

MUJER DE 57 AÑOS CON MALABSORCIÓN INTESTINAL Y FALLO HEPÁTICO AGUDO

Romero Vázquez J.¹, García Escudero A.², Linares Cuartero A.³, Jiménez Sáenz M.¹

Servicio de Gastroenterología¹. Departamento de Anatomía Patológica². Servicio de Radiodiagnóstico³. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Exposición del caso clínico

Mujer de 57 años, con los siguientes antecedentes personales:

- Histerectomizada y amigdalectomizada.
- Síndrome ansioso-depresivo de años de evolución.
- Despeños diarreicos temporales desde niña.
- Diagnóstico de malabsorción intestinal en 1990 en otro hospital, instaurándose desde entonces dieta sin gluten, con mejoría, y con recaídas frecuentes al abandonar dicha dieta estricta.

Estudiada en Consultas de nuestro hospital desde 2001 por cuadro de diarrea de 3-4 meses de evolución, pérdida de peso e hipoproteinemia. Entonces, peso de 51 kgs (altura 170 cms), Ferritina 19 ng/mL (30-350), Colesterol 119 mg/dL (150-220) y Albúmina 3.3 g/dL (3.5-5). Se diagnosticó de Enfermedad celíaca tras realización de enteroscopia con toma de biopsias duodenales, a pesar de serología celíaca repetidamente negativa. Se instauró dieta sin gluten, normalizándose el número de deposiciones y con recuperación ponderal progresiva (peso de 70 kgs en 2003). Analíticamente, durante los años siguientes sólo presentó hipertransaminasemia leve (< 1.5 LSN) esporádica y osteopenia.

En Octubre de 2007 ingresó en el Servicio de Digestivo por cuadro de aumento del número de deposiciones, hasta 15 diarias, semilíquidas, mucosas, no rectorrágicas, de 5-6 meses de evolución. Asociaba molestias abdominales difusas que aliviaban con la defecación y una pérdida ponderal progresiva de 15 kgs en dicho período, sin sensación febril acompañante. Desde el inicio del cuadro realizó dieta sin gluten de forma estricta (no realizada previamente).

A la exploración física, se encontraba afebril, con regular estado general y delgadez manifiesta. Ausencia de ictericia, signos de hepatopatía crónica ni adenopatías palpables. Cardiopulmonar sin alteraciones patológicas y abdomen excavado, indoloro a la palpación profunda, sin masas ni megalias palpables. No existían edemas de miembros inferiores.

Analíticamente, Hemograma con las tres series nor-

males. VSG de 10 mm (<20). Fe 20 mcg/dL (45-156), Transferrina 102 mg/dL (200-400), Ferritina normal. TP 20", INR 1.67, Fibrinógeno 901 mg/dL (150-400). Glucosa 105 mg/dL (70-100), K+ 3.3 mEq/L (3.5-5), Colesterol 128 mg/dL (150-220), Albúmina 3.1 g/dL (3.5-5). BT, GOT, GPT, GGT, LDH y Fosfatasa alcalina normales. Estudio de parásitos en heces negativo. Proteinograma: Albúmina 40.9%, Alfa 1 globulina 12.2%, Alfa 2 globulina 16.5%, Gamma globulina 20.6%, cociente Albúmina/globulina 0.69%. Perfil celíaco (incluyendo Ac antitransglutaminasa, anti gliadina y anti endomisio) negativo. Inmunoglobulinas (IgA, IgM e IgG) normales.

Dado diagnóstico previo de Enfermedad celíaca, a pesar de serología repetidamente negativa en diversas ocasiones, e ingreso por síndrome diarreico y pérdida ponderal, se decidió realizar Cápsula Endoscópica para despistaje lesional, principalmente de linfoma intestinal, evidenciándose atrofia vellositaria difusa complicada con yeyuno-ileitis ulcerativa (**Imágenes 1a-e**). Se decidió entonces Enteroscopia, sin alcanzar la zona de las ulceraciones descritas en el estudio capsuloendoscópico (**Imágenes 2a-c**), con toma de biopsias, estableciéndose el diagnóstico anatómo-patológico de atrofia vellositaria subtotal severa, ausencia de linfocitosis intraepitelial (LIE) significativa (<40 CD3+/100 enterocitos), la mayoría de los LIE CD8- y en la lámina propia predominio de CD3+ y CD8-, estando la población de CD8+ bien representada.

Posteriormente, se practicó Tránsito Intestinal, objetivándose segmentación de la columna baritada y discreta dilatación de asas. Se realizó TAC Abdomen, evidenciándose adenopatías mesentéricas y en raíz del mesenterio < 1 cm de diámetro, sin otros hallazgos. Igualmente, por sequedad ocular y salivar, se realizó valoración oftalmológica y gammagrafía de glándulas salivares con resultado de hipocaptación parotídea compatible con síndrome seco.

Ante la existencia del cuadro clínico descrito y la presencia de las adenopatías observadas, se practicó Ecoendoscopia para completar el estudio, apreciándose líquido libre



Imagen 1A



Imagen 1D



Imagen 1B



Imagen 1E



Imagen 1C



Imagen 1F

en pequeña cuantía a nivel perigástrico (Imagen 3a), adenopatías mesentéricas triangulares y redondas de 8-15 mms (Imágenes 3b-c), no se evidenciaban adenopatías medias-tínicas y el parénquima hepático visualizado no mostraba alteraciones. Se practicó PAAF de las adenopatías (Imagen 3d) con diagnóstico histológico de población linfocitaria heterogénea con presencia de elementos atípicos e histoquímica con ausencia de infiltrado linfocitario significativo con predominio de CD8-.

Igualmente, ante la sospecha de Celiacía a pesar de serología negativa, se realizó estudio de HLA-DQ2 y DQ8 con resultado positivo.

Desde el punto de vista clínico, la paciente mejoró con dieta sin gluten estricta; si bien, la principal mejoría se observó tras la introducción de corticoterapia (Prednisona 40 mgrs diarios), disminuyendo considerablemente el número de deposiciones y con ganancia ponderal, por lo que fue dada de alta unas dos semanas después del ingreso.

