

Strokovni prispevek/Professional article

SEKUNDARNI ANGIOTROPNI VELIKOCELIČNI LIMFOM IN DISEMINIRANI PLAZMOCITOM – PRIKAZ PRIMERA

SECONDARY ANGIOTROPIC LARGE CELL LYMPHOMA IN PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA – A CASE REPORT

Nataša Fikfak¹, Snježana Frković-Grazio²

¹ Internistična služba, hematološko-revmatološki oddelek, Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca, Ul. padlih borcev 13, 5290 Šempeter pri Gorici

² Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2001-03-14, sprejeto 2001-10; ZDRAV VESTN 2001; 70: 683-6

Ključne besede: *diseminirani plazmocitom; angiotropni velikocelični limfom*

Izvleček – Izhodišča. 70-letnemu bolniku z bolečinami v hrbtenici, pospešeno hitrostjo sedimentacije eritrocitov, normocitno anemijo in zvečano koncentracijo kreatinina smo ugotovili diseminirani plazmocitom Ig G lambda. Po petih krogih zdravljenja je bila dosežena hematološka remisija in izboljšanje kliničnega stanja. Mesec dni kasneje pa so se pojavile nove težave, ki so bile posledica prizadetosti nehematopoetičnih organov (jetra, vranica, endokrine žleze). Amiloidoza je bila izključena s histološko preiskavo prizadetih organov, potrdila pa je angiotropni Nehodgkinov B-celični limfom.

Zaključki. Pri pojavu novih težav, ki so posledica prizadetosti nehematopoetskih organov, najprej pomislimo na amiloidozo, redkeje pa na druge limfoproliferativne bolezni. Potrebni so dodatni diagnostični postopki in usmerjeno zdravljenje. Izid bolezni je običajno neugoden za bolnika kljub poskusu zdravljenja s kemoterapevtiki.

Uvod

Diseminirani plazmocitom je limfoproliferativna bolezen z nekontroliranim razraščanjem zrelih plazmatkam podobnih celic v kostnem mozgu. Plazmocitomske celice običajno izločajo monoklonski imunoglobulin. Glede na vrsto težkih verig monoklonskega imunoglobulina poimenujemo diseminirani plazmocitom Ig G, Ig D in Ig A, glede na vrsto lahke verige pa na lambda ali kapa. V primeru izločanja pretežno lahkih verig v urinu govorimo o diseminiranem plazmocitomu Ben-Jones. Bolezen se pojavi povprečno pri 3 osebah na 100.000 prebivalcev, najpogosteje med 60. in 70. letom starosti, nekoliko pogostejša je pri moških. Vzrok bolezni ni znan. Diagnozo postavimo na osnovi citološkega pregleda kostnega mozga ter koncentracije monoklonskega imunoglobulina (M Ig). Glede na koncentracijo M Ig, stopnjo anemije, koncentracijo kalcija v serumu in izsledke rentgenskih preiskav skeleta bolnike razvrščamo v tri klinično razvojne stopnje, ki imajo napovedno vrednost. Bolniki s stopnjo I z normalno krvno sliko, normalno koncentracijo kalcija v serumu ter majhno koncentracijo M Ig in brez osteolitičnih sprememb v skeletu povprečno preživijo pet let po postavitvi diagnoze. Preživetje stopnje II in III pa je krajše od enega leta. Bolezen lahko zdravimo s citostatiki in glukokortikoidi, s presaditvijo krvotvornih matičnih celic in z obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Pri poslabšanju kliničnega stanja bolnika z znaki prizadetosti nehematopoetičnih organov pomislimo na amiloidozo. Amiloidoza je bolezen z odlaganjem beljakovine amiloida v enega ali več organov. Klinične značilnosti so odvisne od števila prizadetih organov in količine odloženega amiloida ter biokemičnih značilnosti vlaken. Glede na to ločimo:

