

ADENOPATÍA ANGIOINMUNOBLÁSTICA, CLAUDICACIÓN MANDIBULAR, SÍNDROME POLIMIÁLGICO Y COLESTASIS SEVERA

Dres. Miguel J. Maxit¹, Alberto Sundblad²

En los años 1970 un grupo de desórdenes linfoproliferativos fueron descritos simultáneamente por diversos investigadores, y con diferentes denominaciones^{1,2}. El cuadro clínico estaba caracterizado por adenopatías, fiebre, hepatoesplenomegalia, erupción cutánea, anemia hemolítica Coombs positiva, e hipergammaglobulinemia. El cuadro anatomopatológico, contra lo que podían ser las presunciones clínicas, era compatible con un desorden linfoproliferativo benigno. La denominación que prevaleció fue la de linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia (AAID, AILD como uso general en Estados Unidos). Esta dolencia tiene su incidencia pico entre los 60 y 70 años, sin preferencias de sexo. El curso clínico es en general agresivo, con mortalidad de 50 a 70% y una sobrevida media entre 11 y 30 meses, con lesiones espontáneas en 10% de los casos. Casi 70% de las muertes se deben a infecciones convencionales u oportunistas y en 20% de los casos hay evolución a un linfoma franco³; 4% de incidencia de otros carcinomas y sarcomas de Kaposi con HIV negativos. Con prednisona se alcanza una remisión cercana al 50%, y la adición de agentes alquilantes da en general pobres resultados¹.

Presentamos a continuación un paciente que padecía esta enfermedad con algunas características clínicas llamativas.

CASO

Un varón de 77 años con antecedentes de enfermedad coronaria y litiasis vesicular consultó el 10 de enero de 2001 por fiebre vespertina hasta 38° y 39° C durante los últimos 10 días, sin escalofríos. Siete días previos a la internación notó coluria e hipocolia, que remitió espontáneamente. No presentó ictericia ni vómitos, diarrea, artromialgias o dolor abdominal. Tuvo anorexia no selectiva y saciedad precoz.

Había trabajado como técnico de radiología, padecía de angina de pecho (medicada con nitritos y atenolol). En 1986 padeció una neumonía bacteriana y en 1989 fue internado por un cólico ureteral derecho. Al examen físico se encontraron adenopatías axilares. Ese mismo año tuvo un cuadro de artromialgias y severa

astenia de semanas de duración. En 1993 presentó artritis de las metacarpofalangicas de ambas manos (con diagnóstico de artropatías por cristales) y fue medicado con ibuprofeno. Una radiografía de tórax mostró enfisema y granulomas calcificados. En julio de ese año sufrió dolor precordial con cambios electrocardiográficos y pruebas ergométricas que mostraron aumento del riesgo coronario con recuperación tardía.

El examen físico mostró adenopatías de 2-3 cm supraclaviculares derechas y occipitales (aquí dolorosas), erupción eritematosa petequiral en cara interna de muslos, no palpable, una hemorragia en astilla en un dedo y congestión conjuntiva ocular. Dudoso aumento del lóbulo izquierdo del hígado.

Una ecografía abdominal reveló hepatomegalia (16,48 cm) y litiasis vesicular con vía biliar calibre normal. El bazo medía 13 cm. Internado en el Servicio de Cirugía, continuó con fiebre hasta 38° C. Se tomaron hemocultivos que fueron negativos, mejoraron la erupción cutánea y los test de funcionamiento hepático. Fue dado de alta para control por consultorio externo.

Durante los días posteriores continuó con fiebre. El 30 de enero de 2001 acusó dolores osteoarticulares severos en hombros y rodillas. Una RNM de abdomen no arrojó nueva información. El 7 de febrero se efectuó una biopsia de ganglio axilar que informó un proceso reactivo. No podía descartarse linfoma dado el material muy fragmentado (había folículos muy activos y numerosos inmunoblastos, células plasmáticas e histiocitos).