Sin embargo, dos semanas después, la paciente acudió de nuevo a Urgencias por cuadro de aumento del número de deposiciones (5-10 diarias), astenia intensa, náuseas sin vómitos, gran malestar general, fiebre de 39° e ictericia cutáneo-mucosa.

Clínicamente, se encontraba hipertérmica, con mal estado general, sudorosa, bradipsíquica, con hipoventilación en bases y abdomen blando, indoloro con ascitis discreta, sin masas ni megalias y no evidenciándose edemas de miembros inferiores.

Desde el punto de vista analítico, destacaba Leucocitos 14500/mcL (4000-11000), Plaquetas 78000/mcL (150000-450000), TP 18.3", INR 1.53, TTPA 40.55", Na+ 120 mEq/L (135-145), Proteínas 4 g/dL (6-8), Ca²⁺ 6.6 mg/dL (8.5-10.5), BT 11.5 mg/dL (<1), BD 8.35 mg/dL (<0.3), LDH 4510 U/L (230-460), GOT 231 U/L (<37) y GPT 243 U/L (<40).

Ante la presencia de un fallo hepático agudo, se decidió ingreso en UCI y biopsia hepática transyugular, objetivándose presiones normales y estudio anátomo-patológico compatible con esteatosis macrovesicular de predominio periportal, frecuentes "núcleos glucogénicos", sin inclusiones virales claras y numerosas células multinucleadas y nucleolo prominente. Se completó estudio con serología de virus A, B y C negativa, virus Epstein-Barr (VEB) negativo e IgM para Citomegalovirus (CMV) indeterminada, con IgG positiva, pudiendo ser dicho dato "compatible con infección reciente" (según notificación desde Microbiología).

Se practicó Rx PA Tórax con imagen de condensación basal derecha, derrame pleural y edema pulmonar no cardiogénico.

La paciente presentó una evolución tórpida, con deterioro importante, hipotensión, taquicardia y fiebre, siendo exitus a las 96 horas de su ingreso en UCI.

El resumen esquemático de la historia clínica de la paciente puede observarse en la figura 1.



Imagen 2A



Imagen 2B

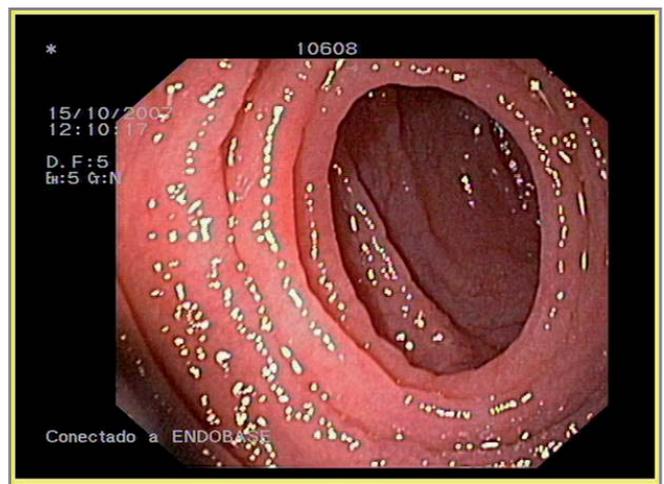


Imagen 2C



Imagen 3A



Imagen 3C



Imagen 3B



Imagen 3D

Discusión del caso clínico

La discusión del caso debe iniciarse valorando los datos expuestos en la **figura 2**: Síndrome malabsortivo intestinal, atrofia vellositaria severa con yeyuno-ileitis ulcerativa, adenopatías mesentéricas, mejoría clínica inicial con dieta sin gluten y corticoterapia y desenlace con signos de fallo hepático agudo.

En primer lugar, debemos considerar la atrofia vellositaria, hallazgo que presentaba la paciente en las biopsias duodenales practicadas en 2001 y confirmado en los controles posteriores. ¿Cuál es la etiología de la atrofia vellositaria como patología de base de la paciente?

Aunque erróneamente se utiliza de manera sinónima, este término no es equivalente a Enfermedad Celíaca (EC), al igual que Celiacía no implica atrofia vellositaria. Esta entidad clínica presenta diversas fases bien diferenciadas: a) infiltrativa (linfocitosis intraepitelial), b) hiperplásica (hiperplasia de criptas) y c) destructiva (atrofia vellositaria). Por tanto, sólo en esta última fase Enfermedad celíaca es sinónima de atrofia vellositaria.

Por otra parte, existen múltiples causas de atrofia

vellositaria, distintas de la Celiacía y que se resumen en la **figura 3**. Cada una de las mismas puede ser razonablemente descartada en función del cuadro clínico y de las pruebas complementarias efectuadas, con excepción de la Enteropatía autoinmune (EA).

Por tanto, ¿estamos ante una Enfermedad celíaca o ante una enteropatía autoinmune como causa de la atrofia vellositaria?

La EC es una enteropatía crónica, causada por intolerancia al gluten, en personas predispuestas genéticamente (HLA DQ2/DQ8 positivos en el 95% de los pacientes, aunque puede ser positivo hasta en un 40% de la población sana), con clínica sugestiva y serología (anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso) positiva. Requiere actualmente su confirmación histológica tras la toma de biopsias duodenales. Tras la retirada del gluten de la dieta, se produce una mejoría clínica e histológica y una negativización del perfil serológico, estableciéndose el diagnóstico definitivo de EC.

