

LINFOMA DE CÉLULA T ASOCIADO A ENTEROPATÍA: DE INDOLENTE A AGRESIVO.

*Enteropathy-associated T-cell lymphoma:
from indolent to aggressive.*

Moreno Barrueco M, Bailón Gaona MC, Gijón Vilanova R, Berdugo Hurtado F, García Robles A

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

El linfoma de célula T asociado a enteropatía (EATL) es una neoplasia infrecuente que supone <5% los linfomas periféricos de células T. El EATL deriva de la transformación maligna de los linfocitos intraepiteliales intestinales y se trata de la complicación neoplásica más común de la enfermedad celíaca. Es infrecuente en pacientes diagnosticados a una edad temprana aunque en una celiaquía de larga data puede suponer el debut de la misma. Su diagnóstico comprende técnicas de imagen, biopsias e inmunohistoquímica, siendo la principal herramienta, una alta sospecha diagnóstica. Su pronóstico es malo y no existe actualmente consenso sobre cuál es la mejor actitud terapéutica.

Palabras clave: linfoma T, enfermedad celíaca, indolente.

Abstract

Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) is a rare neoplasm that accounts for <5% of peripheral T-cell

lymphomas. EATL is derived from malignant transformation of intestinal intraepithelial lymphocytes and is the most common neoplastic complication of celiac disease. It is rare in patients diagnosed at a young age, although in long-standing celiac disease it may be the debut of the disease. Its diagnosis involves imaging techniques, biopsies and immunohistochemistry, the main tool needed being a high diagnostic suspicion. The prognosis is poor and there is currently no consensus on the best therapeutic approach.

Keywords: T-lymphoma, celiac disease, indolent.

Introducción

El tracto gastrointestinal es un lugar común para el asiento de los linfomas extraganglionares. Los linfomas gastrointestinales primarios son predominantemente tipo B, y las neoplasias de célula tipo T son raras y representan del 13 al 15% de los linfomas gastrointestinales. El linfoma de célula

CASO CLÍNICO

T asociado a enteropatía (EATL) es una neoplasia infrecuente, supone <5% de los linfomas periféricos de células T y constituye una complicación frecuente de la enfermedad celíaca¹⁻³.

Caso clínico

Varón de 59 años con antecedentes de hallazgo incidental en 2016 de adenopatías mesentéricas mediante TC abdominal en contexto de estudio de epigastralgia y cuadro constitucional, posteriormente estudiadas por hematología mediante PET-TC (Figura 1), que describe la presencia de adenopatías retroperitoneales y mesentéricas no captantes, sin poder descartar la posibilidad de afectación neoplásica linfoide madura indolente; por lo que se realiza biopsia escisional de una de las adenopatías en la que los anatomopatólogos describen una hiperplasia linfoide leve, sin signos de malignidad. Posteriormente, es diagnosticado de enfermedad celíaca en abril de 2022 por estudio de hipertransaminasemia con anticuerpos transglutaminasa positivo y HLA DQ2 +. Se realiza una endoscopia digestiva alta (EDA) y biopsias duodenales a fin de confirmación diagnóstica, describiendo un aplanamiento vellositario parcial (lesiones tipo 3a de Marsh) y linfocitosis intraepitelial (más de 6 linfocitos CD3 + por cada 20); con buena respuesta a la dieta sin gluten. En mayo de 2022 ingresa en neurología por debut de Miastenia Gravis seronegativa con inicio de tratamiento en diciembre de 2022 con Azatioprina 1mg/kg por persistencia de diplopía.

Ingresa en nuestro servicio en junio de 2023 por fiebre vespertina, diarrea acuosa y pérdida de más de 15 kg en los últimos 3 meses. Tras comprobar buena adherencia a dieta sin gluten, se realiza nueva EDA con toma de biopsias que describen una atrofia vellositaria intensa linfocitosis intraepitelial CD3+ que en numerosos puntos es superior a 100 linfocitos por 100 enterocitos y en promedio supera largamente los 50 linfocitos por 100 enterocitos, así como la presencia de una intensa plasmocitosis superficial junto a hipertrofia de criptas. Inmunofenotípicamente, pérdida de CD8- y reordenamiento clonal para el gen TCR gamma, en probable relación a una enfermedad celíaca refractaria tipo II.