El 14 de febrero de 2001 consultó a Clínica Médica por dolores severos en cintura escapular y pelviana. No podía girar en la cama, elevar un brazo y le costaba caminar del sillón a la camilla. Tenía dolor y tumefacción de la rodilla derecha y claudicación mandibular, pérdida de 10 kg de peso en las últimas semanas y continuaba con fiebre.

Al examen físico presentó mal estado general, adenomegalias en cadenas cervicales posteriores e inguinales.

Se solicitaron nuevas biopsias de arteria temporal, que informó arterioesclerosis, y de un ganglio cervical, que fue diagnosticado como hiperplasia linfoide.

Se inició tratamiento con prednisona 40 mg oral, con desaparición de todos los síntomas; y recurrencia de los mismos al suspender la medicación. En marzo del mismo año, a raíz de una internación por infarto de miocardio no Q, se encontró una leucopenia de 2800

1. Servicio de Clínica Médica

2. Servicio de Patología

Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM)
Mar del Plata, Argentina.

e-mail: mmaxit@argenet.com.ar

leucocitos /mm³, que no reapareció en otros análisis. En mayo se efectuó una angioplastia con colocación de un *stent* en la coronaria derecha.

En agosto se encontraba tomando prednisona 10 mg/día. Había retomado sus actividades habituales. No refería artralgias ni dolor claudicante en mandíbula. No se palpaban adenomegalias. Dado el angor clase funcional III-IV se efectuó una nueva angioplastia y colocación de nuevo *stent* en la coronaria derecha. En febrero de 2002 se redujo la prednisona a 2 mg por día. A los 20 días, consultó por odinofagia, adenomegalias en cuello e ingles. Había tenido escalofríos y fiebre de 38°C. Se solicitó una radiografía de tórax, que fue normal. Con una nueva biopsia ganglionar se diagnosticó una linfadenopatía angioinmunoblástica y como hallazgo, una embolia colesterínica (figura).

Se aumentó la dosis a 20 mg por día, obteniéndose una buena respuesta, con desaparición de las adenopatías y fiebre. Persistió la sudoración nocturna. Se palpó por vez primera el polo del bazo.

El 1° de abril de 2002 consultó por coluria. Había reaparecido la fiebre y la astenia. El paciente estaba deshidratado y febril. La tensión anterior era de 90/40 mmHg. Se auscultó un soplo sistólico eyectivo 2/6. El examen abdominal no fue relevante. Los análisis de laboratorio revelaron 1300 leucocitos /mm³, 40.000 plaquetas/mm³, tiempo de Quick 65%, bilirrubina de 5,5 mg/dl, fosfatasa alcalina 398 UI. Ingresó con diagnóstico de colangitis aguda grave. Se tomaron hemocultivos y se inició amoxicilina y gentamicina. Una radiografía de tórax fue normal. Una ecografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia con vía biliar normal y sin signos de colangitis.

Se palpaban ganglios cervicales, axilares e inguinales. Se rotaron los antibióticos a ceftaxidime y amikacina. La creatinina era 1,51 mg/dl y la orina densidad 1.030, sangre +++ y cilindros granulosos. Un proteinograma mostró aumento de la gammaglobulina con características policlonales. En las primeras 48 horas estuvo afebril, con ictericia en aumento. Una punción-aspiración de médula ósea mostró celularidad rica y presencia de las tres series hematopoyéticas con leve incremento de linfocitos inmaduros. Se agregó a la medicación metotrexate 20 mg semanales. Posteriormente se palpó hepatomegalia regular y gran esplenomegalia, y se auscultaron rales bibasales. Gases sanguíneos pO₂ 89 mmHg, pCO₂ 34 mmHg. El 7 de abril comenzó con trastornos en el sensorio y desorientación témporo-espacial. No presentó asterixis. Se palpó vesícula biliar y una ecografía mostró la vesícula con paredes engrosadas y con múltiples litiasis y la vía biliar extra e intrahepática tamaño normal con aumento del calibre del eje esplenoportal. Se efectuó una punción lumbar que mostró líquido cefalorraquídeo normal. La anatomía patológica de la biopsia de médula ósea informó inflamación con granulomas pobremente constituidos. Las coloraciones para hongos y bacilos ácido alcohol

resistentes fueron negativos. Las tres series hematopoyéticas estaban conservadas. Dado los antecedentes familiares de tuberculosis se inició tratamiento antituberculoso y se repitió la punción-aspiración de médula ósea. A partir del día 10 de abril pareció atenuarse la ictericia; el paciente se mantuvo afebril