Sin embargo, en nuestro caso existía atrofia vellositaria pero la serología fue repetidamente negativa. En este caso, siempre deben considerarse tres factores: a) considerar otras causas de atrofia vellositaria (comentadas y excluidas

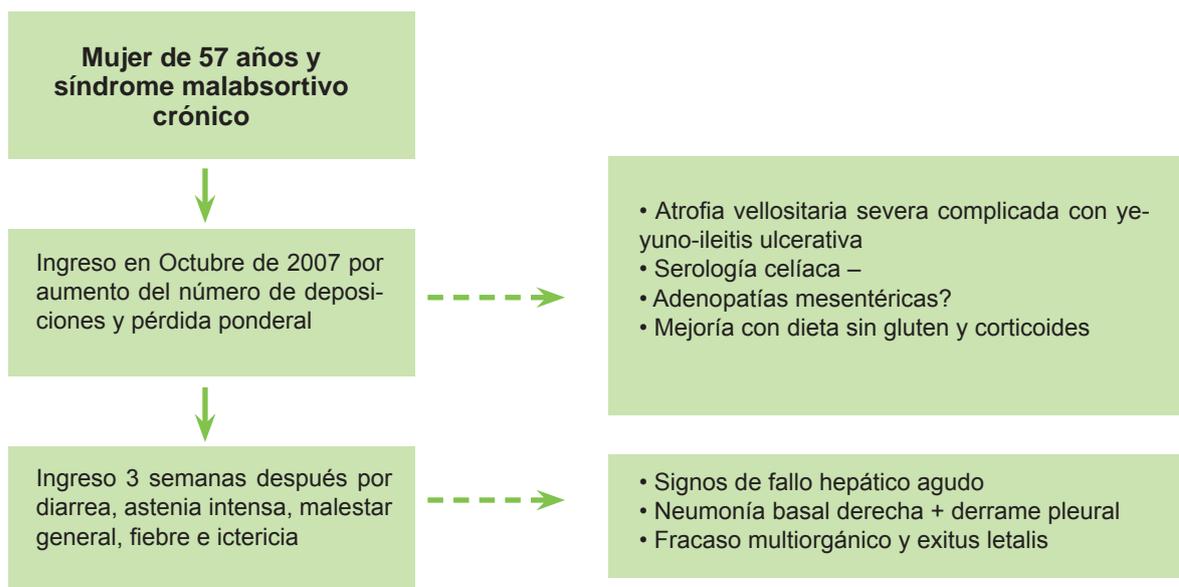


Figura 1

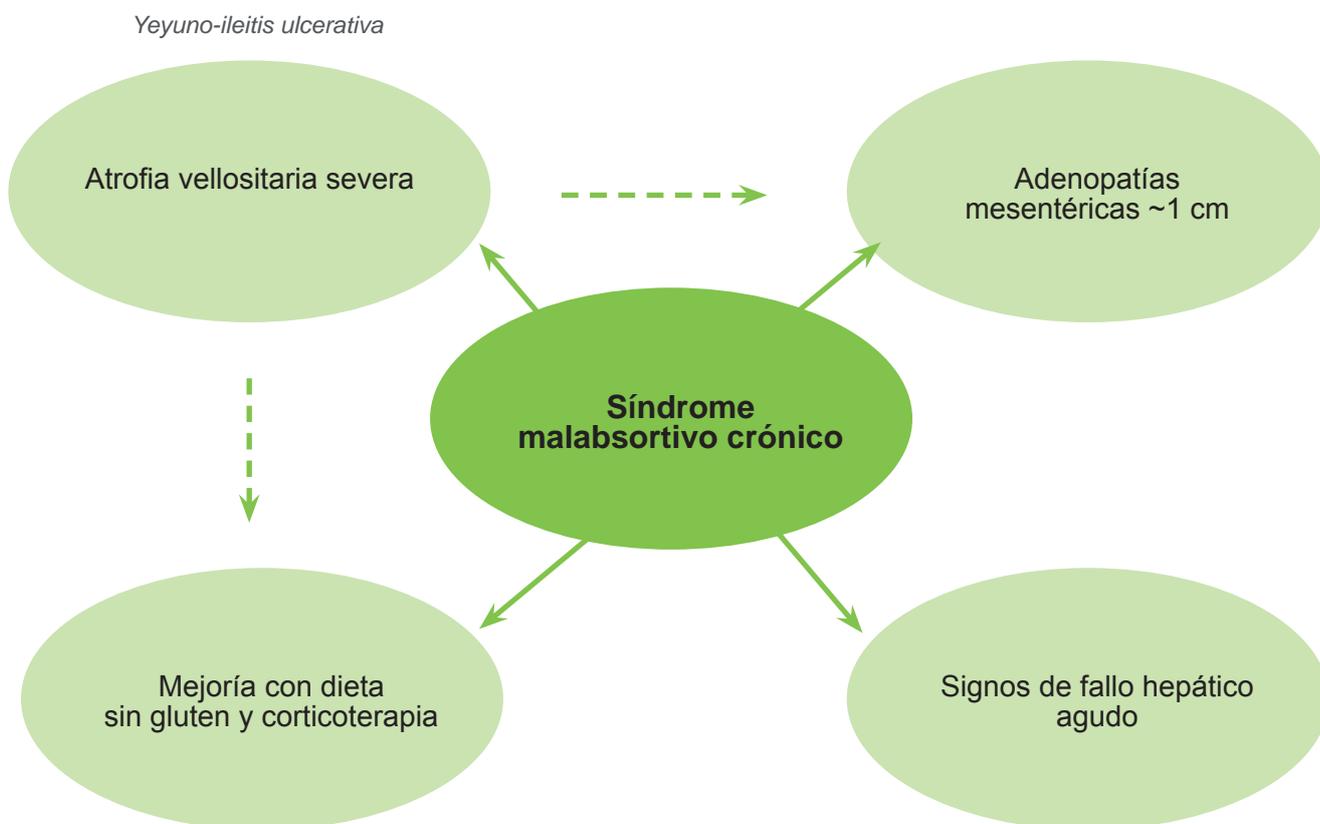


Figura 2

Atrofia vellositaria

- Síndromes Sprue
 - Enfermedad celíaca
 - Sprue colágeno, sprue refractario
 - Síndrome de cavitación del nódulo mesentérico
- Causas infecciosas (sprue tropical, giardiasis, strongiloidiasis, gastroenteritis, Whipple)
- Enteropatía autoinmune
- Linfangiectasia intestinal crónica
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enteropatía asociada a inmunodeficiencia (Déficit de IgA, IVC, VIH)
- Otras (G-E eosinofílica, Sdr. Zollinger-Ellison, Linfoma...)

