. Estudios futuros con series más grandes ayudarán al mejor manejo terapéutico de estos pacientes.

En todos los casos la lesión ganglionar fue difusa, alterando completamente la arquitectura ganglionar normal excepto en 2 pacientes en los cuales se conservaban escasos folículos ganglionares. En los 10 pacientes hallamos la proliferación de inmunoblastos, células plasmáticas y linfocitos maduros, arborización vascular con hipertrofia endotelial y presencia de material amorfo intersticial en cantidades variables. Todos estos, son criterios morfológicos descritos por Lukes y Tindle en 1975, para el diagnóstico de Linfadenopatía angioinmunoblástica (32).

Ninguno de estos rasgos es patognomónico de la enfermedad per se, el diagnóstico histológico de Linfadenopatía angioinmunoblástica involucra la presencia del conjunto de todas ellas. En el problema de diagnóstico diferencial morfológico se encuentran: las severas reacciones inmunoblásticas tipificadas por la Mononucleosis infecciosa, Linfadenitis post-vacuna y la Enfermedad de Hodgkin. Sobre todo porque en los últimos años Lukes y otros autores (32), mediante estudios previos han propuesto que las células de Reed Sternberg no provienen de histiocitos modificados, ni de células reticulares, sino de un linfocito transformado, anormal o poliploide, dando lugar a variantes de células de

Reed Sternberg. Sin embargo, el reconocimiento de este desorden, depende del conocimiento de la expresión morfológica de los inmunoblastos normales y las células intermedias entre el inmunoblasto y las células plasmática. Además en la Enfermedad de Hodgkin las células de Reed Sternberg típicas se encuentran dentro de un complejo de células mixtas que tiene una morfología muy peculiar y la proliferación vascular e inmunoblástica es escasa.

Los inmunoblastos se distinguen de las otras células por tener un tamaño de aproximadamente 15 a 25 micras, núcleo grande ovaloide con cromatina reticular fina, basofílica y pálida, un nucleolo grande o 2 ó 3 más pequeños, que a menudo están situados cerca de la membrana nuclear en una forma muy particular y moderada cantidad de citoplasma acidofílico en las secciones de hematoxilina eosina y pironinofílico con la tinción verde Metil de Pironina.

Derivan de los linfocitos B o T; que mediante estudios inmunológicos con marcadores específicos se logran distinguir los inmunoblastos, de ambos sistemas. Lukes y Tindle (32), debido a que los inmunoblastos, tenían asociación cercana con la proliferación de células plasmáticas y algunos de ellos tenían características plasmocitoides y siendo esta transformación linfocitaria inducida por una reacción a droga, lo catalogaron como derivados de la transformación de los linfocitos B. Posteriormente Valdes y col. (59), mediante estudios con microscopía electrónica y técnicas de histoquímica con marcadores específicos, hallaron que la mayoría de los inmunoblastos tenían vellosidades finas e irregulares en su superficie. Esta apariencia la asocia con los linfocitos B, además detectó la presencia de receptores para I_gG , I_gM y complemento en la superficie del inmunoblasto y no evidenciaron receptores para anticuerpo citofílico, este último dato es muy importante porque definitivamente excluye la posibilidad de que estas células deriven del grupo de los monocitos e histiocitos. Estos hallazgos eran bastante sugestivos de que los inmunoblastos en la Linfadenopatía angioinmunoblástica sean linfocitos B transformados. Otros autores tales como Nathwani y col. (40) y Neiman y col. (41), corroboraron la hipótesis planteada por Valdes y col.; con la detección de inmunoglobulinas y gammaglobulinas policlonales en el citoplasma del inmunoblasto.

