

Angio-immunoblastische lymfadenopathie

N. J. A. STRUYF, J. A. VERHELST, C. G. CONVENS, W. J. F. BEELAERTS, R. J. H. MATHIJS EN C. MAHLER

Angio-immunoblastische lymfadenopathie (AIL) is een benigne lymfoproliferatieve aandoening, die voor het eerst beschreven werd in 1974.¹ Tot voor kort werd ze beschouwd als een B-cellymfoom, maar immuunfenotypering toonde aan dat het gaat om een proliferatie van T-lymfocyten. AIL wordt nu ingedeeld bij de perifere T-cellymfomen.²⁻⁵

AIL heeft een slechte prognose, ook wanneer geen evolutie tot maligniteit kan worden aangetoond. Nochtans zijn langdurige remissies beschreven. Wij beschrijven hier een fulminant verlopende, fataal eindigende AIL bij een jonge vrouw. Tien jaar voordien vertoonde zij een klinisch gelijkaardig syndroom, dat volledig herstelde na corticosteroidtherapie.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 24-jarige vrouw, werd opgenomen wegens hoge koorts, algemene pijnklachten, vergrote cervicale lymfeklieren, anorexie, nausea en een produktieve hoest. Ondanks inname van salicylaten en ampicilline verergerden deze klachten. Patiënte nam geen andere medicatie. De anamnese vermeldde dat zij op 14-jarige leeftijd een syndroom had gehad dat toen als mononucleosis infectiosa was beschouwd. Zij had toen hoge koorts, veralgemeende lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, toename van pleuravocht, ascites, rash, een epileptiform insult, alopecia en pancytopenie. De serologische uitslagen met betrekking tot Epstein-Barr-virus (EBV) waren zwak positief geweest. Er werden toen geen bipten genomen. Aangezien na enkele weken nauwelijks verbetering was opgetreden, was behandeling met corticosteroiden gestart. Het klinische beeld was verbeterd en de laboratoriumwaarden waren langzaam normaal geworden, met pas volledige normalisatie na een jaar. Sindsdien was patiënte zonder klachten gebleven.

Bij klinisch onderzoek zagen wij een jonge vrouw met koorts, een toegenomen hoeveelheid pleuravocht, hepatosplenomegalie, ascites, algemene, pijnlijke lymfadenopathie en faryngitis. Patiënte had pancytopenie: $3,2 \times 10^{12}$ erythrocyten/l, $3,2 \times 10^9$ leukocyten/l met 73% lymfocyten, 8% neutrofielen, 5% staafkernigen en 0,5% myelo- en metamyelocyten, en 35×10^9 trombocyten/l. Er waren atypische lymfocyten en onregelmatige antistoffen (verworven anti-bloedgroep-antilichamen, in dit geval auto-anti-E), de Coombs-test was negatief, de haptoglobine waarde normaal. De concentratie van C-reactieve proteïne was 160 mg/l, de bloedsedimentatie 20 mm/1e h, de lactaatdehydrogenase-activiteit 719 U/l (normaal 120-240), de activiteit van de leverenzymen was licht verhoogd en er waren geen abnormale precipitatiebanden bij serum-eiwitelektroforese. Reumaserologische bepalingen en lupus erythematoses-test hadden nega-

SAMENVATTING

Angio-immunoblastische lymfadenopathie is een zeldzame lymfoproliferatieve aandoening met een vrij slechte prognose. Bij een vrouw van 24 jaar zagen wij een fulminant verlopende angio-immunoblastische lymfadenopathie, mogelijk een recidief na een 10 jaar durende remissie.

tieve uitslagen, er waren geen immuuncomplexen in het bloed aantoonbaar. De IgG-antistoftiter tegen EBV-kapside-antigeen (EBVCA) was 1:256, de IgM-anti-EBVCA-titer was negatief evenals de antistoftiter tegen nucleair antigeen. De IgG-titer tegen 'early antigeen' was 1:32. Anti-streptolysine O-titer en verder uitgebreid serologisch onderzoek (inclusief op HIV) waren negatief, ook bij controle na 3 weken. Culturen van bloed en urine bleven negatief. Uit het sputum werden *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis* en *Haemophilus influenzae* gekweekt. Een thoraxröntgenfoto toonde bilateraal pleuravocht; abdominale echografie bevestigde het bestaan van ascites en hepatosplenomegalie.

