

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía y sin relación con enfermedad celíaca

Luis Vaquero ^{a,*}, María G. Alvarado ^a, Laura Arias ^a, Sara Calleja ^b, Mercedes Hernando ^c, Cristina Diez-Tascón ^c y Santiago Vivas ^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^b Sección de Inmunología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

Recibido el 26 de agosto de 2011; aceptado el 6 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Linfoma intestinal;
Enfermedad celíaca;
Enteropatía asociada
a linfoma de células T

Resumen La enteropatía asociada a linfoma de células T tipo II es un linfoma intestinal infrecuente.

Presentamos el caso un varón de 73 años con diarrea y pérdida de peso. La biopsia duodenal presentaba atrofia e infiltrado de linfocitos irregulares. La inmunohistoquímica detectó positividad para CD3, CD8, CD56 con reordenamiento monoclonal del TCR. El genotipificación de HLA-DQ era DQ5/DQ9. El test para EBVRNA fue negativo.

Antes del tratamiento específico quimioterápico ingresó por infección respiratoria, y falleció por causa independiente del linfoma.

El diagnóstico diferencial de los procesos linfoproliferativos CD56-positivo incluye EATL tipo II, linfoma intestinal primario de células T/NK y linfoma de células T hepatoesplénico.

El paciente presentaba CD8 y CD56+ marcadores que permiten descartar EALT tipo I. la genotipificación HLA-DQ no corresponde a enfermedad celíaca, y la biopsia presentaba proliferación de linfocitos con atipias. El linfoma intestinal primario de células T/NK se caracteriza principalmente por ausencia de CD8 y del reordenamiento monoclonal del TCR presentes en este caso.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Intestinal lymphoma;
Celiac disease;
Enteropathy
associated T-cell
lymphoma

Enteropathy-associated intestinal t-cell lymphoma without celiac disease

Abstract Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) is an uncommon intestinal lymphoma. We report the case of a 73-year-old man with diarrhea and weight loss. Duodenal biopsy showed atrophy and infiltration of irregular lymphocytes. Immunohistochemistry was positive for CD3, CD8, and CD56 with monoclonal TCR rearrangement. The HLA-DQ genotype was DQ5/DQ9. The Epstein-Barr virus RNA test was negative. Before specific chemotherapy could

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisvaqueroayala@gmail.com (L. Vaquero).

be administered, the patient was admitted to hospital for a respiratory infection and died from a cause unrelated to his lymphoma. The differential diagnosis of CD56-positive lymphoproliferative processes include type II EATL, primary T-cell/natural killer-cell intestinal lymphoma and hepatosplenic T-cell lymphoma. The patient had CD8 and CD56+ markers that allowed type I EATL to be excluded. The HLA-DQ genotype did not correspond to celiac disease and the biopsy showed proliferation of lymphocytes with atypia. The primary intestinal T-cell/natural killer-cell lymphoma was characterized mainly by the absence of CD8 and monoclonal reassignment of the TCR present in this case.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico diferencial de los procesos linfoproliferativos gastrointestinales que muestran expresión del antígeno CD56 incluye el linfoma de células T asociado a enteropatía tipo II (EATL), el linfoma intestinal primario de células T/natural killer (T/NK) (tipo nasal) y el linfoma de células T hepatoesplénico¹.

El EATL es un tipo de linfoma T poco frecuente, representa menos del 5% de los linfomas gastrointestinales y menos del 1% de los linfomas no hodgkinianos. Se caracteriza por ser muy agresivo, presentando una supervivencia a 2 años del 15-20%. Se subdivide en 2 tipos según la *World Health Organization* (WHO)². El tipo I es el más frecuente, se asocia a la enfermedad celíaca y se caracteriza por la ausencia de expresión de los antígenos CD8 y CD56. El tipo II supone el 10-20% de las EATL en los países orientales, pero en los países occidentales es mucho más raro y no se asocia a la enfermedad celíaca. A diferencia del tipo I, se caracteriza por su positividad para CD8 y CD56 y por presentar reordenamiento clonal del gen del receptor de células T (TCR)^{3,4}.

Presentamos el caso de un proceso linfoproliferativo de linfocitos T CD56 positivo que infiltra el intestino delgado y cursa con enteropatía.