Key words: *multiple myeloma; angiotropic large cell lymphoma*

Abstract – Background. *Seventy years old man presents with low back pain, elevated eritrocite sedimentation rate, normocytic anemia and elevated concentration of serum creatinine. A diagnosis of multiple myeloma Ig G lambda was made. After five cycles of chemotherapy he reached complete haematologic remission and clinic well-being. After a month he complains of new troubles, pains primarily of non-haematopoetic organs involvement. With histologic examinations of target organs amyloidosis was excluded, there were found elements of infiltration with angiotropic Non Hodgkin B-cell lymphoma.*

Conclusion. *In patient with multiple myeloma in haematologic remission and new symptoms and signs of primarily involvement of non-haematopoetic organs we first think about amyloidosis. Rarely but, there is a case, of second lymphoproliferative disease.*

tracijo M Ig in brez osteolitičnih sprememb v skeletu povprečno preživijo pet let po postavitvi diagnoze. Preživetje stopnje II in III pa je krajše od enega leta. Bolezen lahko zdravimo s citostatiki in glukokortikoidi, s presaditvijo krvotvornih matičnih celic in z obsevanjem z ionizirajočimi žarki.

Pri poslabšanju kliničnega stanja bolnika z znaki prizadetosti nehematopoetičnih organov pomislimo na amiloidozo.

Amiloidoza je bolezen z odlaganjem beljakovine amiloida v enega ali več organov. Klinične značilnosti so odvisne od števila prizadetih organov in količine odloženega amiloida ter biokemičnih značilnosti vlaken. Glede na to ločimo:

- a) amiloidozo lahkih verig (AL): to je najpogostejša oblika sistemske amiloidoze, lahko je primarna in povezana z diseminiranim plazmocitomom;
- b) amiloidno amiloidozo (AA): je sekundarna in običajno zaplet kroničnega vnetja in družinske sredozemske vročice;
- c) dedno (družinsko) amiloidozo;
- č) Aβ₂M: amiloid, povezan s kronično hemodializo in je enak β₂-mikroglobulinu;

d) lokalizirano ali organsko omejeno amiloidozo A β ; v nevronske plasti v stenah možganskih arterij pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo in Downovim sindromom.

Klinični simptomi in znaki so različni in odvisni od biokemičnih značilnosti nitja amiloida. Najpogosteje so prizadeti organi: *ledvica* (proteinurija, nefrotični sindrom, kronična ledvična odpoved), *jetra* (hepatomegalija), *koža* (voščene papule), *srce* (zastojno srčno popuščanje, povečano srce, motnje srčnega ritma), *prebavila* (zapore črevesja, razjede, krvavitve, izguba beljakovin, driska, povečan jezik, motnje gibljivosti požiralnika), *sklepi* (najpogosteje pri diseminiranemu plazmocitomu; odlaganje amiloida ob sklepe, sindrom bolečega ramena, simetrični artritis ramen, zapestij, kolen, rok) in *živčevje* (periferna nevropatija, hipotonija, demenca, sindrom utesnitve zapestnega kanala).

Diagnozo postavimo z dokazom amiloidnih vlaken z biopsijo prizadetega tkiva in ustreznim barvanjem (Kongo rdeče).

Prognoza je slaba, še posebej pri diseminiranem plazmocitomu, kjer zgodaj nastopi odpoved ledvic ter srčno popuščanje. Prizadetost nehematopoetičnih organov opisujejo tudi pri drugih limfoproliferativnih boleznih. V prispevku prikazujem bolnika z značilnim potekom plazmocitoma, pri katerem smo z zdravljenjem dosegli dobro remisijo bolezni. Pojavile pa so se nove težave s sočasno prizadetostjo več nehematopoetičnih organov. Izključili smo ponovitev plazmocitoma in amiloidozo.