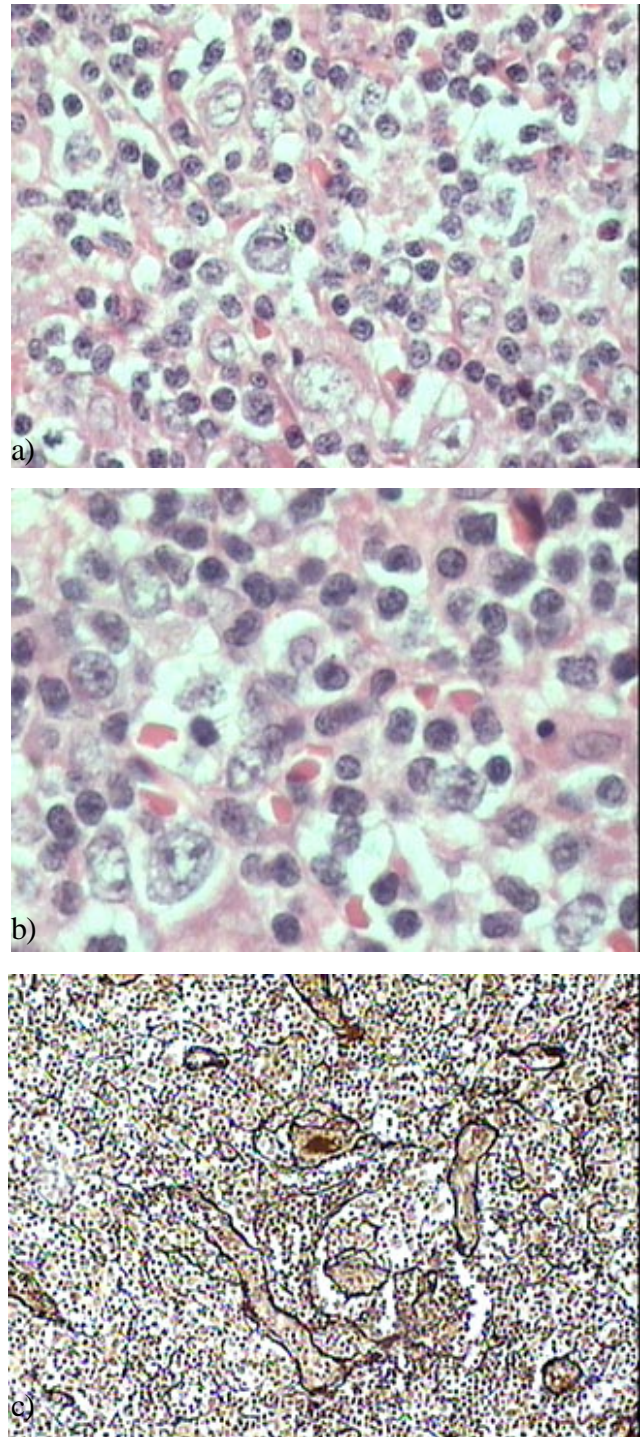


Figura 1. Biopsia ganglionar que muestra en **a)** con mediano aumento (X100), un infiltrado polimorfo con presencia de linfocitos, inmunoblastos e histiocitos. **b)** mayor detalle del mismo cuadro (X400) **c)** La reticulina destaca la proliferación vascular característica de esta entidad.

Tabla 1. Resultados de laboratorio.

