

REPORTE DE CASOS

Enfermedad Celiaca y Obstrucción Intestinal por Linfoma de Células T

Augusto Vera*, Oscar Frisancho*, Alejandro Yábar** y Wilmer Carrasco**.

RESUMEN

Paciente varón de 55 años, raza blanca (ascendencia española), natural y procedente de Ayacucho, que ingresó por una enfermedad de seis meses de evolución, caracterizada por dolor abdominal tipo cólico y baja ponderal de 10 Kg. Había estado hospitalizado seis meses antes y dado de alta con el diagnóstico de síndrome de intestino irritable. Entre sus antecedentes refería intolerancia a la lactosa y artritis reumatoidea. Los exámenes mostraron: Hb:12 g/dl, leucocitos: 5260 cel/mm, abastones: 11 %, albúmina: 2,7 mg/ml y VSG: 33mm/h. El resto de exámenes -incluyendo los marcadores tumorales- fueron normales. El tránsito gastrointestinal mostraba las asas delgadas con fragmentación del bario y dilatación focal moderada de un asa yeyunal distal. La tomografía de tórax, abdomen y pelvis sin alteraciones; Rx tórax normal. La colonoscopia fue normal; el íleon tenía pocos pliegues y pequeñas nodulaciones, las biopsias indicaron "ileitis inespecífica". La endoscopia mostró gastritis y una cicatriz de úlcera duodenal; la mucosa duodenal mostraba áreas con aspecto de mosaico rosado-blanquecino. La biopsia duodenal evidenció acortamiento de vellosidades, infiltrado inflamatorio crónico e incremento de linfocitos intraepiteliales, hallazgos compatibles con los criterios de celiaquía Marsh-tipo 3. Los anticuerpos IgA antiendomiso y antitransglutaminasa tisular estaban incrementados. Durante su hospitalización aumentó el dolor y aparecieron signos de obstrucción. En la laparotomía se encontraron una tumoración yeyunal estenosante y una perforación adyacente. El espécimen mostró un linfoma intestinal de células T. Se ha demostrado que existen más celíacos subclínicos que celíacos con esprue clásico; el conocimiento de esta situación nos debe llevar a tenerla presente por sus complicaciones o asociaciones, una de las cuales es el linfoma primario intestinal.

PALABRAS CLAVES: enfermedad celiaca, obstrucción intestinal, linfoma intestinal de células T

Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-3: 278-281

SUMMARY

A male patient, 55 years old, born in Ayacucho, with Spanish ancestors, was hospitalized through emergency referring abdominal pain, and 10 kilograms weight loss. Six months before he was diagnosed as having irritable bowel syndrome. His previous diseases were rheumatoid arthritis and intolerance to lactose. Laboratory results were: Hb 12 gr/dL, white cells 5200 per mm³, albumin 2.7 gr/dL, erythrocyte sedimentation rate 32 mm/hr., and tumor markers were negative. Radiographic study of the small bowel showed barium fragmentation, and a focal dilation in distal jejunum. Chest X-ray and CT scan of thorax, abdomen and pelvis were normal. Colonoscopy was normal for colonic mucosa, but in ileum it showed an irregular mucosa, little nodules and fewer folds than usual. Biopsy from ileum demonstrated unspecific inflammation. Upper endoscopy showed gastritis, a duodenum scar ulcer and an irregular mosaic pattern pink and white. Duodenum biopsy demonstrated short villi, chronic inflammation and an increase in the number of intraepithelial lymphocytes, all these was consistent with celiac disease Marsh 3. Antibodies anti-endomysium and anti-transglutaminase were positive. After some days he developed signs of bowel obstruction and was operated.

* Departamento del Aparato Digestivo, Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins", EsSALUD, Lima, Perú.

** Servicio de Anatomía Patológica, HNERM, EsSALUD.

A tumor was found in jejunum with a bowel perforation. Pathological study showed a small bowel T-cell lymphoma. Fortunately this patient did well, and was sent home to continue treatment on ambulatory basis. Celiac disease is more common than what is thought, and it has been demonstrated that there are more persons with subclinical celiac disease, than those with the typical clinical pattern. It is necessary to be aware of this disease to improve diagnosis in order to avoid late complications as small bowel lymphoma.

KEY WORDS: celiac disease, bowel obstruction, enteropathy-associated T-cell lymphoma

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso clínico de un paciente adulto que ingresó a nuestro servicio con una obstrucción intestinal producida por un linfoma intestinal de células T. Los días previos a la cirugía se detectó que también sufría de una enfermedad celiaca.