Prikaz primera

70-letni bolnik se je nekaj let zdravil zaradi zvišanega krvnega tlaka in stenokardij. Večkrat je imel glavobole, vrtoglavico in mravljinčave roke, kar je bila verjetno posledica degenerativnih sprememb vratnih vretenc.

Leta 1997 so ga operirali zaradi meningeoma. Od takrat je imel v levem očesu protezo. Za preprečevanje pooperativne epilepsije je redno prejel Tegretol. Zbolel je postopno v začetku leta 1998 z bolečinami v hrbtenici, pospešeno sedimentacijo eritrocitov in blago normocitno anemijo ter nekoliko zvečano koncentracijo serumskega kreatinina (126 mikromol/L) in normalno koncentracijo kalcija v serumu. Glede na infiltracijo kostnega mozga z več kot 30% plazmocitomskih celic, koncentracijo Ig G lambda 41,2 g/L ter osteolitične spremembe v kosteh smo potrdili diagnozo diseminirani plazmocitom Ig G lambda stopnje IIA. Zdravili smo ga v presledkih 4 do 6 tednov z melfalanom in metilprednisolonom petkrat. Ob tem smo dosegli dobro remisijo bolezni, saj so bolečine v hrbtenici prenehale, v krvni sliki je ostala blaga normocitna anemija s koncentracijo hemoglobina 102 g/L, koncentracija serumskega kreatinina se je normalizirala, koncentracija M Ig je bila 19,7 g/L.

En mesec po zaključenem zdravljenju so se pojavile nove težave: utrujenost, psihična upočasnjenost, povečana telesna temperatura do 38°C, izguba teka, nočno znojenje, slabša gibljivost brez bolečin v skeletu, otekline obraza in spodnjih okončin, bolečine v zgornjem delu trebuha in driska. Bolnika smo ponovno sprejeli na Hematološki oddelek. Ob sprejemu je imel znižan krvni tlak, bil je popolnoma negiben, otekel v obraz in spodnje okončine. Mišična moč vseh mišic kolka in spodnjih okončin je bila oslABLJENA.

V laboratorijskih izvidih smo ugotovili: v krvni sliki zmerno normocitno anemijo s koncentracijo hemoglobina 87 g/L, v serumu pa zmanjšano koncentracijo kalija (3,4 mmol/L), povečano aktivnost laktatne dehidrogenaze (10,4 microkat/L), povečano koncentracijo kreatinina (147 mikromol/L). V urinu ni bilo proteinurije, v sedimentu pa posamezni levkociti in eritrociti. V proteinogramu seruma je bila koncentracija albuminov zmanjšana (26 g/L), koncentracija M Ig pa 18,4 g/L, TSH zmanjšana, T3 in T4 pa normalna.

Zaradi prizadetosti nehematopoetičnih organov smo posumili na sočasno drugo bolezen in opravili dodatne diagnostične postopke. Na rentgenogramu prsnih organov je bilo vidno povečano srce, v pljučih ni bilo infiltratov, pač pa znaki prerazporeditve krvnega pretoka (zastoj).

Z endoskopskim pregledom požiralnika, želodca in dvanajstnika nismo ugotovili patoloških sprememb sluznice niti funkcijskih motenj. Izsledke preiskave vzorca likvorja je bil normalen. Na računalniškem tomogramu glave so opisali spremembe po operaciji meningeoma

desno parietotemporalno, novih oziroma svežih patoloških sprememb ni bilo. Z ultrazvočno preiskavo srca so ugotovili koncentrično hipertrofijo levega prekata in diastolično disfunkcijo srčne mišice levega prekata.

Ob pregledu očesnega ozadja enega očesa so opisali znake limfnega zastoja, namesto drugega očesa je imel bolnik protezo.

Na scintigramu ščitnice je bila močna aktivnost v zgornjem in spodnjem polu desnega režnja ščitnice. Levi reženj se je le nakazal. Postavili smo sum na avtonomno tkivo v desnem ščitničnem režnju.