Omdat werd gedacht aan een viraal infectieus syndroom, werd patiënte slechts behandeld met antipyretica. Er ontstond gedurende enkele dagen een morbilliforme rash op de romp en de ledematen. Het globale klinische beeld verbeterde, evenals het aantal trombocyten en de leverenzymwaarden, maar de koorts, de splenomegalie, de anemie en de neutropenie bleven onveranderd. Een klier- en botbiopsie lieten toe de diagnose te stellen: AIL stadium IV. Immuunfenotypering en DNA-analyse toonden geen monoklonaliteit, en er was geen herschikking van de T-celreceptorlocus.

Gezien de aanhoudende afwijkingen werd behandeling met methylprednisolon gestart, 32 mg/d. Hiermee verdwenen de klachten en de koorts, maar de splenomegalie, de anemie en de neutropenie persisteerden. Na enkele weken corticotherapie recideerden de koorts en de trombocytopenie. Daarom werd overgegaan tot chemotherapie: patiënte kreeg één maal een combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (CHOP). Kort nadien ontstonden een voorbijgaande perifere facialisparalyse, paresthesieën, tinnitus en rugpijn. Er werd gedacht aan invasie van de aandoening in het centrale zenuwstelsel; lumbaalpunctie kon dit niet bevestigen. Daarna kreeg patiënte overvloedige, waterige diarree, met negatieve coproculturen en zonder *Clostridium difficile*-toxine. Er werd intestinale lymfoominvasie vermoed. De algemene toestand ging snel achteruit en patiënte overleed na een sepsis met *Escherichia coli* en *S. aureus*.

Bij post mortem-onderzoek bleken de beide longen, de inguinale lymfenodi, de lever, het hart en het pancreas geïnva-deerd door het lymfoom. De milt was door autolyse niet te beoordelen.

BESCHOUWING

Deze patiënte vertoonde een fulminant verlopende AIL, 10 jaar na een mononucleosis-achtig syndroom. Het klinische beeld van AIL bestaat uit algemene lymfadenopathieën, koorts, hepatosplenomegalie, vermagering, zweten en rash.¹⁻⁶⁻⁸ Behalve vermagering waren al deze

Algemeen Ziekenhuis Middelheim, Lindendreef 1, 2020 Antwerpen, België.

Afd. Inwendige Ziekten: dr. N. J. A. Struyf en dr. C. G. Convens, assistent-geneeskundigen; dr. J. A. Verhelst en prof. dr. C. Mahler, internisten; dr. W. J. F. Beelaerts, anatomopatholoog; dr. R. J. H. Mathijs, internist-oncoloog.

Correspondentie-adres: prof. dr. C. Mahler.

symptomen aanwezig bij onze patiënte, zowel bij deze opname als 10 jaar geleden. De afwezigheid van een duidelijk positieve uitslag van virusserologisch onderzoek, samen met het klinische beeld, doen vermoeden dat zich toen een eerste manifestatie van AIL bij onze patiënte heeft voorgedaan, maar bij gebrek aan toenmalig bioptonderzoek kunnen wij dit niet bewijzen.

De gemiddelde leeftijd van AIL-patiënten is 60 jaar (uitersten: 4-97). De man-vrouwverhouding is 1:1-3,2:1. Van de patiënten is 72% in stadium III of IV op het moment dat de diagnose gesteld wordt. De indeling in stadia geschiedt volgens het Ann Arbor-systeem voor stadiëring van lymfomen.

De laboratoriumafwijkingen bestaan uit een vaak hemolytische en Coombs-test-positieve anemie, polyklonale gammopathie, lymfopenie, leukocytose en eosinofilie. Soms, zoals bij onze patiënte, zijn er echter leukopenie, trombocytopenie en hypogammaglobulinemie,^{8,9} voornamelijk in de latere fase van de AIL, als er belangrijke beenmerginvasie is opgetreden en er een relatief groter aantal T-suppressorcellen aanwezig is.⁸ Vaak zijn er meerdere auto-antilichamen aantoonbaar, door polyklonale B-celactivatie.

