

CASOS CLÍNICOS

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n1.47469>**Linfoma T intestinal monomórfico CD56+. Primer caso informado en Colombia y revisión de la literatura***Monomorphic Intestinal T-Cell Lymphoma. First reported case in Colombia and review of the literature***Diana Lucía Martínez-Baquero¹ • Leandro Galvis-Moreno² • Jinneth Acosta-Forero¹ • Orlando Ricaurte-Guerrero¹****Recibido:** 24/11/2014 **Aceptado:** 30/01/2015¹ Departamento de Patología, Grupo de Patología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D. C., Colombia.² Laboratorio de Patología, Clínica San José. Cúcuta, Colombia.Correspondencia: Orlando Ricaurte-Guerrero. Departamento de Patología, Grupo de Patología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Teléfono +57 1 3165000, Exts: 15277/15185. Carrera 30 No 45-03, Bogotá, D. C., Colombia. Correo electrónico: oricaurteg@unal.edu.co.**| Resumen |**

Se informa el caso de una mujer de 80 años con hallazgo incidental de masa abdominal en mesogastrio. Se le realiza resección de intestino delgado por sospecha de absceso con síndrome adherencial. El estudio patológico de la pieza quirúrgica demostró compromiso por linfoma no Hodgkin T monomórfico CD56+. Los linfomas T del tubo digestivo son inusuales; corresponden al 5% de las neoplasias linfoides de esta localización. El linfoma intestinal T monomórfico CD56+ corresponde a 10-20% de los linfomas T intestinales. Se presenta en regiones donde la enfermedad celíaca es infrecuente y no se asocia a enteropatía. Su curso es agresivo y habitualmente se manifiesta como una emergencia quirúrgica por obstrucción o perforación intestinal.

Palabras clave: Linfoma de Células T; Linfoma de Células T Asociado a Enteropatía, Intestino Delgado, Antígenos CD56 (DeCS).

Martínez-Baquero DL, Galvis-Moreno L, Acosta-Forero J, Ricaurte-Guerrero O. Linfoma T Intestinal Monomórfico CD56+. Primer Caso Informado en Colombia y Revisión de la Literatura. Rev. Fac. Med. 2015;63(1):127-31. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n1.47469>.

Summary

80 year old woman with incidental finding of abdominal mass in midgut, in which small bowel resection is performed for suspected abscess associated to surgical adhesions. Pathological examination of the surgical specimen showed a

monomorphic CD56+ T cell lymphoma. T-cell lymphomas of the digestive tract are rare, accounting for 5% of all lymphoid neoplasms in this location. Monomorphic CD56+ intestinal T cell lymphoma corresponds to 10 - 20% of T cell intestinal lymphomas. This tumor occurs in regions where celiac disease is rare and it is not associated with enteropathy. Its course is aggressive and usually manifests as a surgical emergency by intestinal obstruction or perforation.

Keywords: Lymphoma, T-cell; Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma; Small bowel; Antigens, CD56 (MeSH).

Martínez-Baquero DL, Galvis-Moreno L, Acosta-Forero J, Ricaurte-Guerrero O. [Monomorphic Intestinal T-Cell Lymphoma. First reported case in Colombia and review of the literature]. Rev. Fac. Med. 2015;63(1):127-31. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n1.47469>.

Introducción

Los linfomas primarios del tracto gastrointestinal (TGI) son raros, pero corresponden a la localización extraganglionar más frecuente de los linfomas no Hodgkin. Pueden originarse a cualquier nivel del tubo digestivo; se presentan con frecuencia en el estómago, el intestino delgado y la válvula ileocecal. La gran mayoría son de linaje B (1-3), mientras que los linfomas T primarios intestinales corresponden a una proporción significativamente menor. El subtipo predominante es el linfoma T asociado a enteropatía (LTAE) y una minoría de los casos corresponde al linfoma T monomórfico CD56+, el

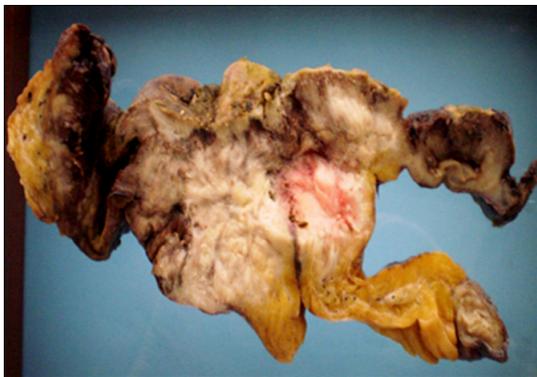
cual no se asocia a enfermedad celiaca, coexpresa CD3, CD8 y CD56 y tiene un comportamiento agresivo (4–6).