Vrednost prostatičnega specifičnega antigena (PSA) je bila v dopustnih mejah. Hemokulture so bile večkrat sterilne.

Med zdravljenjem na oddelku je imel bolnik ves čas povišano telesno temperaturo do 38,2°C, otekel je v obraz in goleni, imel je stalne bolečine v zgornjem delu trebuha s slabostjo, pogostim bruhanjem in drisko. Postal je negiben. Zaradi izrazitejše otekline leve noge smo posumili na globoko vensko trombozo, vendar je z doplersko - ultrazvočno preiskavo nismo potrdili.

V krvni sliki se je med preiskovanjem zmanjšala koncentracija hemoglobina na 83 g/L, pojavila se je levkopenija s številom levkocitov $2,7 \times 10^9/L$ in trombocitopenija s številom $10 \times 10^9/L$. Hitrost sedimentacije eritrocitov se je zvečala na 121 mm/h, zmanjšala se je koncentracija albuminov v serumu (22 g/L) ob enaki koncentraciji M Ig, povečala pa se je koncentracija serumskega kreatinina (238 mikromol/L), pojavila se je hiperbilirubinemija.

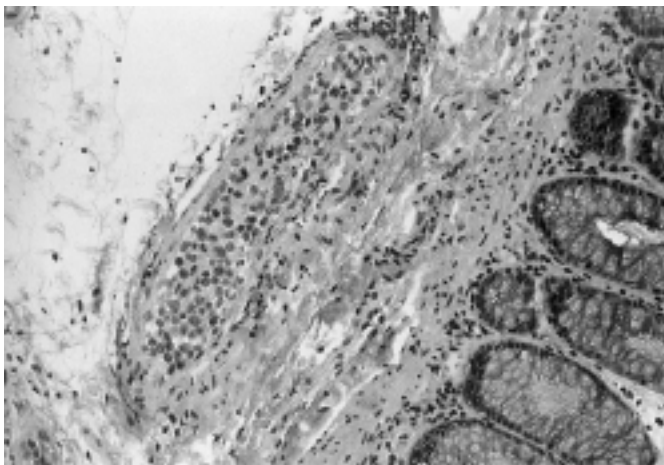
Bolnika smo zdravili simptomatično z infuzijami glukosaliničnih raztopin, antipiretiki, antihipertonični, kardiotonikom in diuretiki, transfuzijami krvnih pripravkov.

Bolnika smo premestili na Klinični oddelek za hematologijo Kliničnega centra v Ljubljani. Zaradi povečane koncentracije bilirubina so opravili ultrazvočno preiskavo trebušnih organov in ugotovili: povečana jetra z drobnimi do 0,5 cm velikimi infiltrati predvsem ob portalnih vejah levo in desno, posamezni so se medsebojno zlivali in desno dosegli velikost 5×7 cm. Vranica je bila zmerno zvečana (16×7 cm). Žolčnik, žolčni vodi in trebušna slinavka so bili normalni. Ledvici sta bili normalne velikosti, v votlem sistemu ni bilo vidnih nenormalnosti, prostata zmerno povečana. Ugotovili so nenavadno zadebeljeno steno rektuma in opravili biopsijo sluznice. Z barvanjem (Kongo-rdeče) ni bilo vidnih amiloidnih niti, tako je bila amiloidoza izključena. Opisali pa so spremembe, podobne fokalnim erozijam z znaki regeneracije sluznice in psevdomembranoznim izgledom, razrast številnih limfatičnih celic (podobno kot pri infarktu ali ishemiji sluznice). Sluznica je bila mestoma hiperplastična brez diagnostičnih sprememb (sl. 1). Citološki pregled kostnega mozga je potrdil popolno remisijo plazmocitoma z znaki motene proliferacije, predvsem granulocitne vrste. Na rentgenogramu skeleta so bili vidni difuzna demineralizacija skeleta s številnimi osteolitičnimi spremembami in patološki zlomi teles vretenc.