La gran proliferación de los vasos en esta entidad, probablemente refleja la angiogénesis inducida por los linfocitos. Tal efecto ha sido observado experimentalmente en ratones con la reacción de huésped frente al injerto ("Graft versus Host Reaction") (51). Neiman y col. (41), en el estudio con microscopía electrónica observaron una prominente vascularización constituida por vénulas post-capilares; con gran hipertrofia de las células endoteliales que hacen prominencia hacia el lumen vascular, rodeadas por un material grueso y compacto simulando la membrana basal con ocasionales cambios de densidad conteniendo fibras de colágeno y

una variada cantidad de detritus celular (35) (41) (42). Es posible que este material extracelular que rodea las vénulas post-capilares sea la causa del engrosamiento de la pared vascular que se observa con el microscopio de luz; haciéndose fácilmente visibles dando la apariencia de una gran proliferación vascular ya que en un ganglio normal estos pequeños vasos son imperceptibles.

El proceso parece ser inicialmente benigno pero tiene potencialidad para desarrollar linfoma maligno, denominado Sarcoma Inmunoblástico, descrito inicialmente por Lukes y Tindle, como una proliferación monomórfica de inmunoblastos grandes de aspecto normal, que compromete el ganglio linfático, en forma parcial, focal o completa.

Nathwani y col. (40), en 1978, hacen una excelente revisión sobre la degeneración maligna en Linfadenopatía angioinmunoblástica y define al Linfoma inmunoblástico, como una degeneración maligna asociada o precedida por rasgos histológicos de Linfadenopatía angioinmunoblástica. Esta degeneración maligna la clasifica en grupos, áreas y patrón difuso, dependiendo de la distribución de los inmunoblastos y considerando las características de éstas, las subdivide en: Linfoma a células linfoides grandes sin rasgos plasmocitoides, Linfoma a células linfoides grandes con rasgos plasmocitoides, Linfoma a células linfoides grandes con marcados rasgos plasmocitoides y el último grupo que tiene una mezcla de todas estas células. Además sugiere que la fase inicial del linfoma inmunoblástico estaría representado por el grupo que presenta células linfoides grandes distribuidas en múltiples grupos o en áreas.

Cuando el compromiso está representado por un patrón difuso, el Linfoma inmunoblástico es fácilmente confundido con otros tipos de linfomas; si las células linfoides grandes no tienen rasgos plasmocitoides, las células son similares a las halladas en el Linfoma histiocítico; cuando las células linfoides grandes tienen rasgos plasmocitoides discretos, las células son similares al Linfoma Histiocítico con rasgos plasmocitoides, esta forma sería la denominada como Sarcoma inmunoblástico según Lukes y Tindle y si los rasgos plasmocitoides son marcados, las células son similares a las células del Sarcoma retículo plasmacítico o sarcoma plasmacítico. El uso de Linfoma inmunoblástico no está universalmente aceptado, sin embargo, Nathwani, considera que esta denominación debe ser aplicada a todos los linfomas derivados de la Linfadenopatía angioinmunoblástica y otros desórdenes inmunoproliferativos bien definidos.

De acuerdo a esta clasificación, 3 pacientes de nuestra serie presentaron Linfoma inmunoblástico, uno de ellos (caso 10), Linfoma inmunoblástico a células linfoides grandes con rasgos plasmocitoides o Sarcoma inmunoblástico; otro paciente (caso 1), Linfoma inmunoblástico difuso a células linfoides grandes sin características plasmáticas y el tercer paciente (caso 3), Linfoma in-

munoblástico a células linfoides grandes sin características plasmacitoides o Linfoma similar al Linfoma histiocítico localizado en estómago. En dos últimos pacientes, los ganglios periféricos mostraban rasgos de Linfadenopatía angioinmunoblástica con tendencia a la degeneración maligna.

En conclusión la Linfadenopatía angioinmunoblástica es una entidad clínica multisistémica, cuya naturaleza exacta aún se encuentra en especulación, pero probablemente representa una anomalía inmunológica en la estimulación de los linfocitos T, asociada a una supresión de ciertas propiedades. Resultando una hiperfunción y proliferación de los linfocitos B. Siendo considerada como un estado intermedio entre una reacción de hipersensibilidad y una transformación neoplásica.

