

Linfoma angioinmunoblástico de células T como imitador de lupus eritematoso sistémico

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma as a mimic of systemic lupus erythematosus

Walter Junior Sánchez Vilcapuma^{1,2,a}, Gino Patrón-Ordóñez^{2,3,b}, Gustavo Adolfo Cerrillo Sánchez^{1,2,c}

¹ Escuela de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

² Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

³ Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú

^a Médico internista. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1046-1145>

^b Médico internista. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3302-360X>

^c Médico patólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-0214>

An Fac med. 2022;83(4):349-352. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i4.23827>.

Correspondencia:

Gino Patrón Ordóñez
gino.patron@urp.edu.pe

Recibido: 18 de octubre 2022

Aprobado: 13 de noviembre 2022

Publicación en línea: 9 de diciembre 2022

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: Walter Junior Sanchez Vilcapuma ha participado en la concepción del artículo, recolección de datos y análisis, su redacción, revisión crítica y aprobación de la versión final. Gino Patrón-Ordóñez ha participado en el análisis de datos, redacción del artículo, revisión crítica y aprobación de la versión final. Gustavo Adolfo Cerrillo Sánchez ha participado en la revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final y aporte de material de estudio.

Citar como: Sanchez W, Patrón-Ordóñez G, Cerrillo G. Linfoma angioinmunoblástico de células T como imitador de lupus eritematoso sistémico. An Fac med. 2022; 83(4):349-352. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i4.23827>.

Resumen

El linfoma angioinmunoblástico de células T (LAIT) es un linfoma no Hodgkin poco frecuente, puede imitar a enfermedades autoinmunes y es de pobre pronóstico. Se presenta el caso de una mujer de 36 años con 3 años de enfermedad caracterizada por fiebre, artralgias y baja de peso. La paciente fue diagnosticada inicialmente como lupus eritematoso sistémico, pero al no encontrar mejoría con el tratamiento su diagnóstico fue replanteado. En una nueva hospitalización se le identificaron múltiples adenomegalias. Se realizó la biopsia de una de las adenomegalias, la patología fue compatible con LAIT. Se indicó 3 sesiones de quimioterapia, sin embargo, desarrolló falla multiorgánica con desenlace fatal. El LAIT es un reto diagnóstico debido a que puede imitar varias patologías autoinmunes. Es muy importante su sospecha y descarte para iniciar un tratamiento precoz que mejore la sobrevida de los pacientes.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin; Linfoma de Células T; Lupus Eritematoso Sistémico (fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (LAIT) is a rare non-Hodgkin lymphoma, can mimic autoimmune diseases, and has a poor prognosis. We present the case of a 36-year-old woman with a 3-year illness characterized by fever, arthralgia and weight loss. She was initially diagnosed as systemic lupus erythematosus, but finding no improvement with treatment, her diagnosis was reconsidered. In a new hospitalization, multiple lymph nodes were identified. They performed a biopsy of one of the adenopathies, the pathology was compatible with LAIT. Three chemotherapy sessions were indicated, however, she developed multiple organ failure with a fatal outcome. LAIT is a diagnostic challenge because it can mimic several autoimmune pathologies. Its suspicion and ruling out is very important to initiate early treatment that improves patient survival.

Keywords: Lymphoma, Non-Hodgkin; Lymphoma, T-Cell; Lupus Erythematosus, Systemic (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El linfoma angioinmunoblástico de células T (LAIT) fue descrito por primera vez por Frizzera en 1974 como una linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia ⁽¹⁾. Ahora se sabe que se trata de un linfoma no Hodgkin de células T poco frecuente y que representa el 15 al 20 % de los linfomas T periféricos ^(2,3). Sus manifestaciones clínicas son variables e inespecíficas y se basan en síntomas y signos generales, sin embargo, puede manifestarse como cuadros paraneoplásicos imitando enfermedades autoinmunes ^(2,4).

El diagnóstico se basa en la inmunohistoquímica y el pronóstico en general es pobre, reportándose una supervivencia a los 5 años de 30 % ⁽⁴⁾. Por lo tanto, un diagnóstico precoz ayuda a iniciar el tratamiento oportuno, lo cual mejora el pronóstico de los pacientes que lo padecen. Este reporte tiene como objetivo hacer un análisis de la presentación del LAIT como imitador de enfermedades autoinmunes; por lo que, presentamos un caso con diagnóstico inicial clínico y laboratorio de lupus eritematoso sistémico, diagnóstico que fue replanteado al no encontrar mejoría con el tratamiento y presentar, además, la aparición de otros signos clínicos.

