

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume 44

Número
Number 3

Enero-Marzo
January-March 1999

Artículo:

Linfadenopatía angioinmunoblástica. Fisiopatología, citogenética, histología y tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



medigraphic.com

Linfadenopatía angioinmunoblástica. Fisiopatología, citogenética, histología y tratamiento

Paul Frenk,* León Ylgovsky**

RESUMEN

La linfadenopatía angioinmunoblástica, a pesar de ser clínicamente similar a la enfermedad de Hodgkin, es una entidad hiperinmune distinta, aparentemente de linfocitos B. Es una enfermedad caracterizada por síntomas constitucionales y linfadenopatía. El diagnóstico se establece mediante biopsia del ganglio linfático, con la cual se observan alteraciones en la morfología del mismo, ausencia de centros germinativos, arborización de vénulas poscapilares y un infiltrado polimorfo que incluye inmunoblastos. Los hallazgos de laboratorio incluyen, anemia hemolítica autoinmune e hipergammaglobulinemia policlonal.

Palabras clave: Linfadenopatía angioinmunoblástica, linfoma de células T periférico, linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus.

ABSTRACT

Immunoblastic lymphadenopathy, although it resembles Hodgkin's disease, is a distinct hyperimmune disorder apparently of the B-cell system. It's a disorder characterized by a sudden onset of constitutional symptoms and lymphadenopathy. Diagnosis requires a lymph node biopsy that shows architectural effacement, absence of germinal centers, arborization of post capillary venules, and a polymorphous infiltrate that includes immunoblasts. Laboratory features include autoimmune hemolytic anemia and polyclonal hypergammaglobulinemia.

Key words: Angioimmunoblastic lymphadenopathy, peripheral type T-cell lymphoma, angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus.

INTRODUCCIÓN

La linfadenopatía angioinmunoblástica (LAIB) es un síndrome clinicopatológico de fisiopatología desconocida; sin embargo, hay una elevación de los linfocitos B secundaria a una falla en la regulación de los linfocitos T.¹⁻⁴

En 1972, Flandrin y Westerhausen notificaron un síndrome inmunoproliferativo que clínicamente corresponde a la LAIB. En 1973, Lukes y colaboradores registraron el primer estudio en el que se describen los criterios morfológicos, características clínicas, evolución y supervivencia de este padecimiento. En 1974, Frizzera reportó una nueva entidad clínica, la cual llamó linfadenopatía angioinmunoblástica

con disproteinemia, que tiene las mismas características clínicas que la descrita por Lukes.

Este padecimiento ha sido denominado de varias formas: linfadenopatía angioinmunoblástica (LAIB), linfadenopatía inmunoblástica (LIB), así como linfogranulomatosis X (LgX).⁵ Con el advenimiento de la biología molecular se ha logrado entender a esta entidad, gracias a la caracterización de las células clonales.

Con esta técnica, combinada con estudios citogenéticos e inmunohistoquímicos, se han individualizado tres estados patológicos: a) LAIB sin evidencia de proliferación monoclonal; b) LAIB en transformación y c) linfoma de células T-asociado a LAIB. Este último originado de un padecimiento proliferativo monoclonal de células T.^{6,7}

La LAIB es un padecimiento que ha sido descrito en los últimos 30 años, pero que ha sido aceptado como una entidad clínica y patológica en la última década.⁸ Tiene un curso que es rápidamente fatal, y puede ser un punto crítico en aquellos procesos que dan origen a enfermedades autoinmunes y padecimientos linfoides malignos. El término de "linfadenopatía"

* Medicina Interna. Hospital ABC.

** Medicina General. Hospital ABC.

Recibido para publicación: 18/03/99. Aceptado para publicación: 10/06/99.

Dirección para correspondencia: Dr. Paul Frenk

Gelati 29-302, Col. San Miguel Chapultepec, 11850 México, D.F.