No hay ningún criterio clínico que permita precisar el momento en que la enfermedad se torne neoplásica; pero se debe sospechar de degeneración maligna, si la biopsia ganglionar muestra un incremento en el número de mitosis y una proliferación de inmunoblastos con tendencia a formar grupos. En estos casos, se debe practicar cortes seriados de la pieza ganglionar y dependiendo del estado clínico del paciente se debe realizar biopsias ganglionares de los ganglios más importantes ya que el Linfoma inmunoblástico puede comprometer el ganglio en forma focal, parcial o completa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALLISON, A.L., DENMAN, A.M., y BORNES, R.D.: Cooperating and controlling functions of thymus dependent lymphoid system and autoimmunity. *Amer. J. Path.* 56: 580, 1971.
2. ASHER, R., BURGER, L., y FEAGLER, J.R.: Immunoblastic Lymphadenopathy presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *JAMA* 237 (22): 2411-2412, 1977.
3. BAR, R.S., DELOR, J.C., y CLAUSER, K.P.: Fetal Infections Mononucleosis in a family. *New England*, 290: 363-367, 1974.
4. BENS, J.D., FANSE, J., MARTIN, H., SOTTO, J.J. y SCHARRER, R.: Levamisole in Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Lancet*. I: 1081, 1976.
5. BERG, W.R. y PAPAC, R.J.: Ultrastructural and Immunohistological study of Immunoblastic Sarcoma developing in child with Immunoblastic Lymphadenopathy. *Cancer* 44: 171-182, 1979.
6. BUDMAN, D.R., KOZINER, B., FILIPPA, D. y GOOD, R.: IgA deficiency associated with Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *New England J. Med.* 298 (21): 1204, 1978.
7. DONHUIJSEN, K., DONHUIJENANT, R. y LEDER, L.D.: Evolution of Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *New Engl. J. Med.* 297: 840, 1977.
8. DUANE, R., SCHULTZ, P.D. y YUNIS, M.D.: Immunoblastic Lymphadenopathy mixed cryoglobulinemia. *New Engl. J. Med.* 292: 8-12, 1975.
9. FILLY, R., BLANK, N. y CASTELLINO, R.: Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. *Radiology*. 120: 277-281, 1976.
10. FIORILLO, A.D., PETTINATO, G., RAI, V., ANGRISANI, P. y BUFFALANO, W.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinemia: Report of the first case in childhood evolving toward spontaneous remission. *Cancer*. 48: 1611-1614, 1981.
11. FISHER, R.I., JAFFE, E.S., BRAYLAN, R.C., ANDERSEN, J. y TAN, H.: Immunoblastic Lymphadenopathy: Evolution into a Malignant Lymphoma with Plasmacytoid Features. *Am. J. Med.* 61: 553-559, 1976.
12. FREUNDLICH, I.M.: *Diffuse Pulmonary Disease. A Radiologic Approach*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979.
13. FRIZZERA, G., MORAN, E.M. y RAPPAPORT, H.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet*. I: 1070-1073, 1974.
14. FRIZZERA, G., MORAN, E., RAPPAPORT, H.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy: Diagnosis and Clinical Course. *Am. J. Med.* 59: 803-818, 1975.
15. FRIZZERA, G., LONG, J.C. y BERARD, C.W.: Evolution of Angioimmunoblastic lymphadenopathy. *New Engl. J. Med.* 297: 59-60, 1977.