Over de pathogenese van AIL zijn twee hypothesen.^{8,10,11} Een eerste mogelijkheid is dat er vanaf het begin van de ziekte behalve een grote populatie normale cellen ook kleine aantallen atypische cellen aanwezig zijn, die aanvankelijk niet aantoonbaar zijn en evolueren naar een volgroeide maligniteit. Een tweede hypothese veronderstelt een voortdurende stimulatie door een antigeen, waardoor in een benigne lymfoproliferatief proces oligo- en monoklonaliteit ontstaan. Dit antigeen is nog onbekend, maar virussen (EBV,^{12,13} retrovirussen,¹⁴ humaan B-lymfotroop virus (HBLV)¹⁵), medicatie (antibiotica, fenytoïne, methyldopa, acetylsalicylzuur, anti-diabetica) en vaccinaties¹⁶ worden verondersteld. AIL wordt ook beschreven als secundair fenomeen bij auto-immuunziekten.^{17,18} Er worden wijzigingen in oncogenexpressie vastgesteld, waarvan men echter vermoedt dat ze eerder gevolg zijn dan oorzaak.^{8,19}

AIL vormt eigenlijk een spectrum van benigne lymfoproliferatie tot lymfoom, waarbij de overgang niet altijd duidelijk is.^{20,21} Om maligniteit aan te tonen gebruikt men 3 technieken: immuunfenotypering, genotypering en cytogenetica.^{2,22} Immuunfenotypering toont mature T-cellen in het lymfomateuze weefsel, die meestal geactiveerd zijn en verlies van één van hun membraanantigenen vertonen, en er is een dominante subset van helper- of suppressorcellen. Genotypering toont vaak een herschikking van de T-celreceptorlocus.^{5,20,23-25} Er worden ook chromosoomafwijkingen vastgesteld: trisomie 3, in mindere mate ook trisomie 5.^{2,26,27} Onze patiënte had voornamelijk T-suppressorcellen, echter geen aantoonbare monoklonaliteit; er was geen T-celreceptorlocus-herschikking; het karyotype werd niet bepaald.

De diagnose AIL wordt histopathologisch gesteld op basis van afwijkingen in het lymfeklierweefsel; beenmerg-, lever- en miltafwijkingen zijn minder specifiek. Typisch zijn het verdwijnen van de normale lymfeklierstructuur, de aanwezigheid van vaatproliferatie, immu-

noblasten, plasmacellen, eosinofiel materiaal, focale necrose en uitgedoofde kiemcentra.^{1,6,8,28}

Als therapie stelt men corticoïden voor en bij falen hiervan combinatiechemotherapie (schema's met cyclofosfamide en prednison). Sommigen stellen voor altijd combinatiechemotherapie te geven, ook wanneer geen monoklonaliteit aangetoond is, anderen pleiten voor een conservatieve aanpak.^{29,30} Enkele patiënten werden succesvol behandeld met α -interferon.³¹ Een typische eigenschap van AIL is echter de onvoorspelbaarheid van de respons op eender welke therapie.²⁰

De prognose van AIL is slecht: meestal is het verloop fulminant en is de overlevingsduur na het stellen van de diagnose 1-20 maanden, onafhankelijk van eventuele behandeling. Een gedeelte van de patiënten heeft met chemotherapie een overlevingsduur tot 67 maanden, een gedeelte heeft al of niet met corticoïden een overleving tot 40 maanden.³² Enkele jarenlange, complete remissies, zelfs zonder therapie, zijn beschreven.³³ Als prognostisch belangrijke factoren vermeldt men vooral het bereiken van complete remissie en in mindere mate ook het histologische beeld, beenmerginvasie, Ki67-positiviteit (Ki is een antigeen dat als marker voor celproliferatie gebruikt wordt), de symptomen koorts, nachtzweeten en gewichtsverlies, een dominante CD8⁺-cellijn en de aantoonbaarheid van EBV-genoom in de cellen.^{10,20,34-38} De patiënten overlijden voornamelijk aan infecties, soms ook aan acuut lever- of nierfalen.

Wij concluderen dat onze patiënte zeer waarschijnlijk op 14-jarige leeftijd AIL vertoonde, die gedurende 10 jaar in complete remissie bleef. Daarna kreeg zij een fulminante AIL-opstoot, met algemene invasie, die resistent was tegen corticoïden en chemotherapie. Bij elk mononucleosis-achtig syndroom dient AIL in de differentiaaldiagnose te worden opgenomen, ook bij een spontaan gunstig verloop.

ABSTRACT

Angioimmunoblastic lymphadenopathy. - Angioimmunoblastic lymphadenopathy is a rare lymphoproliferative disease with a poor prognosis. We saw a 24-year-old female patient with a fulminant evolution of an angioimmunoblastic lymphadenopathy, possibly a recurrence after a 10 years remission.