Tel: 5-272-86-28. E-mail: frenk@df1.telnet.net.mx

nopatía inmunoblástica” se utiliza para enfatizar el componente celular inmunoblástico de la lesión histológica y el curso clínico dramático de la linfadenopatía. La naturaleza precisa de este proceso es incierta; sin embargo, la proliferación prominente de los inmunoblastos (linfocito B o T estimulado, que se encuentra en proceso de diferenciación a célula plasmática si está en línea de diferenciación B o a linfocito T maduro productor de linfocinas), inmunoblastos plasmocitoides y células plasmáticas asociadas con una gammapatía monoclonal sugiere que el proceso es una respuesta inmunológica anormal que ocasiona una respuesta exagerada en la transformación de linfocitos del sistema de células B.¹

PATOGÉNESIS

Originalmente se consideró como una condición con deficiencia tanto de las funciones reguladoras de los linfocitos T y activación anormal del sistema de células B, o una proliferación hiperinmune del sistema de células B, llevada a cabo por un antígeno.

Otros mecanismos patogénicos descritos son ausencia en la activación de células T supresoras, así como un incremento en la actividad de estas células.⁵ Se ha observado una elevación dramática en el porcentaje de linfocitos que expresan el antígeno HLA-DR (clase II), que generalmente se encuentra en los linfocitos B.⁹ Honda, Steinberg y colaboradores han demostrado que las células B en LAIB no proliferan espontáneamente (como se había cuestionado con anterioridad) y que las células T en LAIB inducen proliferación y producción de inmunoglobulinas (Ig), con activación de células B, que se refleja clínicamente con una hipergammaglobulinemia policlonal e inmunoblastos circulantes.⁵

Es posible que ciertos agentes virales jueguen un papel importante en la génesis de este padecimiento. Por medio de métodos inmunohistoquímicos y el uso de anticuerpos monoclonales murinos, como anticuerpos primarios, se detectó el antígeno de citomegalovirus (CMV) humano en ganglios de diferentes pacientes con este padecimiento; también se identificó el ADN del CMV en las células mononucleares de sangre periférica. De acuerdo a lo anterior y a la similitud de las anomalías inmunológicas, tanto en LAIB como en la infección por CMV, se sugiere un posible papel del CMV como uno de los agentes que predisponen a LAIB.¹⁰ La infección por el virus Epstein-Barr (EBV) ha sido implicada en algunos casos de LAIB con plasmocitosis excesiva. En estos casos se han encontrado títulos elevados de anticuer-

pos contra el antígeno de la cápside del EBV. Los estudios de inmunohistoquímica, así como los de hibridación *in situ*, han demostrado que la mayoría de las células positivas al EBV, expresan el antígeno de células B (CD20). Gracias al método de reacción en cadena de polimerasa (PCR), así como a estudios de hibridación *in situ*, se encontraron las secuencias del ácido nucleico del EBV en 96% de pacientes con LAIB. La elevada y anormal cifra encontrada de EBV en estos pacientes con LAIB y linfoma asociado a LAIB, pueden ser el reflejo de una inmunocompetencia disminuida en estos enfermos.^{11,12}

La significancia de estos estudios, es que la infección viral persistente es un factor patogénico que debe ser evaluado mediante métodos de biología molecular. Los cambios encontrados en los ganglios linfáticos de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (estadios avanzados), son similares a los descritos en pacientes con LAIB.⁵

EXPRESIÓN ONCOGÉNICA

Actualmente se considera una enfermedad de origen clonal.³ Los protooncogenes celulares son secuencias de ADN (homólogas a los elementos de transformación de crecimiento dominantes de ciertos ARN) involucradas en los mecanismos que regulan la mitosis y que, al ser alteradas por factores físicos, químicos o biológicos (virus), se transforman en secuencias oncogénicas que conducen a la división celular desordenada, es decir, a una neoplasia.⁹

A través del análisis cromosomal, se corroboró la existencia tanto de formas clonales como no clonales de LAIB. Hasta hoy en día, se han estudiado a los oncogenes, sugiriendo que tanto los oncogenes que codifican para las nucleoproteínas, como para las proteínas de superficie celular, están implicados en la patogénesis de LAIB en etapas tempranas de la enfermedad. El oncogén de la proteína latente de membrana 1 (LMP1) es una de las principales proteínas sintetizadas por el EBV. Se expresa en diferentes entidades incluyendo entre otras: LAIB, en las células de Reed-Sternberg y en las células tumorales del carcinoma nasofaríngeo, etcétera.¹³

Se han detectado niveles elevados de un oncogén conocido como c-myc RNA que indica una transcripción de este oncogén, detectada en la médula ósea de estos pacientes.⁵ Existe un oncogén que reside en la superficie celular y funciona en la transducción de las señales de crecimiento, conocido como *ras*.