Se completa en estudio con la realización de cápsula endoscópica con hallazgo de múltiples zonas a nivel de yeyuno, ulceradas y con engrosamiento circundante (Figura 2). Dada la tórpida evolución clínica, con persistencia de diarrea, fiebre y datos francos de desnutrición, así como los hallazgos previamente descritos en pruebas de imagen, se plantea la repetición de un PET-TC para reevaluación de adenopatías previamente estudiadas, con hallazgo en este último, de

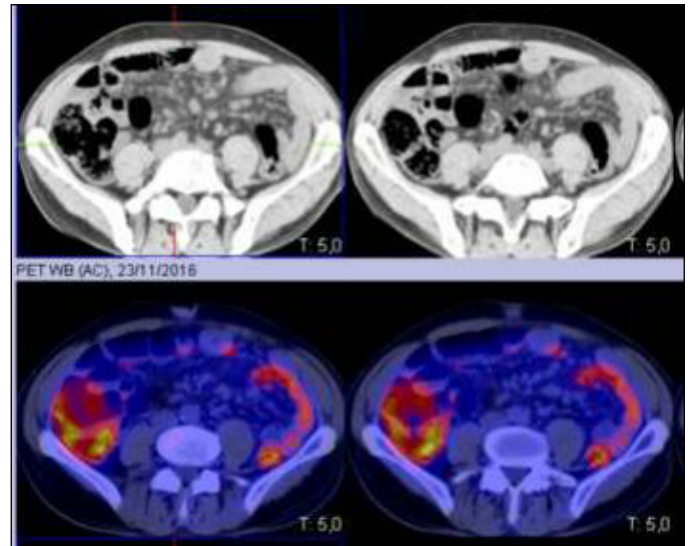


Figura 1. PET-TC realizado en 2016 donde se describe la presencia de adenopatías retroperitoneales y mesentéricas no captantes, sin poder descartar la posibilidad de afectación neoplásica linfoide madura indolente.

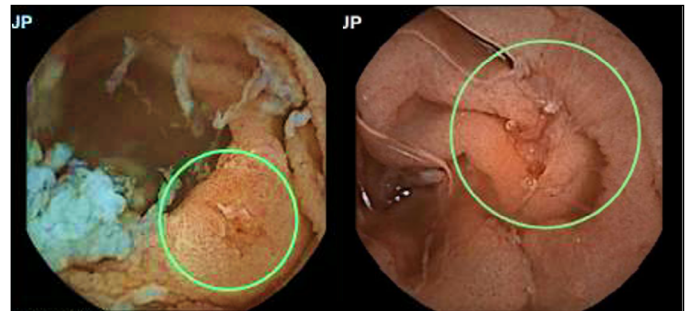


Figura 2. Imágenes de capsula endoscópica con hallazgo de múltiples zonas a nivel de yeyuno, ulceradas y con engrosamiento circundante.

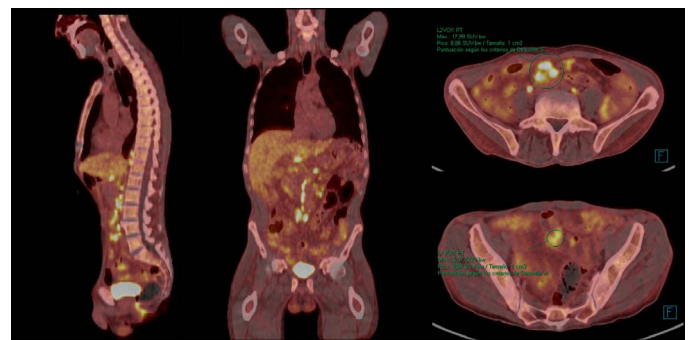


Figura 3. PET-TC para reevaluación de adenopatías previamente estudiadas con hallazgo de adenopatías hipermetabólicas supra e infra diafragmáticas sugestivas de proceso neoplásico.

adenopatías hipermetabólicas supra e infra diafragmáticas sugestivas de proceso neoplásico (Figura 3).

El paciente sufre un deterioro clínico y analítico brusco en las siguientes 48 horas con datos de fallo hepático y posible hemofagocitosis asociada por lo que se plantea de forma conjunta al servicio de hematología la posibilidad de infiltración medular del proceso neoplásico por lo que se

realiza una biopsia de médula ósea con resultado de infiltración por proceso linfoproliferativo T de células grandes CD30+, junto con macrófagos con signos de hemofagocitosis. Se inicia de forma urgente tratamiento empírico con quimioterapia (mini-CHOP) sin éxito, falleciendo el paciente los días siguientes por un fallo hepático agudo.