REPORTE DE CASO

Mujer de 36 años natural de Lima, sin antecedentes de importancia, acude con enfermedad de 3 años caracterizada por fiebre mayor de 38°C, artralgias en articulaciones interfalángicas proximales y muñecas, sin rigidez matutina y baja de peso no cuantificada. Tanto la fiebre como las artralgias eran de curso intermitente y no guardaban relación entre sí; presentaba, además, caída de cabello y prurito generalizado.

Debido a la persistencia de la sintomatología descrita y tener —hace un 1 año y medio— una prueba de anticuerpos antinucleares positiva con un título de 1:100, patrón moteado fino, asociado a anticuerpo anti-DFS70, fue diagnosticada de lupus eritematoso sistémico. Recibió tratamiento con prednisona 20 mg/día e hidroxiquina 400 mg/día, en esa ocasión presentó una prueba positiva de Coombs directo. Con el tratamiento indi-

cado y luego de un año mostró remisión de los síntomas y se le disminuyó las dosis de los fármacos. Sin embargo, un mes antes de su ingreso reaparecieron los episodios de fiebre y artralgias, y agregó marcada baja de peso por lo que fue hospitalizada.

Al examen en hospitalización se le encontró adelgazada y pálida, además se palpaban múltiples adenomegalias en región inguinal derecha, la mayor de 1cm, éstas fueron de consistencia dura, fijas y no dolorosas. En abdomen se encontró hepatomegalia de 14cm. En el examen locomotor se evidenció sinovitis en muñeca y en articulaciones interfalángicas proximales de mano derecha.

En el laboratorio, el hemograma mostró hemoglobina de 8,4 mg/dl, 13 660 leucocitos/mm³, 615 linfocitos/mm³ y plaquetas normales. Los valores de glucosa, urea y creatinina fueron normales, sin embargo, se encontró deshidrogenasa láctica en 2172 U/L, beta 2-microglobulina en 6,5 µg/ml y proteinograma electroforético con gammapatía policlonal. Las pruebas de ELISA para VIH y serologías para hepatitis B, HTLV I-II y sífilis fueron no reactivas. Los exámenes inmunológicos mostraron una prueba de Coombs

directo (+), mientras que el factor reumatoideo, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y anticuerpos antinucleares fueron negativos, así como los valores de complemento C3 y C4 que también fueron normales. La baciloscopia de esputo fue negativa para bacilos ácido alcohol resistente en 3 oportunidades. El aspirado de médula ósea no fue significativo.

La tomografía de tórax y abdomen evidenció leve efusión pleural derecha y derrame pericárdico, además de múltiples adenomegalias mediastinales de hasta 12 mm, axilares de hasta 15 mm y periaórticas de hasta 5,6 mm, el hígado y bazo estaban aumentados de tamaño. La radiografía de manos comparativa no presentó signos de deformidad ni erosiones óseas.

Se procedió a la biopsia de la adenomegalia inguinal derecha de mayor tamaño. La histopatología mostró borramiento difuso de la arquitectura de los nódulos linfáticos y patrón folicular, con células atípicas alrededor de estructuras vasculares (Figura 1). La inmunohistoquímica además presentó CD3(+), CD4(+), PD-1(+), BCL-6(+), CD20(-), CD23(+), EBV(+) y Ki67 40% (Figura 2). Con estos hallazgos y la insuficiente evidencia clínica y laboratorio de