Nevrološki pregled je potrdil znake simetrične senzibilne in motorične polinevropatije spodnjih udov.

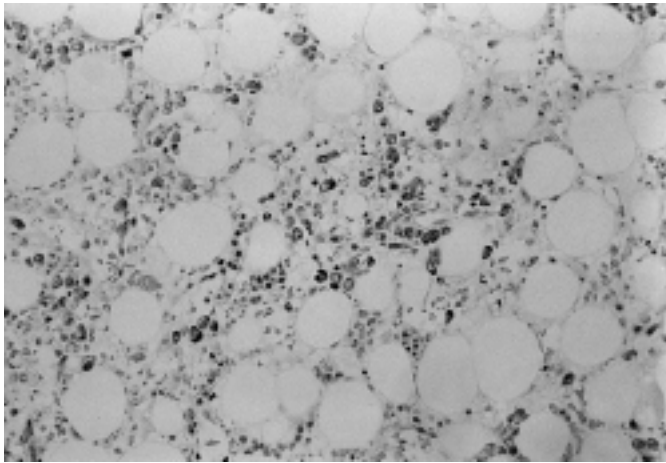
Izsledka koncentracije ščitničnih hormonov in scintigrama ščitnice sta ustrezala latentni hipotirozi z golšo in avtonomnim tkivom.

V dvanajstih dneh na Kliničnem oddelku za hematologijo se je klinično stanje bolnika slabšalo. V laboratorijskih izvidih se je poslabšala

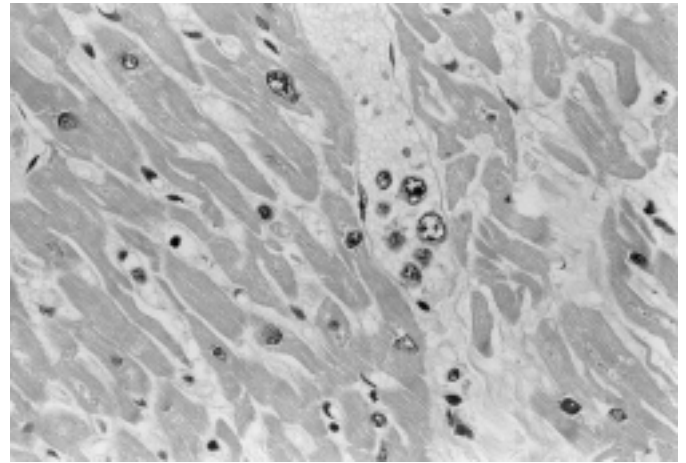


Sl. 1. Rektalna sluznica (Kreiberg).

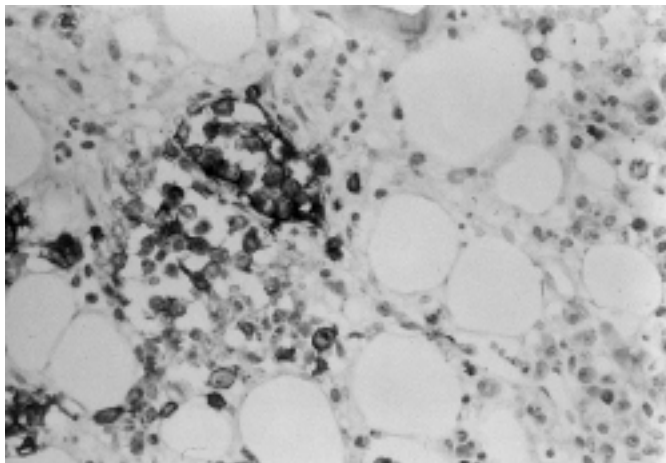
Fig. 1. Mucous membrane of rectum (Kreiberg).