Los pacientes con LAIB expresan tres a cuatro veces más el mensaje del gen *N-ras*, a diferencia de

controles. Se encontró que, después de tratamiento con ciclofosfamida, los niveles de *N-ras* fueron normales. Luego de varios estudios, se concluyó que esta entidad representa una expansión linfocítica oligoclonal, que involucra tanto a células B como T (predominio de CD4+ sobre CD8+).^{9,14} En una revisión efectuada por Tagaki y colaboradores se demostró que en un 30% de pacientes con LAIB no se encontró evidencia de clonalidad, a pesar de utilizar métodos muy sensibles (investigación genética molecular).

El punto más importante es si las células tumorales en una lesión pueden estar implicadas con la ausencia total de receptores de células T clonales (TCR) en el reacomodo genético de algunos casos de LAIB.¹⁵

Otros estudios citogenéticos analizados, han revelado translocaciones genéticas en algunos pacientes con LAIB y linfoma inmunoblástico de células T. Estas translocaciones ocurren entre el cromosoma 7 y 14, específicamente: 7q35 y 14q11.

El surgimiento de linfoma de células T en pacientes con LAIB parece estar relacionado con la presencia de células clonales con translocación 7:14 anormal, que representa un marcador muy sensible de clonalidad en la línea de maduración de células T.¹⁶ En un estudio chino, Lorenzen y colaboradores encontraron implicado el locus gamma del receptor de células T.^{8,17} Schlegelberger y asociados, en un análisis retrospectivo de 50 pacientes con LAIB asociado a linfoma de células T, concluyeron que los hallazgos citogenéticos tienen significancia pronóstica.¹⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La LAIB-linfoma de células T es un padecimiento linfoproliferativo raro que ocurre predominante en personas de edad avanzada, aunque se han descrito algunos casos en niños. Se le considera un padecimiento neoplásico, con la excepción de que tiene una frecuencia alta de clones no relacionadas citogenéticamente, así como células únicas que no derivan de una célula madre, debido a la diversidad de cariotipos.¹⁹

La incidencia es mayor en los varones con una proporción hombre:mujer de 1.2:1. La edad de presentación es entre la quinta y sexta décadas de la vida. Más del 75% son mayores de 50 años.⁴ El inicio de la enfermedad es rápido, desarrollando signos y síntomas de una enfermedad sistémica en un par de días a semanas. Los pacientes se presentan con una linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales como fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso.

Pueden cursar con menos frecuencia con edema localizado, ascitis, derrame pleural, infiltrados pulmonares, o crecimiento de parótidas, rash maculopapular con prurito etcétera.^{1,3,5,10,20} Al inicio de la presentación, la linfadenopatía localizada se generaliza en semanas y se acompaña por manifestaciones dermatológicas, si el tratamiento se retrasa.

En algunos casos, el inicio es insidioso, cursando con anorexia y adenopatías hasta dos años previos al diagnóstico.⁵ Aunque raro, puede asociarse ocasionalmente con poliposis linfomatosa múltiple del tracto gastrointestinal.²¹

La LAIB suele asociarse con algunos otros padecimientos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de cadenas alfa, artritis reumatoide juvenil y del adulto, hiper-gammaglobulinemia, hipotiroidismo, etcétera.⁴