LITERATUUR

- 1 Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet* 1974; i: 1070-3.
- 2 Frizzera G. Pathology and clinical correlations of the non-Hodgkin lymphomas. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. *Hematology, basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991: 952-4.
- 3 Honda M, Smith HR, Steinberg AD. Studies of the pathogenesis of angioimmunoblastic lymphadenopathy. *J Clin Invest* 1985; 76: 332-40.
- 4 Tobinai K, Minato K, Ohtsu T, et al. Clinicopathologic, immunophenotypic, and immunogenotypic analyses of immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma. *Blood* 1988; 72: 1000-6.
- 5 Weiss LM, Strickler JG, Dorfman RF, Horning SJ, Warnke RA, Sklar J. Clonal T-cell populations in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. *Am J Pathol* 1986; 122: 392-7.

- ⁶ Harrington DS, Masih AS, Purtilo DT. Atypical immune proliferations. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. Hematology, basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1054.
- ⁷ Jandl JH. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. In: Jandl JH, eds. Blood, textbook of hematology. Boston: Little, Brown, 1987: 938-9.
- ⁸ Steinberg AD. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Ann Intern Med 1988; 108: 575-84.
- ⁹ Offit K, Macris NT, Finkbeiner JA. Monoclonal hypergammaglobulinemia without malignant transformation in angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Am J Med 1986; 80: 292-4.
- ¹⁰ Knecht H, Odermatt BF, Maurer R, Rüttner JR. Diagnostic and prognostic value of monoclonal antibodies in immunophenotyping of angioimmunoblastic lymphadenopathy/lymphogranulomatosis. X. Br J Haematol 1987; 67: 19-24.
- ¹¹ O'Connor NTJ, Crick JA, Wainscoat JS, et al. Evidence for monoclonal T lymphocyte proliferation in angioimmunoblastic lymphadenopathy. J Clin Pathol 1986; 39: 1229-32.
- ¹² Knecht H, Sahli R, Shaw P, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in lymph node biopsies from patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. Br J Haematol 1990; 75: 610-4.
- ¹³ White AC, Katz BZ, Silbert JA. Association of Epstein-Barr virus with an angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoproliferative syndrome. Yale J Biol Med 1989; 62: 263-9.
- ¹⁴ Shamoto M, Suchi T. Intracytoplasmic type A virus-like particles in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Cancer 1979; 44: 1641-3.
- ¹⁵ Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 1986; 234: 596-601.
- ¹⁶ Gold NA, Sibbald RG, Phillips MJ, Edwards V. Angioimmunoblastic lymphadenopathy following typhoid AB vaccination and terminating in disseminated infection. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 1085-8.
- ¹⁷ Rosenstein ED, Wiczorek R, Raphael BG, Agus B. Systemic lupus erythematosus and angioimmunoblastic lymphadenopathy: case report and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1986; 16: 146-51.
- ¹⁸ Saito I, Serenius B, Compton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjögren's syndrome. J Exp Med 1989; 169: 2191-8.
- ¹⁹ Klinman DM, Steinberg AD, Mushinski JF. Effect of cyclophosphamide therapy on oncogene expression in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Lancet 1986; ii: 1055-7.
- ²⁰ Knecht H, Odermatt BF, Hayoz D, Kühn L, Bachmann F. Polyclonal rearrangements of the T-cell receptor β -chain in fatal angioimmunoblastic lymphadenopathy. Br J Haematol 1989; 73: 491-6.
- ²¹ Pizzolo G, Stein H, Josimovic-Alasevic O, et al. Increased serum levels of soluble IL-2 receptor, CD30 and CD8 molecules, and gamma-interferon in angioimmunoblastic lymphadenopathy: possible pathogenetic role of immunoinactivation mechanisms. Br J Haematol 1990; 75: 485-8.
- ²² Frizzera G, Kaneko Y, Sakurai M. Angioimmunoblastic lymphadenopathy and related disorders: a retrospective look in search of definitions. Leukemia 1989; 3: 1-5.
- ²³ Feller AC, Griesser H, Schilling CV, et al. Clonal gene rearrangement patterns correlate with immunophenotype and clinical parameters in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. Am J Pathol 1988; 133: 549-56.
- ²⁴ Griesser H, Feller A, Lennert K, Minden M, Mak TW. Rearrangement of the β chain of the T cell antigen receptor and immunoglobulin genes in lymphoproliferative disorders. J Clin Invest 1986; 78: 1179-84.
- ²⁵ Lipford EH, Smith HR, Pittaluga S, Jaffe ES, Steinberg AD, Cossman J. Clonality of angioimmunoblastic lymphadenopathy and implications for its evolution to malignant lymphoma. J Clin Invest 1987; 79: 637-42.
- ²⁶ Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M, et al. Characteristic karyotypic pattern in T-cell lymphoproliferative disorders with reactive 'angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia-type' features. Blood 1988; 72: 413-21.
- ²⁷ Sadamori N, Jubashi T, Nishino K, et al. Chromosomes and surface markers in lymph node cells from 2 patients with AILD and IBL-like T-cell lymphoma. Acta Haematol (Basel) 1988; 79: 161-7.
- ²⁸ Pinkus GS, O'Hara CJ, Said JW. Peripheral/Post-thymic T-cell lymphomas: a spectrum of disease. Cancer 1990; 65: 971-98.
- ²⁹ Newcom SR, Kadin ME. Prednisone in treatment of allergen-associated angio-immunoblastic lymphadenopathy. Lancet 1979; i: 462-4.
- ³⁰ Schauer PK, Straus DJ, Bagley Jr CM, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy: clinical spectrum of disease. Cancer 1981; 48: 2493-8.
- ³¹ Rossi JF, Fegueux N, Calvet B, Godefroy W. Alpha-interferon in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Ann Intern Med 1988; 109: 512-3.
- ³² Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Am J Med 1975; 59: 803-18.
- ³³ Fiorillo A, Pettinato G, Raia V, Migliorati R, Angrisani P, Buffalano W. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: report of the first case in childhood evolving toward spontaneous remission. Cancer 1981; 48: 1611-4.
- ³⁴ Aozasa K, Ohsawa M, Fujita MQ, et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Cancer 1989; 63: 1625-9.
- ³⁵ Archimbaud E, Coiffier B, Bryon PA, Vasselon C, Brizard CP, Viala JJ. Prognostic factors in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Cancer 1987; 59: 208-12.
- ³⁶ Chott A, Augustin I, Wrba F, Hanak H, Öhlinger W, Radaszkiewicz T. Peripheral T-cell lymphomas: a clinicopathologic study of 75 cases. Hum Pathol 1990; 21: 1117-25.
- ³⁷ Nathwani BN, Rappaport H, Moran EM, Pangalis GA, Kim H. Malignant lymphoma arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Cancer 1978; 41: 578-606.
- ³⁸ Pangalis GA, Moran EM, Nathwani BN, Zelman RJ, Kim H, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Long term follow-up study. Cancer 1983; 52: 318-21.