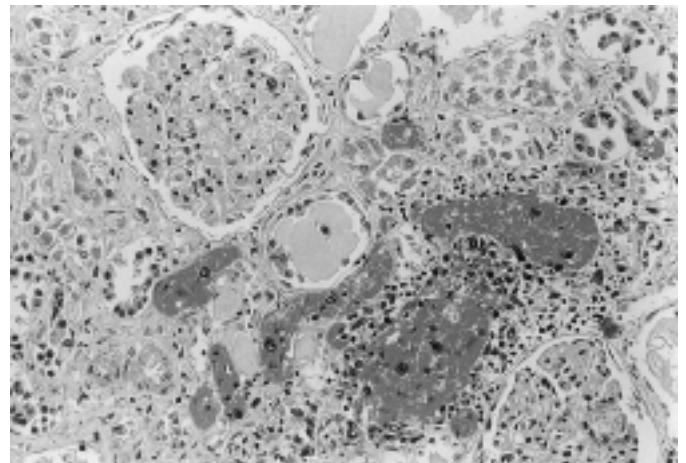
Sl. 2. Kostni mozeg (HE).
Fig. 2. Bone marrow (HE).



Sl. 4. Srčna mišica.
Fig. 4. Heart muscle.



Sl. 3. Kostni mozeg (L26).
Fig. 3. Bone marrow (L26).



Sl. 5. Ledvice.
Fig. 5. Kidney.

pancitopenija, ledvična in jetrna funkcija, pojavila se je še večja disproteinemija. Prejemal je parenteralno hidracijo in prehrano, transfuzije krvnih pripravkov, dodatke humanih albuminov, metilprednizolon, bifosfonat in blokator protonске črpalke. Zaradi šokovnega stanja je dobival še dopamin.

Dan pred smrtjo smo opravili biopsijo kostnega mozga. S histološko preiskavo so ugotovili spremembe, značilne za visoko maligni B celični limfom, ki je bil zaradi intrasinusoidne rašče opredeljen kot angiotropni velikocelični limfom (sl. 2, 3).

Histološki pregled tkiva po smrti je potrdil značilne infiltrate angiotropnega velikoceličnega limfoma v kostnem mozgu, srčni mišici (sl. 4), pljučih, jetrih, ledvicah (sl. 5), ščitnici, simpatičnih ganglijah, nadledvičnicah, hipofizi, vranici in trebušnih bezgavkah.

Razpravljanje

Pri bolniku smo ob remisiji diseminiranega plazmocitoma ugotovili pojav novih težav z znaki prizadetosti več organov. Opravili smo številne preiskave, ki so pokazale spremembe na prizadetih organih, tako laboratorijsko kot morfološko, vendar izsledki niso bili značilni. Izključili smo amiloidozo. V rektalni sluznici opisani limfatični infiltrat je bil sumljiv za limfom, dokončno pa je bila diagnoza postavljena s histološkim pregledom kostnega mozga, potrjena še s histološkimi preiskavami drugih organov.

Angiotropni velikocelični limfom B-celic je redka bolezen (7, 8). Prvič so jo opisali in objavili leta 1959 z imenom: angioendotheliomatosis proliferans systemisata zaradi histološkega opisa neobičajne kožne novotvorbe malih žil. Različna poimenovanja verjetno iste bolezni so onemogočila dejansko spremljanje bolezni in natančnejši opis klinične slike (10, 11, 16). Od leta 1986 jo imenujemo angiotropni velikocelični limfom. Razrašča se difuzno po telesu in povzroča zapore malih žil z malignimi mononuklearnimi celicami, običajno brez sočasno ugotovljenega tumorja zunaj ožilja. Pestra klinična slika ter sočasna prizadetost več organov predstavlja velik diagnostični problem. Najpogosteje je prizadeto osrednje živčevje (42%) (6, 17), koža z izpuščaji in edemom podkožja (23%), pojavijo se splošni znaki (zvečana telesna temperatura, znojenje, izguba telesne teže) brez sočasno povečanih perifernih bezgavk ali vranice (18%) (20), znaki hipopituitarizma, bolečine v trebuhu, tumor v nadledvičnih žlezah (15), hemoptize in/ali vozlički v pljučih (14, 19), tumor v nosni votlini, ledvična okvara (23, 25), zapore različnih žil (16). Bolezen je pogostejša pri ženskah, srednja starost obolelih je 56 let. Povprečno preživetje je 5 mesecev.