Figura 3

| | Celiaquía | E. autoinmune |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Diarrea</i> | Respuesta a DSG | No respuesta a DSG |
| <i>Cambios endoscópicos/ microscópicos</i> | No específicos Respuesta a DSG | No específicos No respuesta a DSG |
| <i>Edad</i> | Todas | > en niños |
| <i>Anticuerpos TG</i> | ~ 100% | 30% |
| <i>Anticuerpos antienterocito</i> | Ausentes | Presentes |
| <i>Linfocitos IE</i> | N ó > | < |
| <i>Afectación multiorgánica</i> | No | Sí |
| <i>Pronóstico</i> | Bueno (si DSG) | Desconocido |

Figura 4

previamente, salvo la EA), b) estudio del HLA DQ2/DQ8 (su negatividad excluye el diagnóstico de EC y, c) valorar la respuesta del paciente a una dieta estricta sin gluten (la mejoría prácticamente establece el diagnóstico de EC).

Nuestra paciente, desde el 2001 había realizado dieta sin gluten de forma estricta con normalización del número de deposiciones, recuperación ponderal de 20 kgs y se encontraba clínicamente asintomática. Además, el estudio HLA DQ2/DQ8 fue positivo.

En cuanto a la EA, ésta es una entidad clínica poco frecuente en la cual trigger o "gatillo" desencadenante de la misma no se conoce. Suele darse principalmente en niños, los anticuerpos antienterocito están presentes, cursa con afectación multiorgánica y su pronóstico es desconocido. Pero el dato más significativo es la ausencia de mejoría tras dieta sin gluten. Las principales diferencias entre EC y EA se exponen en la [figura 4](#).

Por tanto, a pesar de una serología persistentemente negativa, la mejoría ante una dieta estricta sin gluten, la positividad del HLA DQ2/DQ8 y la exclusión de otras posibles causas de atrofia vellositaria, hace que podamos concluir que la patología de base de la paciente sea una EC.

Sin embargo, ¿por qué recurrieron los síntomas después de un control inicial de los mismos?

Los principales factores relacionados con la refractariedad ante una dieta sin gluten son: a) ausencia de cumplimiento dietético estricto), b) ingesta accidental de gluten, c) diagnóstico inicial erróneo, d) EC refractaria y, e) complicación sobreañadida tipo neoplasia, siendo la más frecuente el linfoma asociado a enteropatía.

Los tres primeros factores (a-c) parecen razonablemente descartados en función de lo comentado previamente, por lo que deberíamos centrarnos en la EC refractaria y en la posibilidad de la existencia de un linfoma intestinal (ligado inexorablemente al punto anterior).

La EC refractaria se define por la ausencia de respuesta clínica e histológica a una adecuada dieta sin gluten durante al menos 6 meses y puede ser de primaria (ausencia de respuesta) o secundaria (recidiva tras una mejoría inicial, caso que nos ocupa). A su vez, clásicamente se distinguen dos tipos:

- **Tipo I:** Linfocitos T intraepiteliales con fenotipo no aberrante y expansión policlonal. Expresión superficial de CD3, CD8 y receptor de células T beta (> 50%). Presenta una histología similar a la EC no tratada, suele asociarse a enfermedades autoinmunes e infecciosas y su pronóstico es similar a la población general, empleándose en su tratamiento habitual los corticoides.

- **Tipo II:** Linfocitos intraepiteliales con fenotipo aberrante y expansión monoclonal. El fenotipo está alterado en más del 50% de los LIE, expresando CD3 intracitoplasmático, CD2, CD7, CD 95 y CD 103 superficial, con pérdida de CD3, CD8 y receptor de células T beta. Presenta un peor pronóstico que el tipo I (pues suele ser rebelde a los tratamientos instaurados, principalmente quimioterapia) y asocia yeyuno-ileitis ulcerativa y linfoma T asociado a enteropatía (EATL).

Según lo anteriormente comentado, en nuestra paciente estaríamos ante una EC refractaria secundaria (recidiva tras respuesta inicial a dieta estricta sin gluten) tipo II (ECRT II) (ausencia de los LIE normalmente observados en la EC con predominio de CD8- y complicada con yeyuno-ileitis ulcerativa evidenciada en la capsuloendoscopia).

El EATL es la neoplasia más frecuente asociada a EC. Su riesgo es mayor en pacientes que no realizan dieta estricta sin gluten y en aquellos con ECRT II. Ésta se considera un estadio pre-linfoma, siendo el límite que separa ambas entidades difícil de establecer. De hecho, la diferencia entre una yeyuno-ileitis ulcerativa y un EATL establecido es, compleja y requiere el seguimiento clínico, endoscópico-radiológico y el estudio anatómo-patológico. Macroscópicamente, suele ser multifocal con lesiones ulcerativas y microscópicamente más del 80% son anaplásicos (células grandes), CD56- y CD8- en los no respondedores a dieta sin gluten. Presentan un alto grado de malignidad y su pronóstico es malo.

En cuanto a la presencia de adenopatías mesentéricas, evidenciadas en el TAC y en la Ecoendoscopia, es necesario puntualizar que la presencia de las mismas no es indicativa de linfoma. Suelen sugerir benignidad la ausencia de fiebre, obstrucción intestinal o hemorragia, su tamaño < 1 cm y la ausencia de adenopatías sistémicas (características observadas en nuestra paciente). Además suelen disminuir e incluso desaparecer tras la realización de dieta estricta sin gluten. En este sentido, es necesaria la biopsia de las mismas y el seguimiento evolutivo mediante TAC y Ecoendoscopia. Hasta el momento, la discusión del caso podría resumirse en la [figura 5](#).

En este punto, estaríamos probablemente ante una ECRT II (yeyuno-ileitis ulcerativa), sin poder descartar la existencia sobreañadida de un linfoma asociado a enteropatía (sin que los datos clínicos, de exploraciones endoscópicas y radiológicas complementarias ni diversos estudios anatómo-patológicos de biopsias duodenales o histología de adenopatías nos permitan tomar en mayor consideración dicha posibilidad).