Informe del caso

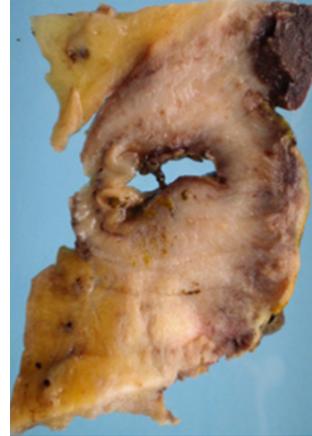
Mujer de 80 años natural y procedente de Cúcuta (Norte de Santander) con cuadro de fistula colovesical recidivante, secundaria a enfermedad diverticular complicada y cuadro de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección urinaria. El hemograma inicial mostró hemoglobina de 9.6 g/dL, hematocrito de 30.9%, leucocitos de 21400/mL (78% neutrófilos y 22% de linfocitos), sin alteraciones de la morfología linfocitaria. La radiografía de tórax no presentó hallazgos relevantes. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal con contraste en el estudio prequirúrgico para la corrección de la fistula; con esta, se encontró la imagen de una masa mesogástrica cavitada de 17 x 18 cm, con niveles hidroaéreos, interpretada como un absceso, asociado a síndrome adherencial y a la enfermedad de base; no se observaron alteraciones hepáticas, esplénicas ni adenomegalias intra-abdominales. Se realizó colonoscopia que demostró enfermedad diverticular del sigmoide y obstrucción parcial de aspecto inflamatorio. Se le administró tratamiento antibiótico; fue compensada hemodinámicamente, y fue sometida a laparotomía para corrección de la fistula, liberación de adherencias y resección de intestino delgado para manejo del absceso y el proceso adherencial asociado, con anastomosis laterolateral. La evolución de la paciente en el posoperatorio fue satisfactoria y fue dada de alta para manejo ambulatorio.

Se recibió para estudio patológico un plastrón de 20 x 15 x 11 cm conformado por asas intestinales delgadas, adheridas a mesenterio y epiplón mayor. En sus márgenes se reconocía segmentos de intestino delgado congestivos. En el corte se identificó masa blanca elástica dependiente de la pared de un asa intestinal que la comprometía circunferencialmente con patrón de crecimiento infiltrativo. Esta se extendió a las asas vecinas, al mesenterio y al epiplón mayor (Figura 1).

A



B



C

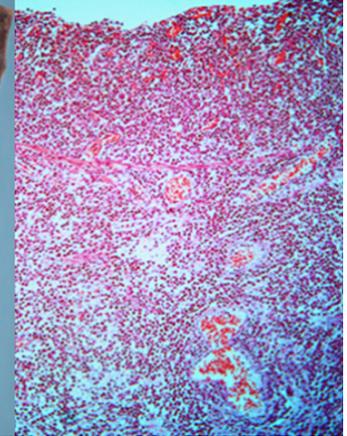
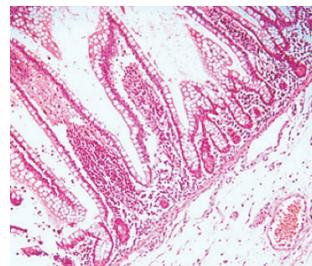


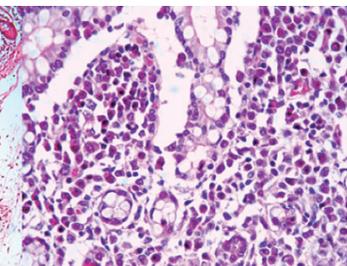
Figura 1. A. Superficie de corte de producto de resección intestinal con masa infiltrante que compromete asas intestinales, mesenterio y epiplón. B. Asa intestinal con compromiso transmural por masa que se extiende desde la mucosa a asas adyacentes y epiplón. C. Pared de intestino delgado erosionada, difusamente comprometida por neoplasia linfocítica. H&E, 2.5x.