La enfermedad celiaca es una entidad -aparentemente- rara en nuestro medio. El presente caso nos ilustra a tenerla presente por sus complicaciones asociadas, una de las cuales es el linfoma primario intestinal de células T.

La obstrucción intestinal es frecuente y generalmente su tratamiento es quirúrgico. Existen tres tipos tomando como referencia anatómica a la pared intestinal: *intraluminal*, *intramural* y *extrínseca*¹.

El tipo extrínseco es el más frecuente y se debe a bridas o adherencias posquirúrgicas (65-70%); en cambio la producida por el linfoma intestinal primario de células T es infrecuente².

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de un paciente de 55 años, raza blanca (sus abuelos eran de ascendencia española), natural y procedente de ayacucho, ingeniero de minas, que ingresó a nuestro servicio, por una enfermedad de inicio insidioso y curso progresivo, de seis meses de evolución, caracterizada por dolor abdominal tipo cólico, localizado en mesogastrio, sin irradiación, asociado a náusea, que cedía con antiespasmódicos y se incrementaba con la ingesta de alimentos; también refería estreñimiento asociado a dolor perianal leve y baja de peso de 10 Kg.

Entre sus antecedentes principales refería: intolerancia a la lactosa, artritis reumatoidea desde hace 15 años con buena respuesta al metotrexate. Había sido hospitalizado seis meses antes en nuestro servicio y dado de alta con el diagnóstico de "síndrome de intestino irritable".

El paciente fue llevado a emergencia de nuestro hospital y reingresó a nuestro servicio en mal estado de nutrición, lucía adelgazado, con las funciones vitales estables, sin fiebre. Al examen físico solo se encontró dolor abdominal a la palpación profunda en mesogastrio, resto de sistemas sin alteraciones significativas. La presunción diagnóstica basada en el dolor abdominal asociado al síndrome consuntivo, sugería una neoplasia maligna digestiva.

Los exámenes de laboratorio mostraron: Hemoglobina: 12gr, leucocitos: 5260 cel/mm, abastados: 11%, albúmina: 2,7mg/ml y VSG: 33 mm/hr; El resto de los exámenes de laboratorio - incluyendo los marcadores tumorales- fueron normales.

El tránsito gastrointestinal mostraba las asas intestinales delgadas con fragmentación y segmentación del bario, dilatación focal moderada de asa yeyunal distal y en menor grado de asas ileales; el marco duodenal mostraba los pliegues mucosos engrosados con aspecto de compresión extrínseca en tercera porción del duodeno.

La tomografía de tórax, abdomen y pelvis sin alteraciones significativas. La radiografía de tórax era normal. La colonoscopia llegó hasta 20 cm del íleon distal: el colon explorado endoscópicamente lucía normal; la mucosa ileal mostraba pocos pliegues, se observaron vasos submucosos y aisladas nodulaciones pequeñas. El estudio microscópico demostró una lleitis inespecífica.

La endoscopia digestiva alta mostró gastritis eritematosa difusa y una cicatriz de úlcera en bulbo duodenal; la mucosa duodenal mostraba un patrón en mosaico, difuso, de color blanquecino-rosado.

Las muestras histológicas mostraron la mucosa duodenal con marcado acortamiento de las vellosidades intestinales (relación vellosidad: cripta 1:1), infiltrado inflamatorio crónico moderado y aumento de linfocitos intraepiteliales; estos hallazgos configuran los criterios de Marsh tipo 3 de la enteropatía por gluten³ (cuadro No 1). La biopsia antral indicó gastritis crónica, con escasa actividad.

Los marcadores inmunológicos de celiaquía estaban incrementados (IgA antiendomiso e IgA anti-transglutaminasa tisular); estos hallazgos sumados a los criterios de Marsh encontrados en el duodeno, confirmaron el diagnóstico de Enteropatía por Gluten.

Durante su estancia hospitalaria el dolor abdominal se hizo persistente, cedía parcialmente a los antiespasmódicos; disminuyó la tolerancia oral. Al octavo día aumentó el dolor abdominal y la distensión, sugiriendo un cuadro obstructivo intestinal y posteriormente aparecieron signos de irritación peritoneal.