En cuanto al fallo hepático agudo, las causas principales del mismo se recogen en la [figura 6](#). De las etiologías comentadas, podríamos excluir razonablemente todas a excepción de las 3 siguientes:

- **Infección viral oportunista:** Causa frecuente de hepatopatía aguda. Los virus A, B y C, y VEB fueron negativos. Sin embargo, existía una IgM indeterminada para CMV (compatible con infección reciente). Suelen ser frecuentes en individuos inmunodeprimidos y en la biopsia hepática, si bien no se observaban claras inclusiones virales, existían numerosas células multinucleadas y con nucleolo prominente. Se acompaña de esteatosis macrovesicular y patrón de hepatitis portal-periportal.

- **Síndrome de Budd Chiari:** Su relación con la EC es extremadamente rara, reportándose unos 15 casos en la literatura y no existiendo descripciones de presentación como fallo hepático agudo. Normalmente acontece de forma crónica, en ausencia de otros factores predisponentes, en individuos norteafricanos y del sur de Europa. Su tratamiento es la dieta estricta sin gluten y anti-vitamina K, precisando angioplastia en determinados casos.

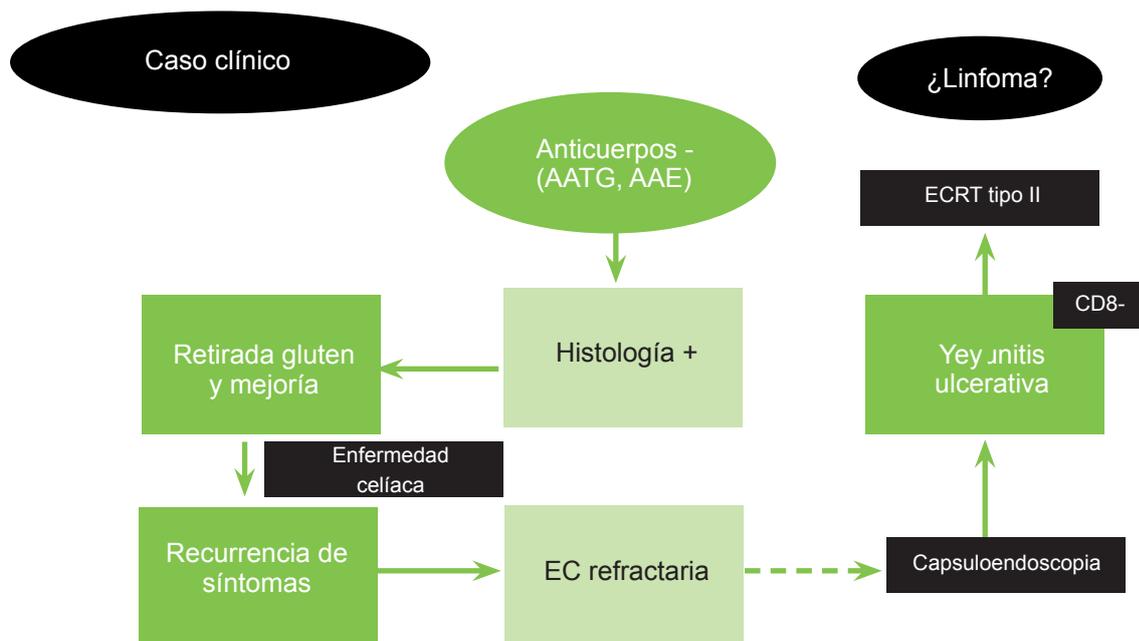


Figura 5

Fallo hepático agudo

- Víricas
 - VHA, VHB, VHC
 - VHS, CMV, VEB
- Tóxico-medicamentosas
- Metabólicas (Enfermedad de Wilson)
- Isquémico-vasculares (Síndrome de Budd-Chiari, hepatitis isquémica)
- Hepatopatía autoinmune
- Hepatocarcinoma
- Infiltración tumoral masiva

Figura 6

- **Infiltración tumoral por Linfoma:** Ocasionalmente, el hígado puede verse afectado por depósitos linfomatosos como lesiones metastásicas. Suele ser secundario a linfomas de localización yeyunal y en general la afectación hepática es limitada y dependiente del curso de la enfermedad intestinal. Excepcionalmente, se han descrito casos de síndrome colestásico fulminante y fallo hepático.

Si valoramos estas tres posibles etiologías en nuestra paciente, la presencia de una IgM indeterminada para CMV, la existencia de numerosas células multinucleadas y con nucleolo prominente en la biopsia hepática y la ausencia de afectación linfomatosa en la misma, harían que el diagnóstico más probable del fallo hepático agudo sea el de infección oportunista por CMV.

Juicio diagnóstico clínico

1.- Enfermedad celíaca refractaria tipo II (yeyunoileitis ulcerativa), sin poder descartar completamente la existencia de un Linfoma T asociado a enteropatía.

2.- Fallo hepático agudo secundario a infección vírica oportunista. Con menor probabilidad la infiltración linfomatosa hepática (caso de existir linfoma asociado a enteropatía)

3.- Causa de muerte: Edema pulmonar.

Descripción hallazgos radiológicos

La paciente tiene realizado estudios radiológicos previos a su ingreso de urgencias en Noviembre 07. En 2001 y octubre 2007 (**Imagen 4**) se realizó estudios con bario esofagogastroduodenal y tránsito intestino delgado, describiéndose tránsito ententecido en 07 (6 horas) y dilatación leve de asas de intestino delgado, con pliegues regulares y en algunas proyecciones levemente prominentes. Se informan dichos estudios considerando un cuadro de malabsorción como primera posibilidad. La RX simple de tórax en octubre 07 es normal.

En octubre 07 se realiza estudio TC abdomen (**Imagen 5**) donde se identifican como hallazgo más relevante la existencia de adenopatías mesentéricas de diferente tamaño, que llegan a medir hasta 1,5 cm, calcificaciones esplénicas y asas de intestino delgado levemente distendidas de forma aislada. No se describen colecciones ni líquido libre.