Caso clínico

Paciente varón de 73 años con antecedentes de infarto agudo de miocardio y neumoconiosis grado III. El cuadro clínico comenzó de forma brusca con diarrea de más de 6 deposiciones/día, sin productos patológicos, acompañado de dolor abdominal y con pérdida de peso durante 2 meses antes de ser evaluado en nuestra unidad. Los anticuerpos antitransglutaminasa recombinante humana tipo IgA fueron negativos. La gastroscopia fue normal y la colonoscopia completa con toma de biopsias tampoco mostró hallazgos patológicos. La ecografía abdominal y el tránsito con bario fueron normales. Sin embargo, el estudio anatopatológico de las biopsias duodenales reveló signos compatibles de enfermedad celíaca, con atrofia vellositaria parcial (grado IIIa de la clasificación de Marsh) en la que destacaba un infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos irregulares. El análisis con inmunohistoquímica (IHQ) detectó positividad para CD3, CD8, CD56 y Ki67 (fig. 1). En la citometría de flujo,

aproximadamente un 97% de los linfocitos intraepiteliales (LIE) expresaban marcadores de linfocitos T (CD3+ CD16-56+), de los cuales el 83% expresaban un perfil CD4+ CD8- y un 16,31% coexpresaban CD4 y CD8. Por otra parte, un 2,47% de los LIE expresaban de manera simultánea CD3 y CD16-56 (linfocitos NKT). Mediante técnicas de biología molecular (PCR y análisis de fragmentos en secuenciador automático) se detectó un reordenamiento monoclonal del receptor de la célula T (TCR), tanto de las cadenas $\alpha\beta$ como $\gamma\delta$. La genotipificación HLA-DQ del paciente resultó DQ5/DQ9, distinto a los haplotipos que normalmente se relacionan con la enfermedad celíaca (DQ2/DQ8).

La prueba de hibridación in situ para EBV RNA (EBER) fue negativa. En la tomografía computarizada (TC) se observaron múltiples adenopatías mesentéricas y retroperitoneales en el origen de las arterias renales menores de 1 cm. Tanto el hígado como el bazo eran de tamaño normal y sin lesiones ocupantes de espacio.

Con estos datos, el diagnóstico realizado fue linfoma T asociado a EATL tipo II. De acuerdo con el servicio de hematología y mientras se esperaba el resultado del análisis de reordenamiento clonal de TCR se inició tratamiento con esteroides (prednisona, 60 mg/día). El paciente mejoró clínicamente con desaparición de la diarrea y ganancia ponderal durante las 4 semanas que estuvo a tratamiento con corticosteroides. Lamentablemente, cuando se iba a iniciar tratamiento específico quimioterápico el paciente precisó ingreso por complicación infecciosa de la neumoconiosis. La respuesta al tratamiento médico no fue adecuada y falleció por causa independiente del proceso linfoproliferativo, que no presentó signos de progresión sistémica.

Discusión

Tanto la EATL como el linfoma intestinal primario de células T/NK (tipo nasal) son linfomas de células T periféricas que afectan al tracto gastrointestinal y que se originan a partir de linfocitos T maduros^{5,6}. En la tabla 1 se resumen las principales características diferenciales de estos tumores. El linfoma intestinal primario de células T/NK (tipo nasal) es muy raro en países occidentales y se asocia con muy mal pronóstico (supervivencia a 5 años del 22%). El EBV es positivo dado que está implicado en su patogenia. Las células neoplásicas son similares a las de la EATL. Además expresan CD56 y CD3, sin embargo son negativas para CD8⁷. A