El estudio histológico mostró un tumor maligno constituido por un infiltrado monótono de células redondeadas no cohesivas pequeñas y de tamaño intermedio con citoplasma escaso y núcleos con cromatina granular. Algunas presentaban nucléolos aparentes, que infiltraban difusamente la pared del intestino a partir de la mucosa y erosión focal. La mucosa no tumoral adyacente no mostraba aumento significativo de linfocitos intraepiteliales ni alteraciones de su estructura que sugirieran enteropatía tipo enfermedad celiaca asociada (Figura 2).

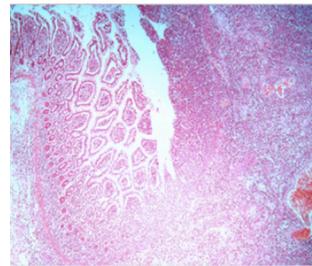
A



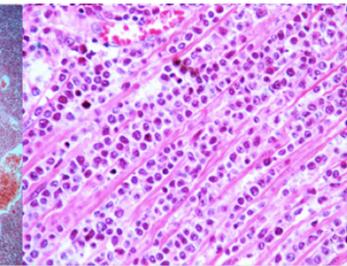
B



C



D



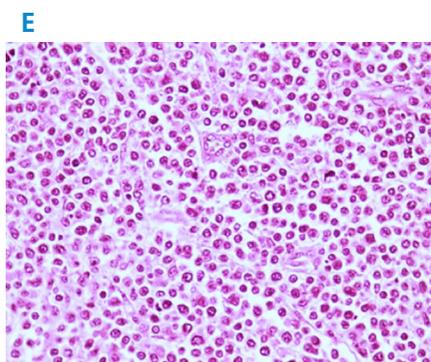


Figura 2. A. Intestino delgado sin compromiso tumoral, ni evidencia de enfermedad celiaca. H&E, 10x. B. Pared de intestino delgado en la interfase del área con compromiso transmural por linfoma. H&E, 2.5x. C y D. Compromiso de la mucosa y de la muscular propia, respectivamente, por linfoma no Hodgkin H&E, 20x. E. Magnificación de alto poder. Se muestra infiltración de aspecto monótono por linfocitos neoplásicos de pequeño y mediano tamaño. H&E, 40x.

El estudio de inmunohistoquímica inicial mostró reactividad de membrana intensa para CD3 y fue negativo para CD20 y Bcl-6. El índice de proliferación celular determinado con Ki-67 fue de 90%. Estos hallazgos se interpretaron como un linfoma no Hodgkin T, que planteó diagnóstico diferencial entre linfoma asociado a enteropatía y linfoma monomórfico CD56+. El estudio adicional mostró reactividad de membrana para CD56 y en menor proporción para CD8 en las células tumorales; además, fue negativo para CD4 y CD30, hallazgos correspondientes a linfoma T monomórfico CD56+ (Figura 3).

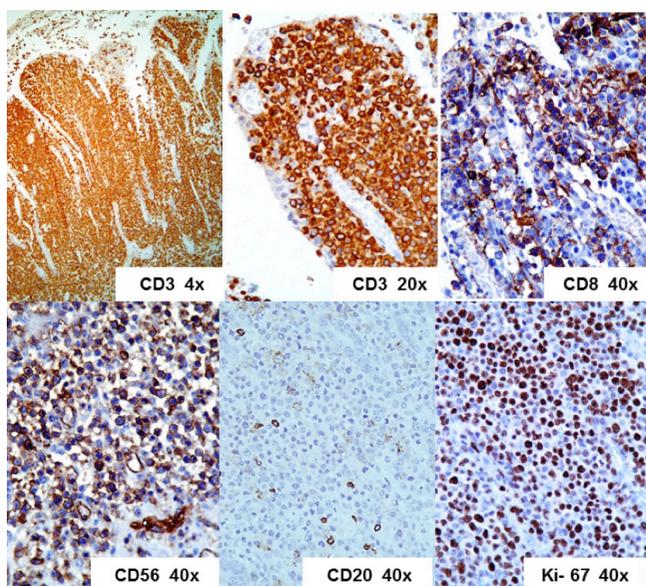


Figura 3. Inmunofenotipo de los linfocitos neoplásicos, que muestra marcación para CD3, CD8 y CD56, que contrasta con la ausencia de reactividad para CD20 e índice de proliferación celular de 90% (Ki-67).