En noviembre de 07 la paciente acude al servicio de urgencias del hospital, realizándose estudio ecográfico abdominal (**Imagen 6**), en el contexto clínico de fallo hepático agudo. En el estudio ecográfico se describe la existencia de un aumento de tamaño y de la ecogenicidad del hígado, no se visualiza dilatación de vías biliares ni lesiones ocupantes de espacio. Vesícula biliar con leve engrosamiento de sus paredes y presencia de líquido libre en cantidad significativa. La RX simple de tórax realizados con equipo portátil desde su ingreso en urgencias y durante tres días, evidenciaron la presencia de un derrame pleural que aumentaba en los distintos controles, identificándose en el último estudio de tórax (**Imagen 7**) previo al exitus, la existencia de derrame pleu-

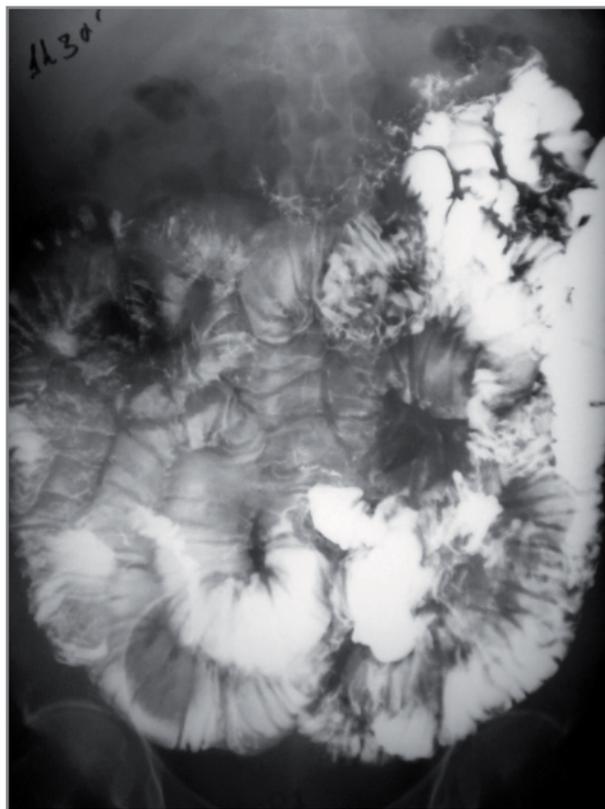


Imagen 4

Tránsito intestino delgado con leve dilatación de asas, pliegues regulares y tiempo tránsito lento. Septiembre 07.



Imagen 5

Adenopatías mesentéricas de hasta 1,5 cm de tamaño. Octubre 07.

ral significativo, edema pulmonar y aumento de densidad en bases pulmonares.

En el diagnóstico diferencial del estudio con bario del intestino delgado, con patrón de dilatación de asas con pliegues normales se plantean: exceso líquido en el contexto de malabsorción, parálisis de la pared (vagotomía, diabetes,

íleo adinámico, hipokaliemia, etc), causas vasculares (isquemia mesentérica, amiloidosis, LES.) y destrucción pared (linfoma, esclerodermia, dermatomiositis). En cuanto al diagnóstico diferencial por la presencia de adenopatías mesentéricas las causas son múltiples entre ellas: infecciosas, inmunológicas, enfermedades neoplásicas (linfoma etc.), endocrinas, de depósito entre otras. Los hallazgos radiológicos encontrados en el estudio ecográfico pueden explicarse en el contexto del fallo hepático agudo; y los valorados en RX simple de tórax secundarios entre otros a fallo multiorgánico.

Sesión clínico-patológica

(Dr. García Escudero, Dra. Mora Cabezas)

El aspecto externo del cadáver se corresponde con el de una mujer con cierta tendencia a la delgadez, con ligero tinte icteríco cutáneo-mucoso y discreto abombamiento abdominal. A la apertura de cavidades se apreció un derrame de características serosas de moderada cuantía en cavidades pleurales, pericárdica y peritoneal. El intestino, tanto delgado

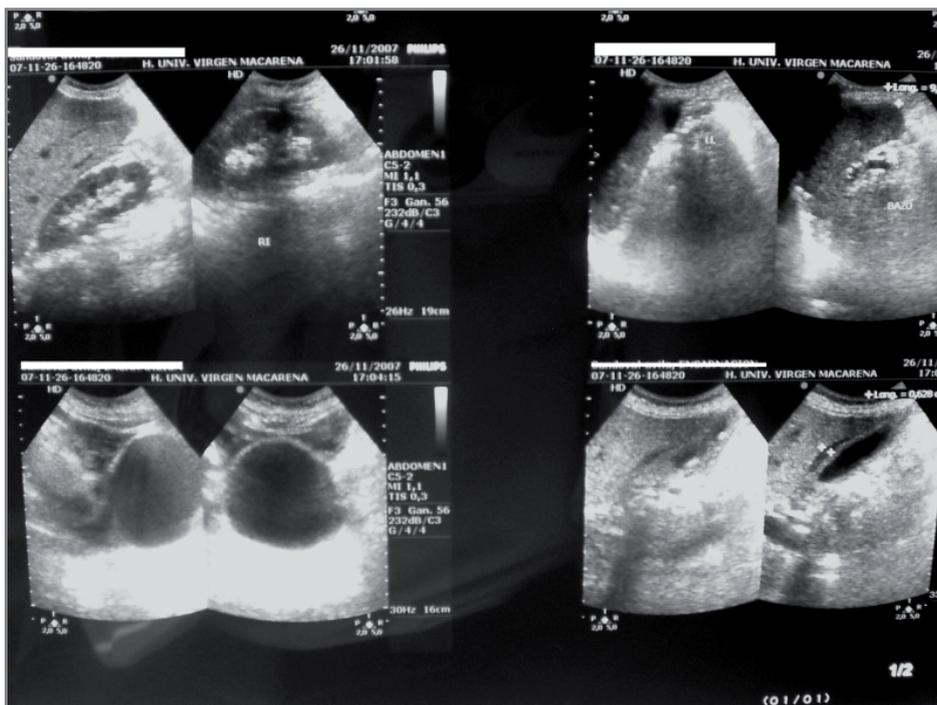


Imagen 6

Ecografía urgencias: Incremento tamaño y ecogenicidad hepática, líquido libre significativo, leve aumento calibre paredes vesícula biliar. Noviembre 07.