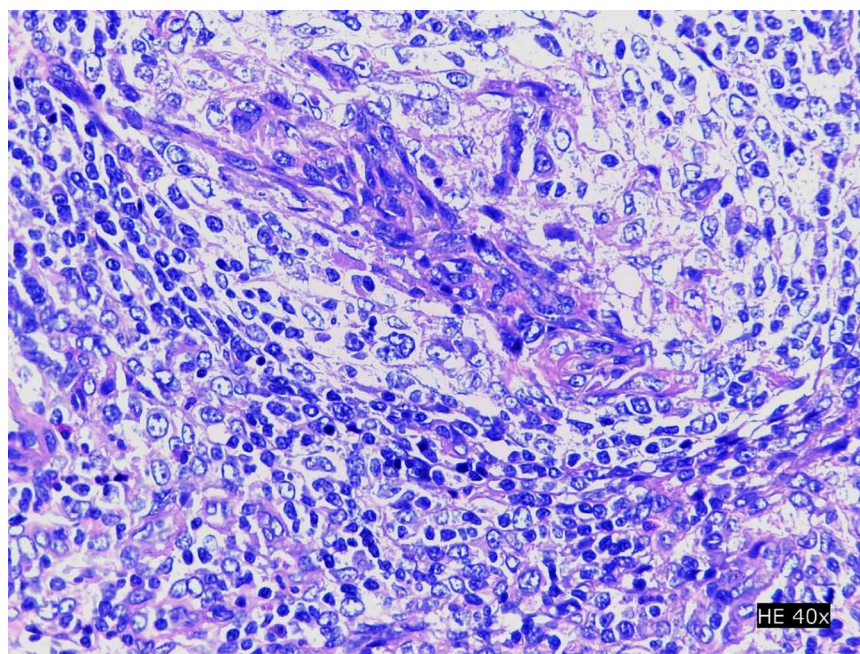


Figura 1. Estudio histopatológico de ganglio inguinal. Tinción de hematoxilina-eosina, 40X. Se aprecia presencia de linfocitos atípicos alrededor de estructuras vasculares.

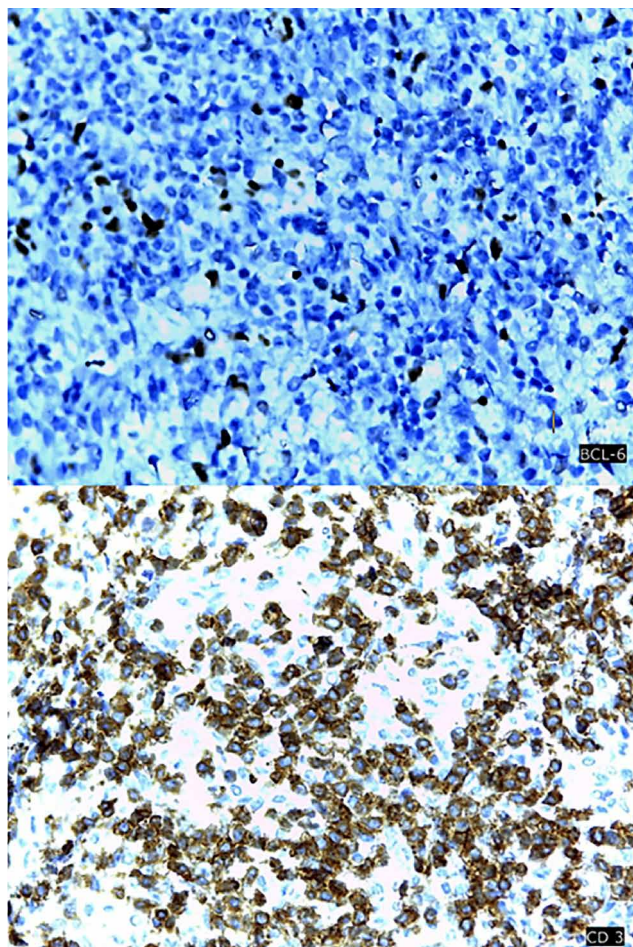


Figura 2. Inmunohistoquímica. Imagen superior con marcadores BCL-6 e imagen inferior con CD 3 positivos en muestra de ganglio inguinal.

enfermedades difusas del tejido conectivo se hizo el diagnóstico de LAIT.

La paciente recibió 3 sesiones de quimioterapia con dexametasona, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y etopósido, sin embargo, presentó cuadro de falla respiratoria aguda por neumonía y posterior falla multiorgánica con desenlace fatal.

Para el reporte de este caso, se obtuvo el consentimiento informado de parte de un familiar directo de la paciente, quien estuvo de acuerdo con lo reportado en el presente caso clínico. Además, se tuvieron los permisos institucionales para la revisión de la historia clínica.

DISCUSIÓN

El LAIT es un subtipo de los linfomas de células T periféricos derivado de células T

colaboradoras foliculares. El LAIT representa el 15 al 20 % de los linfomas periféricos de células T y el 1 al 2 % de los linfomas no Hodgkin, afecta principalmente a la población de edad avanzada, siendo más frecuente entre 60 y 65 años, con una ligera mayor frecuencia en hombres ^(2,4).