16. FUCIELLO, D.A., STEELE, R.W., HENSON, S.A., et al.: Impaired cellular immunity to rubella virus in congenital rubella. *Infect. Immunol.* 9: 81-84, 1974.
17. GARCIA, A.G., OLINTO, F., y FORSTER, T.G.: Thymus hypoplasia due to congenital rubella. *Arch. Dis. Child.* 49: 181-185, 1974.
18. GERSHWIN, M.E., STEINBERG, A.D.: Lost of function as cause of lymphoid malignancy. *Lancet* 2: 101, 1974.
19. GOLDSTEIN, M.D. and HARRIET LESLIE, A.B., C.T.: Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary lesions and positive sputum cytology. *Acta Cytológica. J. Clin. Cytology* 22 (3): 165-167, 1978.
20. GRAHAM, R.C.: Pathogenesis of vascular proliferation lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet*. II: 666, 1974.
21. HOWARDTH, C.B., BIRD, C.C.: Immunoblastic sarcoma arising in child with Immunoblastic Lymphadenopathy. *Lancet*. 2: 748, 1976.
22. ISEMAN, M.D., SCHWARZ, M.I. y STANFORD, R.E.: Interstitial pneumonia in Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia. *Ann. Int. Med.* 85: 752-755, 1976.
23. JONES, D.B., CASTLEDEM, M., SMITH, D.H., MEFHAM, B.L. y WEIGHT, D.H.: Immunopathology of Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Br. J. Cancer* 37: 1053, 1978.
24. KAUFFMAN, C.A., PHAIN, J.P., LINNEMAN, C.C. et al.: Cell mediated immunity in humans during viral infections. Agglutinin response, and T lymphocyte numbers. *Infect. Immunolog.* 10: 212-215, 1974.
25. KESSLER, E.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy, a case study. *Cancer*, 38: 1587-1590, 1976.
26. KHOURI, N.F. et al.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. A cause for mediastinal nodal enlargement. *Am. J. Roentgen.* 130 (6): 1186-1188, 1978.
27. KLAJMAN, A., YARETZKY, A., SNEIDER, M., HOLOSHTZ, T., y GRIFFEL, B.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with paraproteinemia. A T and B cell Disorder. *Cancer* 48: 2433-2437, 1981.
28. KOSMODIS, P.A., ARNOLD, R.A., PALACAS, C., y STHAL, M.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. A T cell deficiency. *Cancer* 42 (2): 447-452, 1978.
29. KRUGER, G.R. y KONORZA, G.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy in persistent virus infection. *Lancet*. II: 1135, 1977.
30. LAPES, M.J., VIVAGUA, R.J., ANTONIADES, K.: Immunoblastic Lymphadenopathy associated with phenytoin (diphenyl hydantoin). *Lancet*. II: 198, 1976.
31. LIBSHITZ, H.L., CLOUSER, M., ZORNOZA, J., OSBORNE, M.: Radiographic findings of immunoblastic lymphadenopathy and related immunoblastic proliferations. *Am. J. Roentgenol.* 129: 875-878, 1977.
32. LUKES, R.J. and TINDLE, B.H.: Immunoblastic Lymphadenopathy. A hiperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* 292 (1): 1-8, 1975.
33. MAC DOUGALL, B.K., WEINERMAN, B.H.: Immunoblastic Lymphadenopathy. Patient with prolonged fever of unknown origin. *JAMA*, 241 (9): 921-922, 1979.
34. MATHE, G., AMIEL, J.L., MARCHANT, R., CAILLOU, B., PICO, J.L. y MACHOVER, D.: Les adenopathies angio-immunoblastiques. *Nour Presse Med.* 5: 1515-1519, 1976.
35. MATZ, L., et al.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia. *Cancer*. 40: 2152-2160, 1977.