Rezultati laboratorijskih preiskav niso značilni. Lahko je pospešena hitrost sedimentacije eritrocitov, blaga anemija, patološki urinski sediment in blaga proteinurija ter eritrocituri-

ja, povečana aktivnost encimov (alkalne fosfataze, laktatne dehidrogenaze in aspartat transaminaze) in prisotnost revmatoidnega faktorja ter protitjednih protiteles (ANA).

Na rentgenski sliki pljuč je lahko obojestransko retikulonodularna infiltracija ali difuzna intersticijska fibroza.

Diagnozo postavimo običajno po smrti (48%), redkeje s histološkim pregledom kože in podkožja (38%), biopsijo možganov ali v tkivih organov, odstranjenih z operacijo. V redkih primerih so bile patološke celice v periferni krvi ter likvorju. Izvor malignih celic več let ni bil pojasnjen. Histogenetično bi lahko izhajale iz endotelijskih celic s pretežno intravaskularno rastjo ali limfocitov. Z dodatnimi imunohistokemičnimi preiskavami in s prerazporeditvijo genov za imunoglobulin so potrdili, da izvirajo maligne celice iz limfocitov B. Mehanizem migracije limfocitov in zbiranje znotraj malih žil je delno pojasnjeno z okvaro normalnega mehanizma povezave med normalnimi limfociti in endotelijskimi celicami.

Zaradi običajno pozno postavljene diagnoze, visoke malignosti tumorja in redkosti bolezni je tudi ocena preživetja in uspešnosti zdravljenja le približna. Srednje preživetje je okrog 5 mesecev, oblika krivulje preživetja je podobna kot tista pri bolnikih z nezdravljenim visokomalignim Nehodgkinovim limfomom. Številne kombinacije citostatikov in obsevanje z ionizirajočimi žarki je bilo že preizkušano, vendar večinoma neuspešno.

Zaključki

Pri pojavu novih težav z znaki prizadetosti več različnih organov ob remisiji diseminiranega plazmocitoma pomislimo najprej na amiloidozo, posebno prizadetost več nehematopoietskih organov pa je značilna tudi za angiotropni velikocelični limfom, ki je izjemno redek. Zaradi pestre in neznačilne klinične simptomatike, najpogostejše s strani osrednjega živčevja, endokrinih organov, ledvic in jeter, ter za limfoproliferativno bolezen nenavadne rasti v ožilju, postavimo diagnozo angiotropni velikocelični limfom najpogostejše šele po smrti.

Zahvala

Za tehnično pomoč Sari, za moralno pa vsem, ki me spodbujajo.

Literatura

- Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopisna delavska univerza, Univerzum, 1983: 309–29, 331–47.
- Kocjančič A, Mrevlje F. Interna medicina. Bolezni krvi in krvotvornih organov (XII): 1094–101. Imunsko odvisne bolezni (X). Ljubljana: DZS d. d., 1998: 957–61.
- Mufti JG, Flandrin G, Schaeffer HE, Sandberg AA, Kanfer JE. An atlas of malignant haematology. The Livery house. London: Martin Dunitz Ltd., 1996.