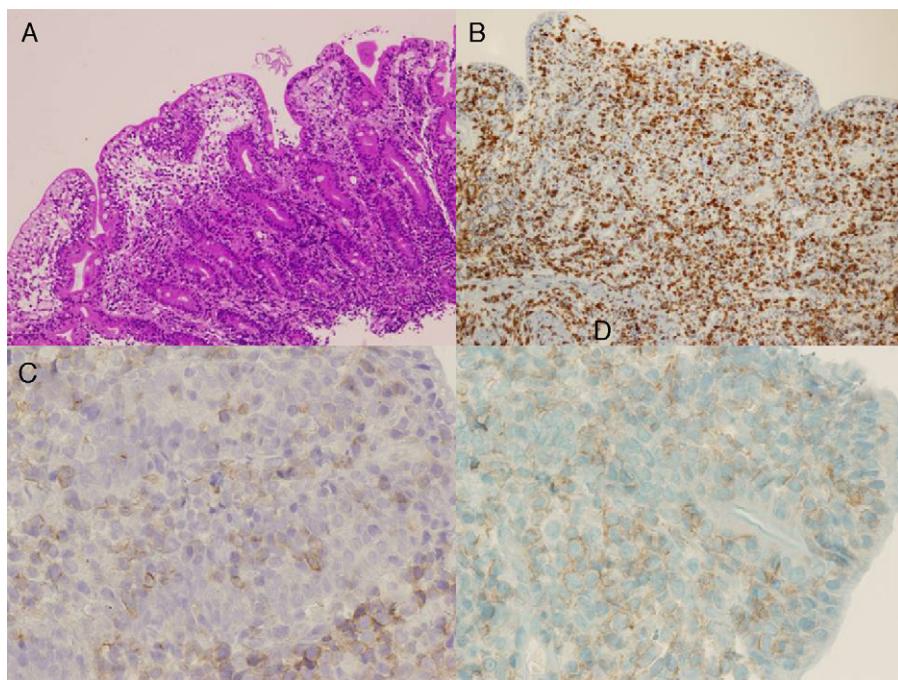


Figura 1 Anatomía patológica de la biopsia de la 3.^a porción duodenal. A) Atrofia vellositaria marcada con infiltrado linfocitario a nivel intraepitelial y en la lámina propia. B) Tinción para el marcador Ki-67 que presenta una intensa captación en los núcleos celulares, que indica una importante proliferación celular. C) y D) Inmunohistoquímica para el marcador de linfocitos CD56 y CD8, respectivamente, que muestran una marcada captación intracitoplasmática de la población linfocitaria intramucosa.

diferencia del EATL, la ausencia de reordenamiento monoclonal de TCR puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

La enteropatía asociada a linfoma de células T (EATL) es un raro tumor intestinal, localizado principalmente en el intestino delgado proximal, que se origina a partir de linfocitos T intraepiteliales y se acompaña de atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas de la mucosa del intestino delgado, aunque también puede observarse en estómago o colon. Es un proceso muy agresivo en el que inicialmente los pacientes manifiestan síntomas de malabsorción, originando en fases más avanzadas dolor abdominal, fiebre, obstrucción o perforación intestinal, síntomas similares a los que presentaba nuestro paciente al comienzo de su sintomatología. La WHO subdivide la EATL en 2 tipos. El más frecuente es

el tipo I, fuertemente asociado con la enfermedad celíaca, por lo tanto asociado al genotipo HLA-DQ2 o DQ8. Morfológicamente las células tumorales son pleomórficas, de tamaño medio o grande, positivas para CD3, CD7, CD103 y negativas para CD4, CD8, y CD56⁸. Estas células presentan reordenamiento clonal del TCR. El tipo II es menos frecuente, y no se asocia con la enfermedad celíaca, aunque al igual que nuestro caso, puede presentar atrofia vellositaria intestinal similar a la tipo I. Su comportamiento clínico suele ser más agresivo incluso que en el tipo I. Es importante la genotipificación HLA que suele ser diferente del HLA-DQ2 o DQ8 que siempre se presenta en el tipo I. Se caracteriza por presentar células monomórficas de pequeño a mediano tamaño. Las células tumorales son positivas para CD56, CD8 y CD3, y son

Tabla 1 Diagnóstico diferencial entre los 2 tipos de linfoma de células T asociado a enteropatía tipo II y el linfoma T tipo *natural killer*

	EATL I	EATL II	Linfoma de células T/NK (tipo nasal)	Paciente actual
Morfología celular	Variable	Células monomórficas de pequeño o mediano tamaño	Variable	Células de pequeño tamaño
CD8	-	+	-	+
CD56	-	+	+	+
EBV	-	-	+	-
Reordenamiento clonal de TCR	+	+	-	+
Genotipo HLA	DQ2/DQ8	Variable	Variable	DQ5/9

negativas para CD4³, siendo CD8 y CD56 los marcadores fundamentales para realizar el diagnóstico. También presentan reordenamiento clonal del gen del receptor de células T.