Se realizó laparotomía exploradora, los hallazgos mostraron 1200cc de líquido purulento en cavidad abdominal; en yeyuno a 140 cms. del ángulo de Treitz se detectó una

tumoración intraluminal de aproximadamente 50x30mm, que estenosaba la luz en un 90%; a 160 cm. de ángulo de Treitz se encontró una perforación intestinal de 2 cm de diámetro (hacia cara anterior de recto); a 60 cm de la válvula ileocecal se detectó el divertículo de Meckel. Se hizo drenaje de la cavidad, se resecó 47 cm de intestino y se practicó una enteroanastomosis. El nivel de ADA (127.7u) en el líquido ascítico no fue diagnóstico de tuberculosis.

Recibió nutrición parenteral total por 10 días, evolucionó bien, tuvo una adecuada tolerancia oral y fue dado de alta para continuar sus controles ambulatorios en gastroenterología y oncología.

El estudio del espécimen quirúrgico y los estudios complementarios con inmunohistoquímica demostraron que se trataba de un linfoma de células T primario de intestino delgado.

Tabla No 1

TIPOS HISTOLOGICOS DE ENFERMEDAD CELIACA - CLASIFICACION DE MARSH

- Tipo 0 : Mucosa normal.
 Tipo 1 : Lesión infiltrativa : Caracterizada por un aumento de linfocitos intraepiteliales.
 Tipo 2 : Lesión hiperplásica : Tipo 1 + Elongación de criptas
 Tipo 3 : Lesión destructiva : Tipo 2 + Atrofia vellositaria
 - 3a Atrofia vellositaria parcial
 - 3b Atrofia vellositaria subtotal
 - 3c Atrofia vellositaria total
 Tipo 4 : Lesión hipoplásica : Atrofia total + Hipoplasia de criptas

DISCUSIÓN

Los tumores de intestino delgado representan 1-4 % de todos los tumores del tracto gastrointestinal². En una serie de 309 pacientes con patología de intestino delgado, el linfoma intestinal primario fue la cuarta causa de patología de intestino delgado, detrás de los divertículos, adenocarcinomas y leiomiomas⁴; en un estudio norteamericano en el que se incluyó a 1260 casos, era el tercer tumor en frecuencia después de los carcinoides y adenocarcinomas, muy por encima de los tumores estromales. La clasificación de los linfomas gastrointestinales es de acuerdo a lo reportado por Isaacson⁶ (cuadro No 2).

Tabla No 2

CLASIFICACION DE ISAACSON PARA LINFOMAS GASTROINTESTINALES

LINFOMAS B

1. Linfomas MALT
 - Bajo grado
 - Alto grado con o sin componente de bajo grado
 - IPSID
 - Bajo/alto grado
2. Linfomas del manto (poliposis linfomatosa)
3. Linfoma Burkitt o Burkitt like
4. Otros linfomas de alto o bajo grado que semejan a los nodales.

LINFOMAS T

1. Linfoma intestinal asociado a enteropatía
2. Linfoma anaplásico de células grandes
3. Linfoma angiocéntrico
4. Linfoma T periférico no específico
5. Linfoma histiocítico verdadero
6. Linfoma de células reticulares
7. Linfoma de células foliculares dendríticas.

Aproximadamente 85% de los casos corresponde al tipo células B y 15% al tipo células T. Por otro lado, los linfomas gastrointestinales son más frecuentes en varones⁵ (proporción 2 a 1), usualmente de raza blanca⁶, estando la edad media de diagnóstico entre 50 y 60 años⁷.

El caso que presentamos es el de un paciente con enfermedad celiaca que presentó obstrucción intestinal por linfoma de células T; esta asociación corresponde a menos del 1% de los LNH.

Se ha señalado que uno de cada diez pacientes con enfermedad celiaca tiene riesgo de presentar este tipo de linfoma⁸. Si un paciente con celiacía se deteriora a pesar de cumplir estrictamente con su dieta libre de gluten se debe considerar la posibilidad de linfoma intestinal.

Las lesiones del linfoma de células T suelen ser típicamente yeyunales, pero pueden aparecer en otros segmentos del intestino; pueden ser únicas o múltiples, generalmente en forma de úlceras circunferenciales; también pueden ser nodulares o en placas, pero raramente conforman lesiones grandes. Los linfáticos mesentéricos pueden estar aumentados de tamaño por infiltración o en forma reactiva⁸.

Aproximadamente 50% de los pacientes con celiacía y linfoma se diagnostican simultáneamente al mismo tiempo. Los síntomas más frecuentes son: dolor abdominal, pérdida ponderal, y diarrea; la fiebre y diaforesis nocturna pueden estar presentes hasta en un tercio de los pacientes. Son frecuentes la presencia de adenopatías periféricas, anemia (68%) e incremento de LDH (25%); la albúmina sérica está casi siempre descendida. El diagnóstico es casi siempre realizado durante la laparotomía.