Discusión y conclusiones

Los linfomas primarios del tracto gastrointestinal (TGI) son neoplasias inusuales; sin embargo, corresponden a la localización extraganglionar más frecuente de los linfomas no Hodgkin: representan alrededor del 30% de estos. Comprometen con mayor frecuencia el estómago, pero pueden afectar cualquier segmento desde el esófago hasta el recto (1-3,7,8).

En estados avanzados de neoplasias hematolinfoides de origen ganglionar puede presentarse compromiso secundario del TGI; este suele ser multifocal y afecta varios segmentos por diseminación a partir de ganglios linfáticos mesentéricos o retroperitoneales. En contraste, los linfomas primarios generalmente comprometen un segmento único del TGI; estos se originan en la mucosa y, a partir de ella, se extienden a las tunicas más profundas de la pared y luego a órganos adyacentes. Los criterios para el diagnóstico de los linfomas primarios gastrointestinales son: ausencia de adenopatías superficiales palpables, estudios radiográficos del tórax y tomográficos abdominales sin adenopatías, recuento total y diferencial de glóbulos blancos normal, compromiso predominante del segmento de TGI involucrado (en caso de existir compromiso ganglionar, estar restringido al grupo de su drenaje linfático) y carecer de compromiso hepático y esplénico (1-3, 7, 8).

Los linfomas que con mayor frecuencia se originan en el TGI son B; estos corresponden aproximadamente al 90-95%. Dentro de ellos, los tipos histológicos más frecuentes son los linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), que representan hasta el 50% de los linfomas gastrointestinales, y el linfoma B difuso de célula grande, que corresponde a 50-60% de los linfomas del TGI y puede ser primario o secundario a la transformación de un linfoma de la zona marginal. El linfoma del manto o poliposis linfomatosa ocupa el tercer lugar; este representa hasta el 30% de los linfomas primarios del TGI. Con menor frecuencia se presentan los linfomas B folicular y de Burkitt (1-3,7,8).

Los linfomas T, por su parte, corresponden a 5% de los linfomas del TGI. Estos presentan considerable variación geográfica, debido a la asociación del subtipo predominante de estas neoplasias con enfermedad celiaca, la cual es más frecuente en algunas regiones del norte de Europa (4-6). En la clasificación de tumores del aparato digestivo de la OMS de 2010 (4), se reconocen 2 tipos: el primero es el linfoma T intestinal asociado a enteropatía (LTAE), que corresponde a 80-90% de casos; afecta a pacientes con enfermedad celiaca e histológicamente se caracteriza por linfocitos grandes o de tamaño mediano con núcleos vesiculosos, algunos de aspecto

inmunoblástico, con nucléolo prominente y citoplasma escaso e inmunofenotipo CD3+, CD5-, CD7+, CD8-/+, CD4- y CD56-; los casos con marcado pleomorfismo nuclear son CD30+, CD3-, CD8- (4,6,9). El segundo tipo es el linfoma T monomórfico CD56+, que corresponde a 10-20% de casos; no se asocia a enteropatía y se ha denominado también linfoma de células T citotóxicas NK-“like” y linfoma T monomórfico (9,10); luego de su descripción, se pensó que también se asociaba a enfermedad celiaca y, por ello, se denominó LTAE de tipo II, para diferenciarlo de la forma clásicamente asociada a esta entidad, la cual recibió la denominación de LTAE de tipo I. Aún se llaman así en la última versión de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la OMS (11). Observaciones clínicas y epidemiológicas posteriores han demostrado que el linfoma T monomórfico CD56+ ocurre con mayor frecuencia en regiones del este de Asia, donde la enfermedad celiaca es infrecuente y los pacientes afectados no presentan este antecedente (9,12,13). La coexpresión de CD56 en estas neoplasias determina que también haya sido clasificado dentro de los linfomas NK, en conjunto con el linfoma NK de tipo nasal o linfoma angiocéntrico, cuya presentación en el TGI es excepcional (14,15).