Aanvaard op 20 mei 1992

Bladvulling

Een chirurgische wens

Het chirurgisch onderwijs maakt zelfs den meest ontwikkelden gewoonlijk nog niet tot speciaal chirurg, maar dient het rekening te houden met de artsen, die de geneesk. praktijk in haar geheelen omvang zullen uitoefenen, die zich buiten vestigen en daar geheel op eigen krachten zullen moeten drijven, de moeilijke taak hebben zelf naar eigen weten en geweten de grenzen te bepalen van hun zelfstandig chirurgisch handelen. Daarom moet het onderwijs niet alleen wetenschappelijk, doch ook praktisch ingericht worden. Als chirurgische eischen stelde hij den medicus volledige kennis der anti- of aseptis, behandeling van bloedige en onbloedige traumata. Bovendien zij de arts in staat om in gecompliceerde gevallen zóó goed de eerste hulp te verleenen, dat zonder gevaar voor den lijder de komst van meerdere hulp afgewacht of de patiënt met zoo min mogelijk nadeel naar elders vervoerd kan worden. Wat heeft voorts de arts niet een dankbaar arbeidsveld, wanneer een minder ingrijpende therapie, zoals massage, heilgymnastiek, behoorlijk geleide passieve en actieve bewegingen meer of min volkomen genezing zullen aanbrengen. En wat zou het niet wenschelijk zijn, indien zooveel mogelijk alle artsen in staat waren om naar den eisch een tracheotomie of een herniotomie te verrichten, indien allen in staat waren het juiste tijdstip, dat bij beide dezer kunstbewerkingen zulk een groote rol speelt, daarvoor te bepalen.

(Berichten Binnenland. Ned Tijdschr Geneesk 1893; 37 II: 647.)