En cuanto al tratamiento, no existen ensayos a largo plazo; los pacientes reciben una combinación de cirugía y quimioterapia. La cirugía consiste en retirar el mayor tumor posible y la quimioterapia con antraciclinas: CHOP (Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). La supervivencia al año alcanza 39% y a 5 años 20%, por ello, el pronóstico es pobre.

En relación a la enfermedad celiaca podemos decir que es una enfermedad autoinmune desencadenada por la ingesta de proteínas que se encuentra en el trigo, la cebada, y el centeno. las proteínas que se han identificado en estos alimentos son: gliadinas, gluteninas, hordeinas y secalinas⁹; colectivamente se las conoce como gluten¹⁰.

En Latinoamérica, particularmente en países como Argentina y Brasil tienen una prevalencia de enfermedad celiaca de 0,25 a 0.5% a diferencia de Norteamérica y Europa (especialmente los países nórdicos) que reportan encima de 1%¹¹; en nuestro país no tenemos estudios al respecto y solo se ha encontrado el reporte de un caso asociado a hepatitis autoinmune¹², pero es probable que hayan más pacientes.

El diagnóstico requiere pruebas inmunológicas, estudio microscópico de la mucosa intestinal y una respuesta -clínica e histológica- a la dieta libre de gluten. los anticuerpos IgA antiendomysiales y los IgA transglutaminasa tisular presentan una alta sensibilidad (85-98%) y alta especificidad (94-100%) durante la enfermedad activa.

Hay que tener presente, que los anticuerpos antes mencionados tienden a disminuir cuando la dieta está libre de gluten¹⁰. Los niveles de IgA antigliadina también pueden normalizarse con la supresión del gluten. Últimamente se están usando los anticuerpos de péptidos deaminados de gliadina (a-DLG), que tienen alta sensibilidad diagnóstica.

En nuestro paciente los niveles incrementados de los anticuerpos IgA anti-endomisio y anti-transglutaminasa

asociados con los hallazgos histológicos tipo 3 de Marsh en el duodeno, confirmaron el diagnóstico de Enteropatía por Gluten.

Existen más celíacos asintomáticos o subclínicos que celíacos con esprue clásico; el conocimiento de esta situación nos debe llevar a tenerla presente, por sus complicaciones o asociaciones patológicas, de las cuales, una de las más peligrosas es el linfoma primario intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

- BRUNICARDI F. INTESTINO DELGADO. IN: SCHWARTZ: Principios de Cirugía, 8ed. McGraw-Hill, 2006.
- TALAMONTI MS, GOETZ LH, RAO S. Primary cancers of small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002; 137:564-71.
- MARSH MN y col. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102(1): 330-54
- ZHAN J, XIA Z_S, ZHONG Y-Q, ZHANG S-N, WANG L-Y, SHU H, et al. Clinical analysis of primary small intestinal disease: A report of 309 cases. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2585-7
- HATZARAS I, PALESTY JA, ABIR F, SULLIVAN P, KOZOL RA, DUDRICK SJ, et al. Small-Bowel Tumors Epidemiologic and Clinical Characteristics of 1260 Cases From the Connecticut Tumor Registry. *Arch Surg* 2007; 142:229-235
- LEONE N, BRUNELLO F, BARONIO M, GIORDANINO C, MORGANDO A, MARCHESA P, et al. High grade B-cell lymphoma arising in mucosa-associated lymphoid tissue of the duodenum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(8):893-6.
- VÉRTIZ M, GARCÍA M, YÁBAR H. Intususcepción de intestino delgado por linfoma de células T. *Anales de la Facultad de Medicina* 2007; 68:3-6
- REDONDO E. Linfoma Intestinal primario. *Revista de la ACAD* 2007; XXX (3): 89-94.
- GOGGINS M, KELLEHER D. Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:s2-s17
- HAINES M, ANDERSON R, GIBSON P. Systematic review: the evidence base for long term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:1042-1066
- ALESSIO F. Genetic and Epidemiology of Celiac Disease. In: DDW 2004 Session Handout Book. New Orleans, USA, s.e. pp. 59-165.
- TAGLE M, NOLTE C, LUNA E, SCAVINO Y. Coexistencia de enfermedad celíaca y hepatitis autoinmune. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Perú* 2006; 26:80-83.