CD56 es una glicoproteína de 200-220 Kd expresada con predominancia, en las células NK humanas y en un pequeño subgrupo de células T que median la citotoxicidad no restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH); estas coexpresan CD3+ y presentan rearrreglo del receptor de linfocitos T (TCR), características que las diferencian de las verdaderas células NK. Los linfomas que presentan este marcador son neoplasias agresivas, que comparten la tendencia a presentarse como enfermedad extraganglionar, con compromiso principalmente de la nasofaringe, la piel, el tejido celular subcutáneo, testículos y ocasionalmente en el TGI (14,15). Estos últimos se presentan, por lo general, como una emergencia quirúrgica abdominal aguda, por obstrucción o perforación intestinal (5,14) y excepcionalmente se han informado casos con curso indolente (16).

El linfoma T intestinal monomórfico CD56+ es un tumor derivado de linfocitos T intraepiteliales. Está constituido por linfocitos citotóxicos, de tamaño pequeño a mediano, que coexpresan CD56. Además, comparte algunos cambios genéticos demostrados mediante hibridización genómica comparativa con el LTAE clásico o tipo I, como la ganancia de 9q3-qter y -12q12. Este rasgo, en principio, también contribuyó a incluirlo en el mismo grupo de LTAE. Sin embargo, la demostración posterior de alteraciones genéticas diferentes (como +1q32-q41 y +5q34-35 en el tipo I o clásico) y ganancias del locus del oncogen *MYC* (+8q24) en el tipo II, sumados a sus características histológicas distintivas (sus rasgos epidemiológicos y la ausencia de una franca asociación

con enfermedad celiaca) permitieron reconocerlo como una entidad clinicopatológica diferente del LTAE (4,6,9,10,17,18).

El diagnóstico diferencial de los desórdenes linfoproliferativos CD56+ del aparato digestivo incluye el linfoma intestinal primario de células NK (de tipo nasal), el T monomórfico CD56+ y el T hepatoesplénico. De estas tres entidades, el linfoma intestinal primario de células NK de tipo nasal y el monomórfico CD56+ se pueden presentar como lesiones primarias del tracto gastrointestinal; los dos tienen un pronóstico muy pobre, con una tasa de supervivencia a 2 años del 28% para el T monomórfico CD56+, y de 22% a 5 años para el intestinal primario de células NK. El diagnóstico diferencial se establece mediante rasgos histológicos, perfil de inmunohistoquímica y –eventualmente– estudios de hibridización *in situ* para el virus de Epstein Barr (EBER) y de PCR para la identificación de rearrreglos del gen del receptor del Linfocito T (TCR) (4,5,14-16) (Tabla 1).

Tabla 1. Principales características de los linfomas T y NK intestinales.

Característica	Linfoma monomórfico CD56+	Linfoma T asociado a enteropatía	Linfoma de células NK de tipo nasal
Asociación a enfermedad celiaca	Ausente	Presente	Ausente
Histología	Infiltrado monomórfico de linfocitos pequeños a medianos.	Infiltrado polimórfico de linfocitos grandes, pleomórficos, con inmunoblastos.	Infiltrado polimórfico de linfocitos pequeños, medianos y grandes con patrón angiocéntrico y necrosis extensa.
Inmunofenotipo	CD3+, CD8+, CD56+, CD5-, CD4-, CD30-	CD3+, CD8-/+, CD56-, CD5-, CD4-, CD30-	CD56+, CD3-, CD8-, CD5-, CD4-, CD30-
Rearreglo de TCR	Presente	Presente	Ausente
Asociación de VEB	Negativa	Negativa	Positiva

TCR: Receptor del Linfocito T, VEB: Virus de Epstein-Barr.

Este caso corresponde a una paciente adulta mayor con un linfoma T monomórfico CD56+ diagnosticado incidentalmente. Esta neoplasia afecta pacientes de este grupo de edad; con frecuencia, se manifiesta como una emergencia quirúrgica. Su comportamiento biológico es agresivo y su pronóstico pobre. Es un tipo inusual de linfoma T del TGI, que, a diferencia del LTAE, no se asocia a enfermedad celiaca; su diagnóstico se establece

mediante estudio histopatológico, al excluir otros linfomas no Hodgkin B y T más frecuentes, a través de la identificación de sus características morfológicas, entre las que se destacan su aspecto monomórfico y su inmunofenotipo característico CD3+, CD56+, CD8+, el cual puede complementarse con estudios moleculares para documentar rearrreglos del receptor de células T y alteraciones citogenéticas.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiamiento

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

- Dawson IM, Cornes JS, Morson BC.** Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. [Internet]. 1961 [cited 2015 feb 13];49:80-9. doi: <http://doi.org/brrth8>.
- Isaacson PG.** Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol.* 1999;12(2):151-158. PubMed PMID: 10071314.
- Ghimire P, Wu GY, and Zhu L.** Primary gastrointestinal lymphoma [Internet]. 2011 [cited 2015 feb 16];17(6): 697-707. doi: <http://doi.org/bsvmgp>.
- Müller-Hermelink HK, Delabie J, Ko YH, Jaffe ES, Nakamura S.** T cell lymphoma of the small intestine. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise DT. WHO Classification of Tumours of the digestive system. 4th Ed. Lyon: World Health Organization; 2010. p.112-4.
- Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, Müller-Hermerlink HK.** Enteropathy-type T-cell lymphoma. [Internet]. 2007 [cited 2015 feb 16];127(5):701-6. doi: <http://doi.org/chqwsq>.
- Sun ZH, Zhou HM, Song GX, Zhou ZX, Bai L.** Intestinal T-cell lymphomas: a retrospective analysis of 68 cases in China. [Internet]. 2014 [cited 2015 feb 16];20(1):296-302. doi: <http://doi.org/zsp>.
- Ghai S, Pattison J, Ghai S, O'Malley ME, Khalili K, Stephens M.** Primary Gastrointestinal lymphoma: Spectrum of imaging findings with pathologic correlation. [Internet]. 2007 [cited 2015 feb 16];27(5):1371-88. doi: <http://doi.org/dhbsnh>.
- López R, Andrade R.** Tejido linfoide y linfomas gástricos. [Internet]. 2010 [cited 2015 feb 16];4:409-21. Available from: <http://goo.gl/Wqy50l>.
- Chan JK, Chan AC, Cheuk W, Wan SK, Lee WK, Lui YH, et al.** Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a distinct aggressive lymphoma with frequent $\gamma\delta$ T-cell receptor expression. [Internet]. 2011 [cited 2015 feb 16];35(10):1557-69. doi: <http://doi.org/chdv4x>.
- Takeshita M, Nakamura S, Kikuma K, Nakayama Y, Nimura S, Yao T, et al.** Pathological and immunohistological findings and genetic aberrations of intestinal enteropathy-associated T cell lymphoma in Japan. [Internet]. 2011 [cited 2015 feb 16];58(3):395-407. doi: <http://doi.org/b76xgc>.
- Isaacson PG, Chot A, Ott G, Stein H.** Enteropathy associated T cell lymphoma. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pireli S, Stein H, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Ed. 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer. p.220-8.
- Van de Water JM, Cillessen SA, Visser OJ, Verbeek WH, Meijer CJ, Mulder CJ.** Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. [Internet]. 2010 [cited 2015 feb 16];24(1):43-56. doi: <http://doi.org/dxrfqs>.
- 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. [Internet]. 2008 [cited 2015 feb 16];58(10):626-34. doi: <http://doi.org/bnf3qk>.
- Chim CS, Au WY, Shek TW, Ho J, Choy C, Ma SK, et al.** Primary CD56 positive lymphomas of the gastrointestinal tract. [Internet]. 2001 [cited 2015 feb 16];91(3):525-33. doi: <http://doi.org/chfjzt>.
- Chott A, Haedicke W, Mosberger I, Födinger M, Winkler K, Mannhalter C, et al.** Most CD56+ intestinal lymphomas are CD8+CD5-T-cell lymphomas of monomorphic small to medium size histology. [Internet]. 1998 [cited 2015 feb 16];153(5):1483-90. doi: <http://doi.org/cm4r74>.
- 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. [Internet]. 2011 [cited 2015 feb 16];15(5):370-375. doi: <http://doi.org/cjm9q7>.
- Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, Haralambieva E, Trottier M, Chari R, et al.** Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. [Internet]. 2007 [cited 2015 feb 16];132(5):1902-1911. doi: <http://doi.org/b7cb52>.
- Kikuma K, Yamada K, Nakamura S, Ogami A, Nimura S, Hirahashi M, et al.** Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis of type II intestinal enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. [Internet]. 2014 [cited 2015 feb 16];45(6):1276-84. doi: <http://doi.org/zsq>.