36. MAZUR, E., LOVETT, D., ENRIQUEZ, L., BERG, R., y PAPAC, J.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. Evolution to a Burkitt-Like Lymphoma. *Am. J. Med.* 67: 317-327, 1979.
37. MC GEE, Z.A., SCHAFFNOR, W., KOENING, M.G.: Superinfection in lymphoma reticular diseases. *Ann. Rev. Med.* 22: 25, 1971.
38. MEYERS, T.J., COLE, S.R. y DASTUSZAK, W.T.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. Pleural-Pulmonary disease. *Cancer* 40: 266-271, 1978.
39. MOORE, S.B., HARRISON, E., WEILAND, L.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Mayo Clin. Proc.* 51 (5): 273-280, 1976.
40. NATHWANI, B.N., RAPPAPORT, H., MORAN, E.M. y PANGALIS, G.A.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer*, 41: 578-606, 1978.
41. NEIMAN, R.S., DERVAN, P., HAUDENSCHILD, CH., JAFFE, R.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. An ultrastructural and immunologic study with review of the literature. *Cancer* 41: 507-518, 1978.
42. PALUTKE, M., KHILANANI, P., y WEISE, R.: Immunologic and electron microscopic characteristics of a case of Immunoblastic Lymphadenopathy. *Am. J. Clin. Patol.* 65: 929-941, 1976.
43. PANGALIS, A., MORAN, E.M., RAPPAPORT, H.: Blood and bone marrow findings in Angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Blood* 51 (1): 71-74, 1978.
44. PRUZANKYW, S., PANTALONY, D.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy. An Immunochemical study. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 6: 62-76, 1976.
45. RODASZKIEWICZ, T. y LENNERT, K.: Lymphogranulomatosis X. Klinischesbild therapie and prognose. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 100: 1157-1163, 1975.
46. RADDERS, R.A., y DELELLIS, R.: Immunoblastic lymphadenopathy. *Am. J. Clin. Pathol.* 65: 929-941, 1976.
47. RAPPAPORT, H. y MORAN, E.M.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy. *New Engl. J. Med.* 292: 8-12, 1975.
48. RYWLIN, A.M., HOFFMAN, E.P., ORTEGA, R.S.: Eosinophilic fibroblastic lesion of narrow. A distinctive new morphologic finding, probably, related to drug hypersensitivity. *Blood.* 40: 464-472, 1972.
49. SCHAUER, P.K., STRAUS, D.J., BAGLEY, CH. M., et al.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Clinical Spectrum of Disease. Cancer.* 48: 2493-2498, 1981.
50. SCHULTZ, D.R. y YUNIS, A.A.: Immunoblastic Lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. *New Engl. J. Med.* 292: 8-12, 1975.
51. SIDKY, Y.A., y AURBACH, R.: Lymphocyte induced Angiogenesis, A Quantitative and sensitive assay of the graft vs Host reaction. *J. Exp. Med.* 141: 1084-1090, 1975.
52. SPECTOR, J.I., MILLOR, S.: Immunoblastic Lymphadenopathy, A report of two cases. *JAMA* 238: 1263-1265, 1977.
53. STEIMBERG, A.D.: Pathogenesis of autoimmunity in New Zealand Mice: Lost of Thymic suppressor function. *Arthritis Rheum.* 17: 11-12, 1974.
54. TANGUN, Y., SARACHARI, Z., PEKCELEN, Y., y INCEMAN, S.: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Lancet* 1: 1345-1346, 1979.
55. THOMAS, M., MANCHARD, J.C., TANGUY, A., LEMENAGER, J.F.: Lymphadenopathie angioimmunoblastique. *Nour Presse Med.* 5: 864-865, 1976.
56. THOMSON, R., WHITTINGHANA, S., YOUNGCHAIYUD, U., MACKAY, I.R.: Ageing immune response and mortality. *Lancet.* 2: 368-370, 1974.
57. TOTTH, J., GERAME, T.: Immunoblastic lymphadenopathy proceeding to sarcoma. *Lancet* 1: 102, 1977.
58. TRIPODI, D., PARKS, L.C. and BRUGMANS, J.: Drug induced restoration of cutaneous delayed hypersensitivity in anergic patients with cancer. *N. Engl. Med.* 249: 354-357, 1973.
59. VALDES, A.J., BALIRON: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia. *A.J. Clin. Pathol.* 66: 551-559, 1976.
60. WEISEMBERG, D., et al.: Immunoblastic Lymphadenopathy with pulmonary infiltrates, hypocomplementemia and vasculitis. *Am. J. Med.* 63: 849-854, 1977.
61. YATAGANAS, X., PAPADIMITRIOU, C., PANGALIS, G., LOUKOPOULOS, D., FRESSAS, P., PAPACHARALAMPOUS, N.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy terminating as Hodgkin's Disease. *Cancer* 39: 2183-2189, 1977.
62. ZYLAK, C.J., BANERJEC, R., GALBRATH, P.A. y MC CARTHY, D.S.: Lung involvement in Angioimmunoblastic Lymphadenopathy. *Radiology* 121: 513-519, 1976.