Sus manifestaciones clínicas son variables y no específicas, los síntomas B aparecen en más del 70 % de los casos. La presencia de fiebre, sudores nocturnos, adenomegalias periféricas y generalizadas, hepatoesplenomegalia, baja de peso, erupciones cutáneas, artralgias y artritis, además de efusión pleural y ascitis son las manifestaciones más frecuentes ^(2,4). Dicho cuadro clínico puede confundirse —al inicio— con enfermedades difusas del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico ⁽⁵⁾, artritis reumatoide ⁽⁶⁾, esclerosis sistémica ⁽⁷⁾, enfermedad de Still del adulto ⁽⁸⁾ y síndrome de Sjögren ⁽⁹⁾.

La afectación de los linfocito T CD4+ en este tipo de linfoma, que en condiciones normales regulan la producción de anticuerpos llevaría a una desregulación inmune, lo que originaría las diversas manifestaciones autoinmunes ^(4,10). Nuestra paciente tenía una edad inusual para la presentación de este tipo de linfoma y había sido diagnosticada 1 año y medio antes de lupus eritematoso sistémico. Este diagnóstico fue hecho en base a la presencia de alopecia, fiebre, artralgias y baja de peso, sumado a la positividad de anticuerpos antinucleares y test de Coombs directo positivo, hallazgos de laboratorio que pueden observarse en el LAIT (Tabla 1) ^(3,11,12).

Precisamos que los anticuerpos antinucleares de la paciente estuvieron asociados a la positividad del anticuerpo anti-DFS 70, el cual es descrito en personas sanas y su evidencia aislada no debería inducir al diagnóstico de enfermedades difusas del tejido conectivo, más aún si no existe otro marcador de autoinmunidad ni cuadro clínico sugerente ⁽¹³⁾. En

Tabla 1. Alteraciones de laboratorio descritas en linfoma angioinmunoblástico de células T

Prueba de laboratorio	Porcentaje (%)
Beta 2 microglobulina elevada	22-78
LDH elevada	60-75
Plaquetas <150 000/mm ³	53
Proteína C reactiva elevada	35
Coombs directo positivo	33
Hipergammaglobulinemia	30
Anticuerpo antinuclear positivo	23

nuestro caso y debido a las manifestaciones clínicas descritas, se hizo el diagnóstico inicial de lupus eritematoso sistémico.

Dentro del laboratorio actual se repitió la prueba de anticuerpos antinucleares la cual fue negativa, sin embargo, se encontró elevación de deshidrogenasa láctica y beta 2 microglobulina. Además se encontró linfopenia, anemia moderada, prueba de Coombs directo positiva y gammapatía policlonal, lo que puede encontrarse tanto en casos de enfermedades linfoproliferativas como autoinmunes ^(2,5,12). Otras alteraciones que pueden encontrarse en este tipo de linfoma y que no se encontraron en nuestro caso incluyen la presencia de crioglobulinas, crioaglutininas, eosinofilia, trombocitopenia, disfunción tiroidea y en 70% compromiso de médula ósea ^(2,14).

Al haber duda diagnóstica y tal como se recomienda en estos casos, se procedió a una biopsia de ganglio inguinal. La histopatología de nuestro caso fue compatible con LAIT, al describirse borramiento de la arquitectura del ganglio linfático, con células atípicas por fuera de los folículos y alrededor de estructuras vasculares. Además en la inmunohistoquímica se encontró expresión de CD3(+), CD4(+), PD-1(+), BCL-6(+), CD23(+) y Ki67 40 %, lo cual es característico de la enfermedad ^(2,14).

En la inmunohistoquímica se encontró además positividad para virus de Epstein-Barr, el cual se ha descrito en un 80-90 % de casos de LAIT ⁽⁴⁾, si bien su presencia no tendría relación con la formación del linfoma ^(2,15), se ha reportado que una viremia alta por este virus al momento del diagnóstico se ha asociado a un peor pronóstico ⁽¹⁴⁾. Otros hallazgos fueron el marcador BCL-6(+), el cual se expresa en linfomas que tienen como estirpe al linfocito T colaborador y el marcador PD-1(+), el cual se describe hasta en un 95 % en casos de LAIT ⁽³⁾.