	2001				2002				
	5/1	13/1	14/3	31/5	2/4	5/4	8/04	16/4	18/4
Hematocrito (%)	43			42	39	31	29	18	18
Glóbulos blancos fórmula/mm ³	400 C6 S40 L44 M10		3.600 C2 S52 L42 M4	9.300	1.300 C52 S8 E2 L36 M2	800 S48 L40 M12	400 S10 L80 M10	700	1.500
Plaquetas (mm ³)	143.000			330.000	56.000	25.000	26.000	24.000	27.000
Eritrosedimentación (mm)	25	16	35		31				
Bilirrubina (mg/dl)	1,28	0,95			5,54	11,34	20,70	12,27	
Directa (mg/dl)	0,85				4,49	9,8	8	11	
Indirecta (mg/dl)	0,43				1,05		2,70	1,27	
FAL (UI/l)	291	331			338	107	1.169	469	
ASAT (UI/l)	193	15			100	145	119	8	
ALAT (UI/l)	169	56			145		116	11	
LDH (UI/l)	740	600			946		1.102	299	
Creatinina (mg/dl)	1,12							7,88	
Colinesterasa	3.332 U	2.600 U		5.800 U					
Albúmina		2,70 gr/dl		3,70	1,80				
Tiempo de Quick		67%					47%		
Otros:	Imunocitos, virus hepa- titis A y B negativos	g GT 167	Ferritina 403 Monotest (-) HIV (-)Coombs (-)	b ₂ micg 3050	gglob 2,10 policlonal				

hasta el día siguiente y continuó neutropénico. Presentó fiebre (38° C) y taquipnea. Se pospuso la dosis de metrotexato. Recibió transfusiones de plaquetas y factor estimulante de colonias. La ictericia y la coluria parecían francamente menores. Presentó expectoración hemoptoica y abundantes secreciones bronquiales purulentas, movimientos anormales de los miembros (corea). Sufrió episodios de broncoespasmo que mejoraban con salbutamol. Falleció el 14 de abril.

Los análisis de laboratorio más relevantes se detallan en la tabla 1. El resultado de la autopsia se detalla en la tabla 2.

El diagnóstico de la enfermedad de este paciente fue particularmente difícil y la evolución clínica dejó ense-

ñanzas, así como puntos oscuros no aclarados por la necropsia.

Es probable que la enfermedad haya tenido un curso mucho más largo que la de los meses inmediatos al diagnóstico (agosto 2002).

En abril de 1989 presentó adenomegalias axilares y ese mismo año sufrió artromialgias y fiebre con severa postración de unas semanas de duración. En enero de 2001 sufrió un cuadro febril precedido por hipocolia y coluria. Presentó adenopatías axilares y cervicales y una erupción máculo eritematosa. La biopsia del ganglio axilar no permitió diagnóstico y tuvo mejoría espontánea.

En febrero presentó un cuadro clínico altamente sospechoso de polimialgia reumática y arteritis de la temporal, ya que presentaba un síntoma característico de esta: la claudicación mandibular y la respuesta completa con los corticoides. Pero la biopsia de la arteria temporal fue negativa y la biopsia ganglionar nuevamente elusiva. En agosto de 2002, bajo 10 mg de esteroides, sufrió una recaída, y una nueva biopsia ganglionar certificó una adenopatía angioinmunoblástica (figura 1), cuyas manifestaciones clínicas mejoraron con un aumento en la dosis de esteroides.

La etiopatogenia de la AAID dista de ser clara: podría inicialmente tratarse de un proceso reactivo (a drogas, virus como el de la mononucleosis infecciosa o colagenopatías); un estadio inestable o displásico que

Tabla 2. Resultados de la autopsia.