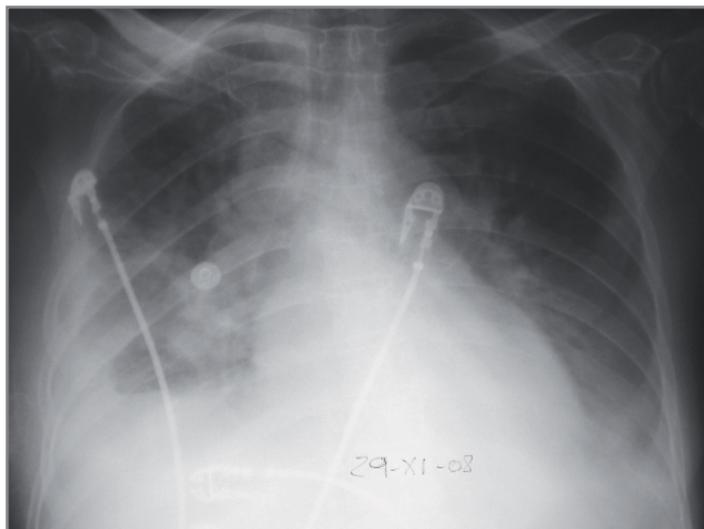


Imagen 7

RS tórax supino 24 horas antes exitus: derrame pleural, edema pulmonar y aumento densidad en bases pulmonares.



Imagen 8

El intestino, tanto delgado como grueso, mostró un calibre uniforme sin áreas de dilatación y con un grosor parietal uniforme dentro de la normalidad.



Imagen 11

El intestino, tanto delgado como grueso, mostró un calibre uniforme sin áreas de dilatación y con un grosor parietal uniforme dentro de la normalidad.



Imagen 9

El intestino, tanto delgado como grueso, mostró un calibre uniforme sin áreas de dilatación y con un grosor parietal uniforme dentro de la normalidad.



Imagen 12

El intestino, tanto delgado como grueso, mostró un calibre uniforme sin áreas de dilatación y con un grosor parietal uniforme dentro de la normalidad.



Imagen 10

A la apertura del intestino la mucosa presentaba pérdida focal de pliegues.

como grueso (Imágenes 8 y 9), mostró un calibre uniforme sin áreas de dilatación y con un grosor parietal uniforme dentro de la normalidad. A la apertura del intestino se apreció el contenido habitual del mismo, sin elementos extraños, presentando la mucosa pérdida focal de pliegues (Imagen 10), con cierto aspecto atrófico en tramos proximales del intestino delgado (Imagen 11), y mínimas áreas de erosión mucosa poco evidentes macroscópicamente (Imagen 12). En ningún punto se evidenció en el intestino la presencia de masas, tumores, ulceraciones francas ni engrosamiento parietal de aspecto neoplásico. Del mesenterio se aislaron 151 ganglios linfáticos blanco-parduscos y elásticos, (Imagen 13) el mayor de 3 x 2,5 cm, que presentan una superficie de corte homogénea grisácea de aspecto tumoral (Imagen 14). Se observaron otras adenopatías de similares características, aunque en menor número y de menor tamaño, en otros niveles del tubo digestivo (curvatura menor gástrica, mesocolon), retroperitoneo y mediastino.



Imagen 13

Del mesenterio se aislaron 151 ganglios linfáticos blanco-parduscos y elásticos.

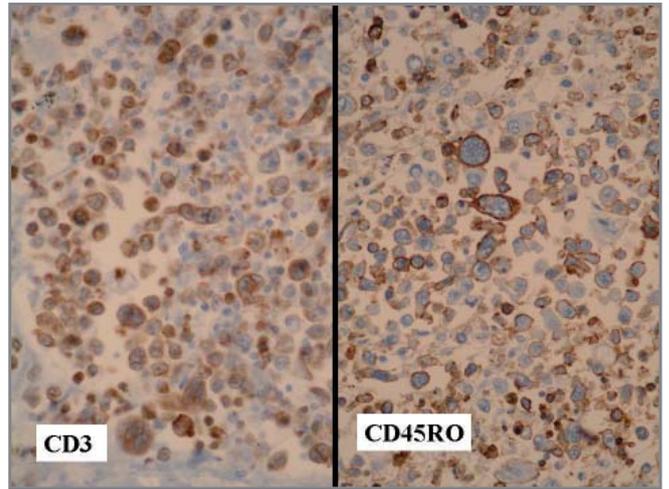


Imagen 16

Las células tumorales eran difusamente positivas para CD3 y CD45RO.

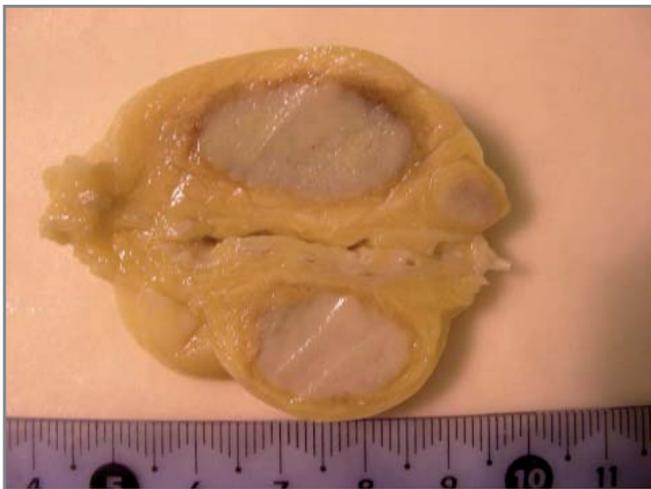


Imagen 14

El mayor de los ganglios mesentéricos de 3 x 2,5 cm, presentaba una superficie de corte homogénea grisácea de aspecto tumoral.