En nuestro caso, el paciente presentaba los clásicos síntomas de malabsorción con diarrea y pérdida de peso. Aunque histológica y clínicamente parecía compatible con una enfermedad celíaca, la presencia de un infiltrado inflamatorio de linfocitos irregulares orientaba hacia un posible origen linfoproliferativo. Tras realizar estudio IHQ se detectó proliferación de linfocitos que expresaban CD56 y CD8, descartando la EATL tipo I. Además, mediante técnicas de biología molecular se detectó un reordenamiento monoclonal del TCR, que junto con la obtención de resultado negativo para EBV RNA elimina la posibilidad del linfoma intestinal de células T/NK (tipo nasal). En nuestro caso se realizó un análisis de los LIE mediante citometría de flujo. Esta técnica es complementaria a la IHQ y define la población intraepitelial, que en este caso también expresaba CD56 y CD8, aunque en un porcentaje pequeño a diferencia de la IHQ. Esto puede ser debido a que estos linfocitos no expresan los receptores CD56 y CD8 de superficie pero sí los intracitoplasmáticos que es lo que detecta la IHQ. También puede ser debido a que la IHQ también detecta linfocitos que penetran por debajo de la lámina propia que no son analizados en la citometría.

Cabe destacar en nuestro paciente que no se observaron lesiones en la endoscopia ni masas en los estudios de imagen indicativas de linfoma, salvo las adenopatías aumentadas de tamaño. De aquí la importancia de la toma de biopsias duodenales en los casos de diarrea crónica, que en nuestro caso llevaron al diagnóstico. La atrofia vellositaria duodenal orientó en un principio hacia enfermedad celíaca, pero la ausencia de marcadores genéticos y la serología negativa nos hacían descartar una relación con el gluten. En este sentido, los procesos linfoproliferativos forman parte del diagnóstico diferencial de la atrofia vellositaria intestinal en ausencia de enfermedad celíaca⁹.

Además del análisis de las biopsias duodenales es necesaria una serología celíaca y la genotipificación HLA-DQ, para poder descartar un linfoma T asociado a enfermedad celíaca, como en nuestro caso. Otras exploraciones complementarias para estudiar la extensión intestinal del tumor son la cápsula endoscópica o la enteroscopia. Estas permiten observar una mucosa intestinal friable con ulceraciones y atrófica, aunque en otras ocasiones se presenta como una masa. Con la cápsula endoscópica es posible la visualización de este tipo de lesiones que posteriormente se pueden biopsiar mediante enteroscopia. Las pruebas de imagen como la TC toracoabdominal, la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodesoxiglucosa permiten evaluar la presencia de tumor extraintestinal.

Shet et al.¹⁰ analizan recientemente 170 pacientes con linfomas que afectan al tracto gastrointestinal. De ellos, solamente 4 tenían EATL, y solo uno se correspondía con EATL tipo II. Histológicamente este tumor presentaba un infiltrado de células monomórficas de pequeño tamaño positivas para CD3, CD8, CD56 y negativa para CD4. Los otros 3 casos se correspondían a EATL tipo I asociada a la enfermedad celíaca. Otro estudio con una serie mundial de pacientes con linfoma determinó que solamente el 5% correspondían a EATL¹¹. Estos estudios demuestran lo poco frecuentes que

son estos tumores dentro de los linfomas gastrointestinales.

Deguchi et al.¹² publicaron el caso de un paciente con proliferación atípica en el intestino delgado de linfocitos T similares a células *natural killer* (NK). El paciente fue diagnosticado después de la realización de laparoscopia de urgencia por peritonitis por perforación intestinal. Las células afectadas eran CD3+, CD8+, CD56+, CD30. Presentaba reorganización clonal del TCR. El test de hibridación in situ para EBV RNA (EBER) fue negativo. El paciente a los 5 meses precisó otra laparotomía de urgencia por nueva perforación demostrando que el linfoma había invadido gran parte del tracto gastrointestinal, falleciendo en corto espacio de tiempo. Este autor propone como posible origen de linfomas de células T similares a NK la persistencia de lesiones inflamatorias en el intestino que provocan proliferación de linfocitos T evadiendo los mecanismos de apoptosis.