- Linfadenopatía angioinmunoblástica (biopsia) con cambios post tratamiento (depleción linfoide de ganglios y de bazo). Tromboembolismo pulmonar de vasos grandes con infartos hemorrágicos. Laringitis, duodenitis y cistitis necrotizantes candidiásica vinculables a la inmunodepresión. Hepatomegalia congestiva con colestasis de tipo intrahepática. Esplenomegalia congestiva Necrosis tubular aguda

- Arterioesclerosis coronaria. Embolias colescterínicas (antecedente de colocación de *stent*) adenocarcinoma de próstata

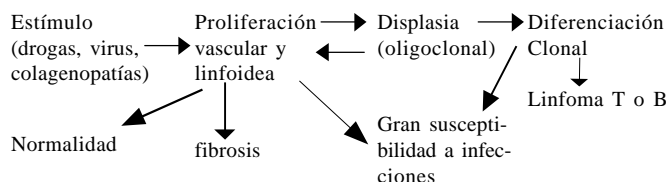


Figura 2. Esquema evolutivo en adenopatía angioinmunoblástica.

puede retrogradar o avanzar a un tercer estadio con clara clonalidad (linfomas)⁴. En forma muy somera podría esquematizarse como en la fig. 2.

Muchos han considerado que la AAID tiene gran similitud con la reacción injerto contra huésped. Existiría una deficiencia o disfunción de los linfocitos T y una hiperreactividad de los linfocitos B (responsable de la hiper gammaglobulinemia y la positividad del test de Coombs). Sobre este desarreglo inmunológico crónico sobrevendría la aparición de linfomas⁵. A los fenómenos de hiperinmunidad suele suceder una fase de gran susceptibilidad a infecciones

Puede haber compromiso de múltiples sistemas. Nuestro paciente presentó claramente los síntomas B, las adenomegalias, la erupción cutánea, el compromiso articular (artralgias y artritis) y luego la afección hepatoesplénica.

El compromiso articular es raro en AAID, ocurriendo en aproximadamente 7% de los casos⁶. Suele ser una artropatía seronegativa, simétrica, periférica y no erosiva, que puede manifestarse antes, durante, o después del diagnóstico. En algún caso presentado la sinovial estaba infiltrada por linfocitos T, pero el análisis del líquido de punción no suele ser demostrativo. La respuesta no es buena a los AINE usuales y sí a los corticoides.

La sinovitis y las mialgias en este paciente, acompañadas de claudicación mandibular, indujeron al diagnóstico de arteritis temporal con síndrome polimiálgico.

La claudicación mandibular es típica de esta vasculitis, si bien ha sido descrita en otras condiciones (amiloidosis, por ejemplo). La claudicación mandibular tuvo en este enfermo una rápida respuesta a los corticoesteroides, como suele ocurrir en la arteritis temporal, pero la biopsia de la arteria temporal no confirmó esta patología, la cual ciertamente no la descarta.

La adenopatía angioinmunoblástica ha estado en ocasiones vinculada a colagenopatías (lupus eritematoso, por ejemplo)⁷ y podría pensarse en este caso en una relación entre ambas dolencias, o dos patologías coincidentes pero no relacionadas.

La vasculitis ha sido señalada como una complicación infrecuente de la AAID y en 1984 Warlow y col. presentaron un caso de arteritis de grandes arterias musculares en un paciente con AAID⁸. Una posibilidad en este paciente es que la claudicación mandibular - y olvidemos sus problemas coronarios- fueran el resultado de vasculitis en ramas de la carótida externa asociada a la enfermedad inmunoproliferativa. Tenía ya una vasculitis de los pequeños vasos de la piel, como el rash

Tabla 3. Medicamentos indicados.

Acenocumarol
Amikacina
Atenolol
Atorvastatina
Ceftiaxona
Clopidogrel
Diazepán
Diclofenac
Difenhidramina
Enalapril
Nitritos
Prednisona
Ranitidina
Ticlopidina
Trimetazidina

que presentara lo hacía prever.

Otro paciente presentado por de la Torre Lima y col. con AAID presentó signos isquémicos en varias localizaciones (infartos esplénicos y cerebrales)⁹.

Otro problema que enfrentamos en este paciente fue la causa de la severa ictericia colestásica que presentó. Como ocurrió con las adenomegalias, la colestasis fue intermitente y autolimitada, parecía estar en regresión en el momento de la muerte. Cierto es que la litiasis vesicular que presentaba arrojó siempre una duda sobre una obstrucción biliar intermitente y nunca probada por cierto.