Realizado el diagnóstico se inició el tratamiento con el esquema ciclofosfa-

mida, doxorubicina, vincristina y dexametasona (esquema CHOP), asociado a etopósido, el cual ha demostrado en algunas series una tasa de respuesta inicial de hasta 82 %, sin embargo, la remisión se reporta como no duradera, no teniendo al momento una terapia establecida para el LAIT debido a su poca frecuencia ^(14,16). En nuestra paciente el desenlace fue fatal debido a un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía.

El curso clínico del LAIT generalmente es desfavorable. El LAIT es diagnosticado en estadios avanzados en un 80 % de los casos ⁽¹⁴⁾, y tiene un promedio general de supervivencia a los 5 años de 30 % ⁽⁴⁾, sin embargo, también hay reportes de mayor esperanza de vida desde que se comenzó a estudiar esta enfermedad ⁽¹¹⁾.

En conclusión, el LAIT es un reto diagnóstico debido a que puede imitar varias patologías autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, es por ello, que recomendamos que ante la evidencia de adenomegalias en pacientes con enfermedades difusas del tejido conectivo se proceda a la biopsia para, de ser el caso, realizar un diagnóstico y tratamiento precoces que mejoren la supervivencia de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2020;34(10):2592–606. DOI:10.1038/s41375-020-0990-y
- Yabe M, Dogan A, Horwitz SM, Moskowitz AJ. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2019;176:99–126. DOI:10.1007/978-3-319-99716-2_5
- Ocampo-Garza J, Herz-Ruelas ME, González-Lopez EE, Mendoza-Oviedo EE, Garza-Chapa JI, Ocampo-Garza SS, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a diagnostic challenge. *Case Rep Dermatol*. 2014;6(3):291–5. DOI:10.1159/000370302
- Xie Y, Jaffe ES. How I Diagnose Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2021;156(1):1–14. DOI:10.1093/ajcp/aqab090
- Kuroda K, Tambe A, Ifitkhar R, Nat AS, Basnet A. A Case of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma That Mimics As Autoimmune Diseases and Infections. *Cureus*. 2021;13(7):e16439. DOI:10.7759/cureus.16439
- Yachoui R, Farooq N, Amos JV, Shaw GR. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma with Polyarthritis Resembling Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Res*. 2016;14(3–4):159–62. DOI:10.3121/cm.2016.1334
- Yamamoto H, Miwa H, Kato Y, Nakamura S, Hara K, Nitta M. Angioimmunoblastic T cell lymphoma with an unusual proliferation of Epstein-Barr virus-associated large B cells arising in a patient with progressive systemic sclerosis. *Acta Haematol*. 2005;114(2):108–12. DOI:10.1159/000086585
- Cheng G, Zhang X, Yang F, Cheng JY, Liu YY. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with fever, arthritis and skin pigmentation: A case report. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2020;52(6):1150–2. DOI:10.19723/j.issn.1671-167X.2020.06.028.
- Saito M, Fukuda T, Shiohara T, Homori M. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a relatively common type of T-cell lymphoma in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):888–90.
- Tay HB, Angkodojo S, Tay ZEA, Tan PH, Tan YD. Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma: A Mimic for Lupus. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(10):001734. DOI:10.12890/2020_001734
- Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(2):240–6. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3647
- Li Y, Yang C, Mao L, Wang J, Li C, Qian W. Clinical characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in China and C-reactive protein as an independent prognostic factor. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8091. DOI:10.1097/MD.0000000000008091
- López Sañudo S, Fernández Alonso I, López Hoyos M. Importance of the dense fine speckled pattern and anti-DFS70 antibodies for the diagnosis of systemic autoimmune rheumatic diseases. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(5):218–23. DOI:10.1016/j.medcli.2015.03.009
- Mohammed Saleh MF, Kotb A, Abdallah GEM, Muhsen IN, El Fakih R, Aljurf M. Recent Advances in Diagnosis and Therapy of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5480–98. DOI:10.3390/curroncol28060456
- Willemsen M, Dielis AWJH, Samarska IV, Koster A, van Marion AM. A Rare Case of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma with Epstein-Barr Virus-Negative Reed-Sternberg-Like B-Cells, Chylous Ascites, and Chylothorax. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:1279525. DOI:10.1155/2017/1279525
- Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood*. 2017;129(9):1103–12. DOI:10.1182/blood-2016-08-692566