A pesar de los avances terapéuticos, la supervivencia en la EATL tipo II presenta peor pronóstico que en la EATL tipo I, y no supera los pocos meses. La terapia clásica se basaba en la aplicación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)¹³. Un nuevo régimen de tratamiento descrito por Bishton et al. se basaba en la administración de 2 ciclos de ifosfamida, etopósido y epirubicina seguido de 2 ciclos de metotrexato con ácido fólico. Posteriormente los pacientes recibían carmustina, etopósido, citarabina y melfalan (BEAM) y trasplante autólogo de médula ósea. Los resultados de ambas terapias son bastante insatisfactorios.

Recientemente se está evaluando el papel del trasplante alogénico. Otro posible nuevo tratamiento es el alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD52 que se encuentra en linfocitos T maduros¹⁴⁻¹⁶. Un estudio que evalúa el tratamiento combinado de CHOP con alemtuzumab en 24 pacientes con linfomas de células T periféricas obtuvo resultados prometedores. Por lo tanto, antes del tratamiento es recomendable evaluar la expresión en la superficie del linfocito del CD52. En nuestro caso solamente se realizó tratamiento inicial empírico con corticoides a la espera de iniciar tratamiento con alemtuzumab una vez fenotipificado el linfoma, aunque no se pudo aplicar por la evolución fatal del paciente.

En resumen, el caso que presentamos se refiere a un paciente diagnosticado de EATL tipo II, tras descartar EATL tipo I (por genotipo no asociado a enfermedad celíaca, análisis IHQ) y el linfoma T/NK tipo nasal (por monoclonalidad TCR y EBV). El empleo de las técnicas de IHQ y de biología molecular permite llegar al diagnóstico definitivo en este tipo de tumores poco frecuentes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McElroy MK, Read WL, Harmon GS, Weidner N. A unique case of an indolent CD56-positive T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract: a lesion potentially misdiagnosed as natural killer/T-cell lymphoma. Ann Diagn Pathol. 2011;15:370.

2. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol.* 2000;18:795–803.
3. Akiyama T, Okino T, Konishi H, Wani Y, Notohara K, Tsukayama C, et al. CD8+, CD56+ (natural killer-like) T-cell lymphoma involving the small intestine with no evidence of enteropathy: clinicopathology and molecular study of five Japanese patients. *Pathol Int.* 2008;58:626–34.
4. Chuang SS, Liao YL, Liu H, Lin SH, Hsieh PP, Huang WT, et al. The phenotype of intraepithelial lymphocytes in Taiwanese enteropathy-associated T-cell lymphoma is distinct from that of the West. *Histopathology.* 2008;53:234–6.
5. Tack GJ, Verbeek WH, van de Water JM, von Blomberg BM, Bhola SL, Ylstra B, et al. Phenotypic and genomic analysis of an exceptional case of enteropathy associated T-cell lymphoma. *Leuk Res.* 2010;34:e183–9.
6. Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, Mueller-Hermelink HK. Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:701–6.
7. Lavergne A, Brocheriou I, Delfau MH, Copie-Bergman C, Houdart R, Gaulard PH. Primary intestinal gamma-delta T-cell lymphoma with evidence of Epstein-Barr virus. *Histopathology.* 1998;32:271–6.
8. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut.* 2007;56:1373–8.
9. Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731–43.
10. Shet T, Karpati A, Bal M, Gupta S, Gujral S, Nair R. Primary intestinal T cell lymphomas in Indian patients-in search of enteropathic T cell lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53:455–9.
11. Delabie J, Holte H, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Savage KJ, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011;118:148–55.
12. Deguchi Y, Yoshimatsu K, Endo S. Natural killer-like T cell lymphoma of the small intestine: report of a case. *Surg Today.* 2006;36:474–7.
13. van de Water JM, Cillessen SA, Visser OJ, Verbeek WH, Meijer CJ, Mulder CJ. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:43–56.
14. Dearden CE, Matutes E. Alemtuzumab in T-cell lymphoproliferative disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:795–810.
15. Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. *Med Oncol.* 2006;23:17–22.
16. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suarez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2006;354:2514–5.