

Caso 3. Linfoma T angioinmunoblástico con proliferación clonal B acompañante VEB negativa, con diferenciación plasmocelular y restricción kappa.

Dr.Ll. Colomo, Dr. O. Balagué, Dr. A. Martínez, Dr. E. Campo.

Hospital Clínico y provincial de Barcelona.

HISTORIA CLÍNICA:

Paciente mujer de 66 años sin antecedentes de interés. Presenta un ganglio cervical que se biopsia (biopsia remitida). Un año después presenta dos lesiones cutáneas que se valoran como linfoma MALT. Dos años después de la primera biopsia desarrolla linfadenopatía axilar y cervical, fiebre y rash cutáneo.

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA Y ESTUDIO MOLECULAR:

Las secciones histológicas de la biopsia inicial corresponden a un pequeño ganglio linfático con la arquitectura parcialmente alterada. Se observa una cápsula aparentemente preservada y sinusoides abiertos. Se observan, sin embargo, focos de proliferación de vénulas postcapilares asociados a agregados de células epitelioides. Citológicamente la población linfoide es de pequeño tamaño con ocasionales células grandes y agregados de células plasmáticas, sin identificarse claramente centros germinales. El estudio inmunohistoquímico pone de manifiesto la presencia de una población predominante de fenotipo T con presencia de agregados de células B dispuestos en la periferia del ganglio, sin restricción de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. En las áreas T, tanto los linfocitos pequeños como los grandes muestran expresión de CD3 y CD5, sin observarse una clara pérdida de CD7. CD4 y CD8 demuestran un predominio de la población CD4. CD10 no pone de manifiesto centros germinales. Marcadores de células foliculares dendríticas muestran la presencia de algún agregado, sin evidenciarse áreas expandidas.

La biopsia de una de las lesiones cutáneas que aparecieron al cabo de un año muestra la presencia de un infiltrado dérmico nodular. Alrededor de los nódulos se observa una población de células plasmáticas con restricción de cadena kappa. La población nodular está constituida por una población atípica CD4+ con pérdida de CD7.

La última biopsia corresponde a un ganglio linfático con rasgos morfológicos y fenotípicos de linfoma T angioinmunoblástico. Se identifica una población de células atípicas de línea T, CD4, CD3 y CD5 positiva con pérdida de CD7. Se observa asimismo la presencia de proliferación vascular y dendrítica con células CD10 positivas asociadas. En esta última biopsia la población B acompañante es significativamente inferior.

La hibridación *in situ* para el RNAm de los genes EBER del VEB muestra la presencia de ocasionales células positiva en las dos últimas biopsias. El estudio molecular de la cadena gamma del receptor de células T demuestra la presencia de un pico clonal de idéntico peso molecular en las tres biopsias.

DIAGNÓSTICO:

Linfoma T angioinmunoblástico con proliferación clonal B acompañante VEB negativa, con diferenciación plasmocelular y restricción kappa.

COMENTARIO:

Este caso refleja la dificultad diagnóstica de linfoma T angioinmunoblástico (AITL). AITL representa cerca del 25% de linfomas T periféricos, suele presentarse en estadios avanzados y tiene un comportamiento agresivo, con una supervivencia media inferior a tres años. Clínicamente, además de linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y rash cutáneo, presenta con frecuencia manifestaciones relacionadas con alteraciones inmunológicas, tales como síntomas sistémicos inflamatorios, hipergammaglobulinemia, fenómenos de autoinmunidad y sobreinfecciones oportunistas. Estos rasgos son inusuales en otros tipos de linfomas T periféricos y reflejan un estado de inmunosupresión asociado a este tipo de tumores.

La linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia fue inicialmente descrita como una reacción benigna hiperinmune. Su reclasificación como entidad neoplásica se consideró ante su desfavorable comportamiento clínico y se fundamentó en la demostración de clonalidad para el receptor T. Hasta en un 40% pueden detectarse también reordenamientos de IgH que pueden aparecer y regresar en el transcurso de la enfermedad. Esta heterogeneidad en los resultados moleculares dificulta la interpretación de los casos y debe sumarse a la heterogeneidad arquitectónica y citológica de estos tumores. La coexpresión de CD10 en parte de la población T neoplásica, junto a la expansión de la trama de células dendríticas, representan una herramienta de gran valor para el diagnóstico de esta entidad y permiten establecer el diagnóstico diferencial con otros linfomas de fenotipo T y B y procesos reactivos, si bien estas alteraciones pueden ser sutiles en fases iniciales de la enfermedad.

La infección por el VEB se ha relacionado con la aparición de poblaciones clonales B en AITL. En algunos casos de AITL se ha observado la aparición simultánea o durante el curso de la enfermedad de linfomas B asociados a infección por VEB, sugiriéndose un papel destacado del virus en el proceso de linfomagénesis. Sin embargo, en otros trabajos en los que se demuestra la presencia de poblaciones oligo o monoclonales B no se observa infección por VEB, o únicamente infección de ocasionales células. En estas situaciones, mecanismos alternativos a la infección por VEB deben ser los responsables del desarrollo de clones de línea B. La aparición de poblaciones clonales B en el contexto de AITL no parece asociada a un peor pronóstico de la enfermedad.

Bibliografía:

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Press; 2001.
2. Attygalle A, et al. Neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood* 2002;99:627-633.
3. Frizzera G, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy and related disorders: a retrospective look in search of definitions. *Leukemia* 1989;3:1-5.
4. Smith JL, et al. Frequent T and B cell oligoclonal in histologically and immunophenotypically characterized angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 2000;156:661-669.
5. Weiss LM, et al. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood* 1992;79:1789-1795.
6. Matsue K, et al. Development of Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoma after intensive treatment of patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Int J Hematol* 1998;67:319-329.
7. Zettl A, et al. of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J Clin Pathol* 2002;117:368-379.

8. Anagnostopoulos I, et al. Heterogeneous Epstein-Barr virus infection patterns in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1992;80:1804-1812.
9. Lome-Maldonado C, et al. Angio-immunoblastic T cell lymphoma (AILD-TL) rich in large B cells and associated with Epstein-Barr virus infection. A different subtype of AILD-TL? *Leukemia* 2002;16:2134-2141.