Lukes y Tindle fueron los primeros en observar la evolución de la LAIB a linfoma. Esta progresión con un mal pronóstico, puede ocurrir en el curso temprano o tardío de la enfermedad. La frecuencia de transformación maligna es de aproximadamente 18% (basado en un estudio de por lo menos cinco años). Se ha demostrado que esta transformación maligna afecta múltiples sitios linfáticos y ocasionalmente órganos extralinfáticos como el riñón, estómago, pulmón, así como sistema nervioso central. Se ha corroborado evolución de LAIB a linfoma-B-inmunoblástico, linfoma de células T periféricas y enfermedad de Hodgkin.^{13,22,23}

Un 15-20% de pacientes puede desarrollar un linfoma maligno.²² También se ha asociado con carcinoma (4%) y con el virus de inmunodeficiencia humana con sarcoma de Kaposi negativo. Se ha identificado la presencia de *Pneumocystis carinii* y citomegalovirus.⁵ En algunos casos, la LAIB evoluciona a sarcoma inmunoblástico, que ha sido definido como una entidad patológica con cuadro clínico variable y que en la microscopia de luz se encuentran transformaciones de células a estados malignos de los linfocitos o inmunoblastos. Si bien los hallazgos histológicos son generalmente benignos, el curso clínico de la enfermedad es maligno en la mayoría de los casos, y la supervivencia después de establecido el diagnóstico es menor a dos años.²

Algunos de los aspectos clínicos y morfológicos pueden ser reflejo de la expresión anormal de ciertas citocinas. Se han encontrado transcripciones de factor de necrosis tumoral (TNF) y de linfoquinas (LT) en células T atípicas así como en inmunoblastos B, en la mayoría de los casos de LAIB-TCL; mientras que las interleucinas 1 y 6 se encontraron en células no linfocíticas. En este estudio se evidenció que la expresión ge-

nética de factor de necrosis tumoral y linfoxinas por las células infectadas por el EBV estuvo restringido principalmente a los inmunoblastos B.²⁴

El curso de la enfermedad es fatal en la mayoría de los pacientes, aunque ocasionalmente se han registrado remisiones espontáneas. La supervivencia se acerca al año, a pesar de un tratamiento intensivo y efectivo. Menos del 20% de pacientes sobrevive a cinco años después de haber sido diagnosticados.^{20,25}

La principal causa de muerte es por infecciones, principalmente septicemia y bronconeumonía y los principales gérmenes encontrados son pseudomonas, estafilococos y citomegalovirus.⁴

LABORATORIO

Anemia leve a severa, generalmente hemolítica, Coomb's positivo, asociado a trombocitopenia. Linfopenia que se caracteriza por una disminución significativa en las células CD4, con un incremento o disminución en las células B.

También se han encontrado células plasmáticas, plasmoblastos e inmunoblastos, con infiltración a médula ósea, en un 60% de los casos; generalmente es de naturaleza policlonal. Además, pueden presentar eosinofilia, mielopoyesis con desviación hacia la izquierda y eritropoyesis. La disproteinemia es un aspecto regular en el análisis de los componentes del plasma sanguíneo. Se ha documentado hipergammaglobulinemia de hasta 60 g/L, asociada a células plasmáticas circulantes e hipoalbuminemia. Un marcador serológico para LAIB lo representan los anticuerpos dirigidos contra vimentina, un componente principal de los filamentos intermedios.^{1,4,5,8}

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La LAIB con disproteinemia es una enfermedad con aspectos histopatológicos y clínicos similares a la enfermedad de Hodgkin. Los criterios histológicos para su diagnóstico han sido descritos en detalle por Lukes y Tindle, Frizzera y colaboradores, Radaszkiewicz y Lennert.²⁶ De acuerdo con la clasificación de Kiel, LAIB es histológicamente una subentidad de linfoma de células T periférico de bajo grado de malignidad.³ Histológicamente, la LAIB puede presentar lesiones no sólo en los ganglios linfáticos, sino también en el bazo, hígado, médula ósea y piel. En el ganglio linfático, hay obliteración total de la arquitectura con conservación focal de sinusoides subcapsulares. El infiltrado celular es polimorfo, compuesto por numerosos inmunoblastos, linfocitos, células plasmáticas, eosinó-

filos e histiocitos epitelioides (*Figura 1*). Estos últimos pueden ser tan abundantes como para considerar, histológicamente linfoma T rico en histiocitos (linfoma de Lennert). Además hay proliferación arborescente de vasos sanguíneos que corresponden a vénulas de endotelio alto. Característicamente no hay centros germinales, y lo que se encuentra son agregados de histiocitos y células epitelioides, conocidos como "centros germinales quemados", y/o atróficos con ausencia de elementos celulares y proliferación de vasos sanguíneos.^{1,4,5,8,9,27-30}