Muchas posibilidades se consideraron, entre otras la de colestasis inducidas por drogas (tabla 3). El hígado suele, por otra parte, estar afectado en la AAID y es frecuente encontrar mencionada la hepatomegalia (con o sin esplenomegalia), ictericia, infiltración hepática por linfocitos y plasmocitos en las tríadas portales y ocasionalmente entre las trabéculas, en ocasiones con disrupción de placas limitantes¹⁰, hiperplasia nodular, peliosis hepática y fibrosis perisinusoidal¹¹ y colangitis esclerosante primaria¹². También tuvimos en cuenta la posibilidad de una hepatitis granulomatosa y del *vanishing bile duct associated syndrome* que ha sido asociado con enfermedad de Hodgkin, hepatitis B y C, drogas y uso de ciertas hierbas. Lamentablemente la punción biopsia hepática estuvo contraindicada en nuestro paciente y la autopsia no mostró más que signos de colestasis.

El cuadro hematológico puede ser explicado por el gran hiperesplenismo secundario o una esplenomegalia gigante. Los granulomas en médula ósea, que hicieron sospechar una tuberculosis miliar, pueden ser una manifestación de la AAID. En los días finales, la ictericia fue en disminución pese a una insuficiencia renal creciente, la taquipnea y la hemoptisis no fueron estudiadas, ya que el enfermo parecía estar en una etapa terminal.

CONCLUSIONES

Creemos que la enfermedad de este paciente nos dejó varias enseñanzas (pese a que muchos aspectos no están probados con certeza). La AAID puede presentarse en «brotes» autolimitados durante un tiempo, antes de llegar al diagnóstico.

La claudicación mandibular del paciente pudo iniciar un compromiso vasculítico y podría sugerir otra etiología en pacientes con esta claudicación.

Síntomas polimiálgicos y sinovitis pueden ser una manifestación prominente de AAID, con óptima respuesta a esteroides.

Colestasis recurrente y severa puede ser otra manifestación.

Es de destacar que la eritrosedimentación globular se mantuvo en límites normales durante toda la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia*. *Lancet* 1974;1:1070
2. Freter C, Cossman J. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia*. *Seminars in Oncology* 1993;20:627-35
3. Greer J, Kimmey M, Laughran T. *T cell and NK cell*

- lymphoproliferative disorders*. *Haematology* 2001;259-80
4. Frizzera G, Yaneko Y, Sakurai H. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy and related disorders: a retrospective look in search of definitions*. *Leukemia* 1989;3:1-5
5. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course*. *Am J of Med* 1975;59:803-18
6. Baumpas D, Wheby M, Jaffe E, et al. *Synovitis in angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia simulating rheumatoid arthritis*. *Arthritis and Rheumatism* 1990;33:578-82
7. Resenstein E, Wiczorek R, Raphael B, et al. *Systemic lupus erythematosus and angioimmunoblastic lymphadenopathy*. *Seminars Arthritis and Rheumatism* 1986;16:146-51
8. Warlow R, Venea S, Mijch A. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy associated with large muscle arteritis*. *Human Pathology* 1984;15:486-9
9. De la Torre Lima, Rubio Rubio JM, Gorrachón Vallo F. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy: a propos a case with unusual clinical manifestations and evolution to T-cell lymphoma*. *An Med Int* 1994;14:442-4
10. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course*. *Am J of Med* 1975;59:803-18
11. Cadronel JF, Cadronel J, Bulfet C, et al. *Nodular hiperplasia of the liver, peliosis hepatis and pensinusal fibrosis*. *Gastroenterology* 1990;99:268-73
12. Bass NM, Chapman RW, O'Reilly A, Sherlock S. *Primary sclerosing cholangitis associated with angioimmunoblastic lymphadenopathy*. *Gastroenterology* 1983;85:420-4



Foto Pepe Roca