Discusión

El linfoma de célula T asociado a enteropatía (EATL) se origina de la transformación maligna de los linfocitos intraepiteliales intestinales y es la complicación neoplásica más común de la enfermedad celíaca¹. Predomina ligeramente en varones (54%), principalmente mayores de 50 años. Es poco común en pacientes diagnosticados tempranamente o con enfermedad celíaca de larga data, pudiendo incluso presentarse como la forma inicial de la enfermedad². Otros factores asociados a su aparición son la infección viral y la presencia del haplotipo HLA-DQ2³. Aunque hay casos esporádicos, la enfermedad celíaca refractaria (ECR) tipo II se asocia fuertemente como un proceso preneoplásico².

El 90% de los casos de EATL se localizan en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno, donde suelen encontrarse múltiples úlceras⁴. Pueden diseminarse más allá del tracto gastrointestinal, siendo las localizaciones más relevantes los ganglios linfáticos abdominales (35%), la médula ósea (3-18%), los ganglios linfáticos pulmonares y mediastínicos (5-16%)³.

Clínicamente, puede presentar síntomas similares a la ECR, como diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso e hipoalbuminemia. Por ello, las imágenes con tomografía computarizada (TC), PET-TC y cápsula endoscópica son útiles para identificar la progresión de la ECR a EATL⁴. También puede manifestarse con vómitos debido a obstrucción intestinal, hemorragia intestinal y perforación intestinal en hasta el 50% de los pacientes. El síndrome hemofagocítico se reporta en el 16 al 40% de los casos¹.

La información sobre los mecanismos patogénicos es limitada debido a su rareza, aunque se ha sugerido que un microambiente inflamatorio, especialmente mediado por la vía JAK-STAT, podría tener un alto impacto en su linfomagénesis⁵.

El diagnóstico precoz requiere un alto grado de sospecha y un examen minucioso de las biopsias intestinales. Morfológicamente, se caracteriza por una citología pleomórfica, por lo que la inmunohistoquímica es crucial para el diagnóstico. Las células neoplásicas suelen ser CD3 + CD7 +, células CD103 +, TCRβ +/-, CD4-, CD8- y CD5-, con expresión

principal de CD30 y negatividad para CD56¹. Se ha demostrado una susceptibilidad genética en pacientes que presentan homocigosidad HLA-DQ2.5, observándose en hasta el 53,3% de los pacientes con EATL².

El pronóstico es sombrío, con tasas de supervivencia de alrededor de 1 y 5 años. No existe un tratamiento estandarizado para este linfoma agresivo. La cirugía y la quimioterapia (régimen CHOP) se consideran opciones de tratamiento, pero la EATL tiende a ser refractaria a estas terapias, con una supervivencia media general de 6 meses a pesar de su aplicación⁶.

Bibliografía

1. Ferreri AJ, Zinzani PL, Govi S, Pileri SA. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Jul;79(1):84-90. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.06.006. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20655757.
2. Ritter J, Zimmermann K, Jöhrens K, Mende S, Seegebarth A, Siegmund B, Hennig S, Todorova K, Rosenwald A, Daum S, Hummel M, Schumann M. T-cell repertoires in refractory coeliac disease. *Gut*. 2018 Apr;67(4):644-653. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311816. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28188172; PMCID: PMC5868243.
3. Delabie J, Holte H, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Savage KJ, Connors JM, Rimsza L, Harris NL, Müller-Hermelink K, Rüdiger T, Coiffier B, Gascoyne RD, Berger F, Tobinai K, Au WY, Liang R, Montserrat E, Hochberg EP, Pileri S, Federico M, Nathwani B, Armitage JO, Weisenburger DD. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011 Jul 7;118(1):148-55. doi: 10.1182/blood-2011-02-335216. Epub 2011 May 12. PMID: 21566094.
4. Di Sabatino A, Biagi F, Gobbi PG, Corazza GR. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012 Mar 15;119(11):2458-68. doi: 10.1182/blood-2011-10-385559. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22271451.
5. Abdullah SAA, Goa P, Vandenberghe E, Flavin R. Update on the Pathogenesis of Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 9;13(16):2629. doi: 10.3390/diagnostics13162629. PMID: 37627888; PMCID: PMC10453492.
6. Hujoel IA, Hujoel MLA. The Rising Incidence and Poor Outcomes of Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Am J Gastroenterol*. 2024 Feb 16. doi: 10.14309/ajg.0000000000002666. Epub ahead of print. PMID: 38235779.