En todo el ganglio linfático hay depósito de material amorfo PAS positivo. Por inmunohistoquímica la proliferación celular de la LAIB corresponde a linfocitos T (con expresión T normal, sin expresión aberrante) con células B policlonales.

Puede existir transformación de LAIB a linfoma tipo LAIB; esto ocurre cuando hay agregados de linfocitos atípicos pequeños y/o grandes con citoplasma claro, mediante inmunohistoquímica se observa reordenamiento de receptores T. Ocasionalmente, la LAIB puede virar hacia linfoma inmunoblástico B con expresión de EBV.^{24,31} La mayoría de los casos de LAIB registrados han mostrado un patrón monoclonal de células T, sugestivo de linfoma asociado a LAIB.²⁹

Mediante la microscopía electrónica, en la sangre se detectan numerosas células mononucleares con características linfoides y un retículo-endoplásmico rugoso abundante.⁴ Por medio de estudios inmunofenotípicos de los ganglios afectados, se encontró preponderancia de células T en todos los pacientes, con predominancia de células CD4+ sobre CD8+.

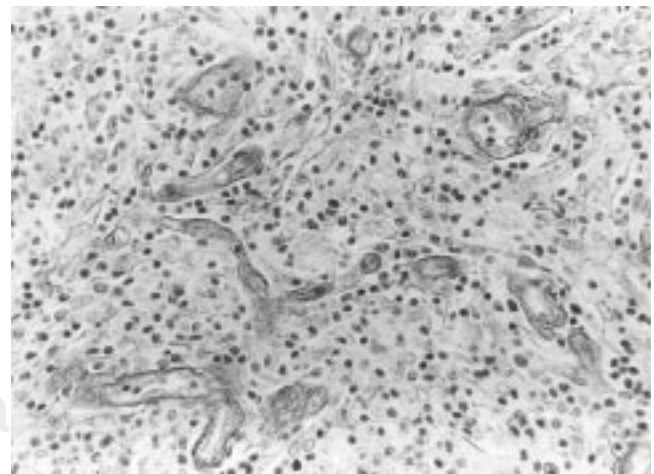


Figura 1. Linfadenopatía angioinmunoblástica: Se observa infiltrado inflamatorio polimorfo con vasos arborescentes resaltados por medio de inmunomarcador para vimentina (Biogenex, San Ramón, California).

TRATAMIENTO

El tratamiento apropiado para estos pacientes aún es desconocido. Frizzera y colaboradores sugirieron únicamente tratamiento sintomático y observación, ya que puede haber regresión espontánea del proceso.²⁶ En sujetos con afección sistémica importante, así como con deterioro clínico, se han utilizado diversos esquemas terapéuticos con corticosteroides y agentes citotóxicos. Respuestas transitorias han sido observadas con dosis altas de prednisona (60 mg/día) y se ha recomendado como tratamiento inicial, ya que mejora los síntomas B y reduce el tamaño del tumor en la mayoría de los pacientes.^{3,26} Cuando se da prednisona como monoterapia, se ha observado remisión completa en aproximadamente la mitad de los casos. Ambos tratamientos se asocian con un alto riesgo en estos pacientes (generalmente de edad avanzada). Se han descrito tratamientos en los que se incluye la utilización de interferón alfa 2a, el cual es efectivo y bien tolerado.³²