- Armitage OJ, Cavalli F, Longo DL. Text atlas of lymphomas. The Livery house. London: Martin Dunitz Ltd., 1999.
- Freedman AS, Nadler LM. Harrison's principles of internal medicine. London: 14th ed. McGraw-Hill, 1998: 695–712, 712–8, 1856–60.
- Domizio P, Hall PA, Cotter F et al. Angiotropic large cell lymphoma (ALCL). Morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol Oncol* 1989; 7: 195–206.
- Stroup MR, Sheibani K, Moncada A, Purdy J, Battifora H. Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma, clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentation. *Cancer* 1990; 66: 1781–8.
- Kamesaki H, Yasunari M, Ohno Y. Angiocentric lymphoma with histologic features of neoplastic angioendotheliomatosis presenting with predominant respiratory and hematologic manifestations. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 768–72.
- Williams REA, Seywright MM, Lever R, Lucie NP. Angiotropic B-cell lymphoma (malignant endotheliomatosis). Failure of systemic chemotherapy. *Br J Dermatol* 1990; 123: 807–10.
- Wick RM, Mills SE, Scheithauer BW, Cooper PH, Davitz MA, Parkinson K. Reassessment of malignant »Angioendotheliomatosis«. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 112–23.
- Sheibani K, Battifora H, Winberg CD et al. Further evidence that malignant endotheliomatosis is an angiotropic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1986; 314: 943–8.
- Drobacheff C, Blanc D, Zultak M et al. Malignant angioendotheliomatosis. Reclassification as an angiotropic lymphoma. *Internat J Dermatol* 1989; 28: 454–6.
- Fredericks RK, Walker FO, Elster A. Angiotropic intravascular large-cell lymphoma (malignant endotheliomatosis). Report of a case and review of the literature. *Surg Neurol* 1991; 35: 218–23.
- Yousem AS, Colby TV. Intravascular lymphomatosis presenting in the lung. *Cancer* 1990; 65: 349–53.
- Prayson RA, Segal GH, Stoler HM, Licata AA, Tubbs RR. Angiotropic large-cell lymphoma in a patient with adrenal insufficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 1039–41.
- Molina A, Lombard C, Donlon T, Bangs CD, Dorfman RF. Immunohistochemical and cytogenetic studies indicate that malignant angioendotheliomatosis is a primary intravascular (angiotropic) lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 474–9.
- Vital C, Heraud A, Vital A, Coquet M, Julien M, Maupetit J. Acute mononeuropathy with angiotropic lymphoma. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 105–7.
- Davey DD, Munn R, Smith LW, Cibull ML. Angiotropic lymphoma. Presentation in uterine vessels with cytogenetic studies. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 879–81.
- Snyder LS, Harmon KR, Estensen RD. Intravascular lymphomatosis (malignant angioendotheliomatosis) presenting as pulmonary hypertension. *Chest* 1989; 96: 1199–200.
- Köbrich U, Falk S, Karhoff M, Middeke B, Anselstetter V, Stutte HJ. Primary large cell lymphoma of the splenic sinuses a variant of angiotropic B-cell lymphoma (neoplastic angioendotheliomatosis). *Hum Pathol* 1992; 23: 1184–7.
- Nakanuma Y, Kumabashiri I. Neoplastic angioendotheliomatosis with multifocal hemorrhagic necrosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1180–2.
- Homma K, Umezu H, Nemoto K, Ohnishi Y, Sekine A, Yoshioka K. Angiocentric immunoproliferative lesion of the stomach. *Virchow archiv. A Pathol Anat* 1991; 418: 267–70.
- Diagam V, Sablay LB, Knowles DM, Walter L. Angiotropic large cell lymphoma (intravascular malignant lymphomatosis) of the kidney. Presentation as minimal change disease. *Human Pathology* 1989; 20 (3).
- Laurino L, Melato M. Malignant angiotheliomatosis (angiotropic lymphoma) of the gallbladder. *Virchow archiv. A Pathol Anat* 1990; 417: 243–6.
- Axelsen RA, Laird PP, Horn M. Intravascular large cell lymphoma. Diagnosis on renal biopsy. *Pathology* 1991; 23: 241–3.