En un trabajo publicado por Murayama y colaboradores se ha señalado que el tratamiento con interferón alfa, esteroides y quimioterapia no ha sido del todo efectivo.² Estos mismos autores mencionan que la ciclosporina A, como agente inmunosupresor, bloquea la producción de interleucina-2 y otras citoquinas, así como la interacción de células T y células B. Por lo tanto, se consideró la posibilidad de que la ciclosporina A pudiera bloquear la interacción de células T y B en pacientes con LAIB, sin inducir efectos adversos. Mencionan una remisión completa en uno de sus pacientes, así como disminución de la linfadenopatía en el paciente.²

Siegert y asociados informan remisiones completas de un 56-64%, en aquellos pacientes tratados con quimioterapia (COPBLAM/IMVP-16), a diferencia de aquellos que recibieron únicamente prednisona (29%). Concluyen que quimioterapia intensiva es superior a prednisona en este tipo de pacientes.³

Se han observado remisiones espontáneas en un 10% de los casos, en las primeras semanas o meses de la enfermedad, con una duración de hasta cinco años.⁵

Los resultados, después de utilizar un agente quimioterapéutico (ciclofosfamida, fludarabina, prednisona etcétera) son divergentes. La frecuencia de inducción a remisión completa mediante poliquimioterapia es mayor que con otras modalidades. En una serie de 13 pacientes, se alcanzó remisión completa con MOPP (mecloretamina-vincristina-procarbazona-prednisona).

Remisiones secundarias son menos frecuentes (< 20%), de menor duración y casi siempre secundarias a poliquimioterapia.^{5,33}

BIBLIOGRAFÍA

1. Lukes JR, Tindle HB. Immunoblastic lymphadenopathy: A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1975; 292: 1-8.
2. Murayama T, Imoto Sh, Takahashi T, Mitsuhiro I, Matozaki S, Nakagawa T. Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with ciclosporin A. *Cancer* 1992; 69: 2567-2570.
3. Siegert W et al. Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (aILD)-type t-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMV-16 regimen. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 364-370.
4. Esténs RM, Hernández BF, Gabayet KD, Saita KO. Linfadenopatía angioinmunoblástica. Presentación de un caso clínico. *Med Inter Mex* 1989; 5: 28-32.
5. Knecht H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: Ten year's experience and state of current knowledge. *Semin Hematol* 1989; 26: 208-215.
6. Fest T, Angonin R, Dupond JL, Caln JY. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: A pathogenic intersection between dysimmune, viral and lymphomatous disease. *Rev Med Interne* 1991; 12: 383-388.
7. Li GD, Lorenzen J, Hansmann MI. Detection of T-cell receptor gamma V gene rearrangements in angioimmunoblastic lymphadenopathy type T-cell lymphoma by PCR and family specific primers. *Chung-hua-Ping-Li-Hsueh-Tsa-Chin* 1994; 23: 211-224.
8. Honda M, Smith RH, Steinberg DA. Studies of the pathogenesis of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Clin Invest* 1985; 76: 332-340.
9. Steinberg et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. NIH Conference. *Ann Intern Med* 1988; 108: 575-584.
10. Yu AM, Song RL, Yu Z, Chen YP, Wang FZ et al. Detection of human cytomegalovirus antigen and DNA in lymph nodes and peripheral blood mononuclear cells of patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 490-494.
11. Medeiros LJ et al. Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Blood* 1992; 79: 1789-1795.
12. Oshima K, Takeo H, Kikuchi M, Uike N et al. Heterogeneity of Epstein-Barr virus infection in angioimmunoblastic lymphadenopathy type T-cell lymphoma. *Histopathology* 1994; 25: 569-579.
13. Knecht H, Martius F, Bachman ET et al. A deletion mutant of the LMP1 oncogene of Epstein-Barr virus is associated with evolution of angioimmunoblastic lymphadenopathy into B immunoblastic lymphoma. *Leukemia* 1995; 9: 458-465.
14. Kanzaki Y, Eura M, Chikamatsu K, Yoshida M, Musuyama K et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy like T-cell lymphoma. A case report and immunologic study. *Auris Nasus Larynx* 1997; 24 (2): 199-206.
15. Takagi N et al. A phenotypic and genotypic study of three node-based, low grade peripheral T-cell lymphomas: angioimmunoblastic lymphoma, T zone lymphoma, and lymphoepithelioid lymphoma. *Cancer* 1992; 69: 2571-2582.
16. Cosimi MF, Casagrande I, Ghiazza G, Rossi G, Galvani P. Rearrangements on chromosomes 7 and 14 with breakpoints at 7q35 and 14q11 in angioimmunoblastic lymphadenopathy and IBL-like T cell-lymphoma. *Pathologica* 1990; 82: 391-397.

17. Lorenzen J, Li G, Zhao HM, Wintzeer C, Fischer R, Hansmann ML. Angioimmunoblastic lymphadenopathy type of T-cell lymphoma and angioimmunoblastic lymphadenopathy: A clinicopathological and molecular biological study of 13 Chinese patients using polymerase chain reaction and paraffin-embedded tissues. *Virchows-Arch* 1994; 424: 593-600.
18. Schlegelberger B, Zwingers T, Hohennadel K, Hemmebruns D, Schmitz N et al. Significance of cytogenetic findings for the clinical outcome in patients with T cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *J Clin Oncol* 1996; 14 (2): 593-9.
19. Schlegelberger B, Zhang Y, Weber MK, Grote W. Detection of aberrant clones in nearly all cases of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia-type T-cell lymphoma by combines interface and metaphase cytogenetics. *Blood* 1994; 84: 2640-2648.
20. Bagilet D, Diab M, Aristiqui R, Magaro J, Sivori O, Naves A. Angioimmunoblastic lymphadenopathy and colonic lymphoma. *Medicina* 1990; 50: 548-552.
21. Goenka MK, Vaiphei K, Nagi B, Sriram PV, Joshi K, Kochhar R. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: An etiology for gastrointestinal lymphomatous polyposis. *AM J Gastroenterol* 1996; 91 (6): 1236-8.
22. Cavanna I, Di Stasi M, Paties C, Formari F, Civardi G et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia associated with carcinoma. Case report and review of the literature. *Oncology* 1988; 45: 318-321.
23. Chang HJ, Su IJ, Chen CL, Chiang IP, Chen YC et al. Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia, lack of a prognostic value of clear cell morphology. *Oncology* 1997; 54 (3): 193-198.
24. Foss HD, Anagnostopoulos I, Herbst H, Grebe M, Ziemann K et al. Patterns of cytokine gene expression in peripheral T-cell lymphoma of angioimmunoblastic lymphadenopathy type. *Blood* 1995; 85: 2862-2869.
25. Schmiez NM, Pange E, Harariach T, Griesse H, Sonnen R, Schlegelberger B. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in relapsing angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD). *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 503-506.
26. Schauer P et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: clinical spectrum of disease. *Cancer* 1981; 48: 2493-2498.
27. Saramotos et al. Clinicopathologic and therapeutic aspects of angioimmunoblastic lymphadenopathy-related lesions. *Cancer* 1992; 69: 1259-1267.
28. Upara S, Ruchutrakool T, Sukpanichnant S. Lymph node pathology in patients with a clinical diagnosis of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD): An analysis of 37 cases. *Asian-Oac-J-Allergy-Immunol* 1997; 15 (1): 15-20.
29. Schmut M, Ramaker J, Trautman C, Hummel M, Schmitt GA, Stein H, Goerd S. Cutaneous involvement in prelymphomatous angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J AM Acad Dermatol* 1997; 36 (2): 290-295.
30. Sallah AS, Bernard S. Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia using 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Hematol* 1996; 73 (6): 295-296.
31. Abruzzo LV, Weiss LM. B cell-lymphoma arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy: A case of oligoclonal gene rearrangements associated with Epstein-Barr virus. *Blood* 1993; 82: 241-246.
32. Siegert W, Nerl C, Meuthen I, Zahn T, Brack N et al. Recombinant Human Interferon-Alfa in the Treatment of Angioimmunoblastic Lymphadenopathy: results in 12 Patients. *Leukemia* 1991; 5: 892-895.
33. Ong ST, Koeppen H, Larson RA, Olopade OI. Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with fludarabine. *Blood* 1996; 88 (6): 2354-2355.