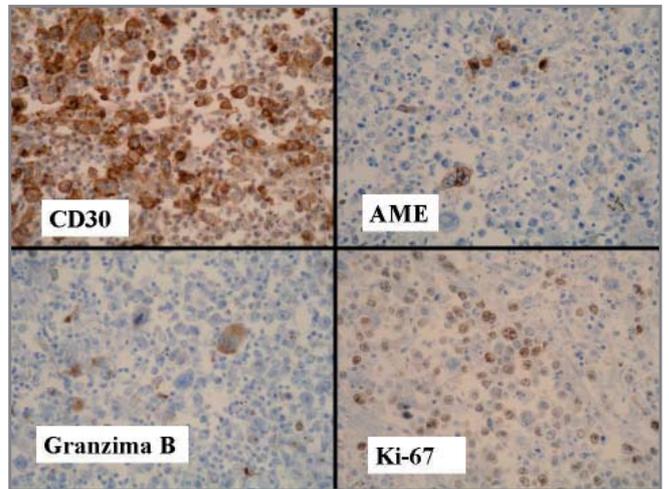


Imagen 17

También presentaban positividad difusa para CD30. Con el Ki-67 se apreciaba un elevado índice de proliferación, advirtiéndose ocasionales células AME y granzima B positivas.

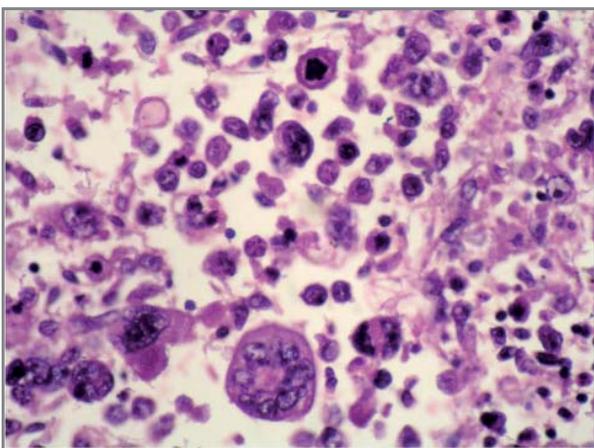


Imagen 15

El estudio histológico de estos ganglios linfáticos puso de manifiesto una neoplasia maligna pleomórfica, que borra la normal arquitectura de los mismos y está constituida por células discohesivas grandes, mono o multinucleadas, con nucleolo prominente y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo o antófilo.

El estudio histológico de estos ganglios linfáticos puso de manifiesto una neoplasia maligna pleomórfica, que borra la normal arquitectura de los mismos y está constituida por células discohesivas grandes, mono o multinucleadas, con nucleolo prominente y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo o antófilo (Imagen 15). El índice mitótico es elevado y, focalmente, adquiere un patrón sinusoidal. Intercalados con las células tumorales se aprecian linfocitos de pequeño tamaño, células plasmáticas y escasos PMN. Las células tumorales muestran el siguiente inmunofenotipo (Imágenes 16-18): CD3, CD45RO y CD30 difusamente positivos; CD5, CD8, CD4, CD20, CD10, CD56, CD57, CD15, ALK, LMP y EBV negativos. Con el Ki-67 se aprecia un elevado índice de proliferación, advirtiéndose ocasionales células AME y granzima B positivas. Se trata por tanto de un linfoma T anaplásico asociado (tipo) a enteropatía.

A pesar de la ausencia de signos macroscópicos de infiltración tumoral en el tubo digestivo, se pudo observar de forma parcheada, discontinua, la presencia de células tumo-

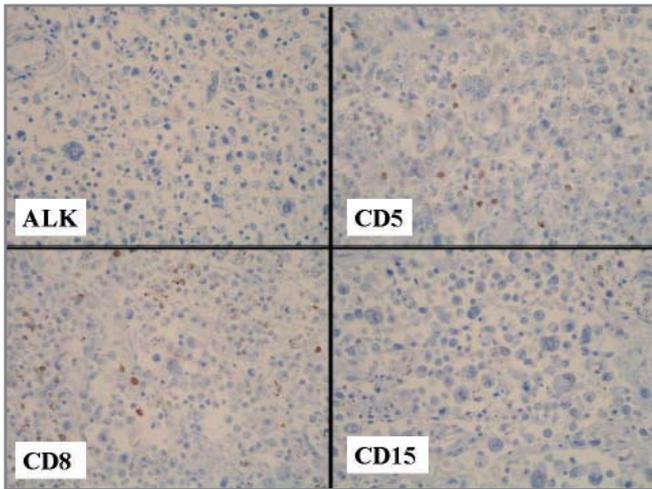


Imagen 18

CD5, CD8, CD4, CD20, CD10, CD56, CD57, CD15, ALK, LMP y EBV fueron negativos.

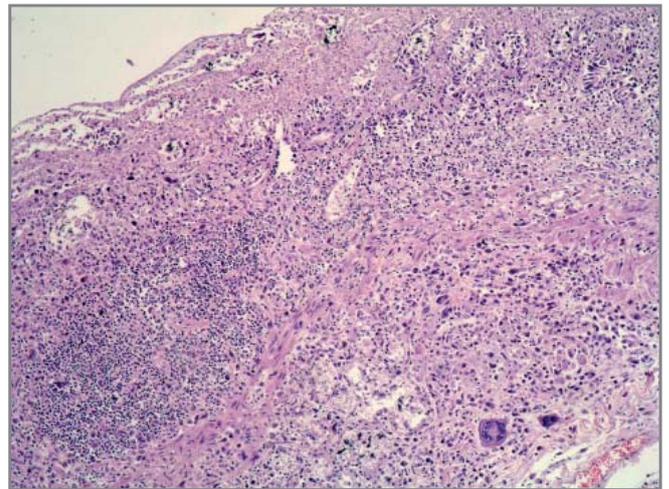


Imagen 20

A pesar de la ausencia de signos macroscópicos de infiltración tumoral en el tubo digestivo, se pudo observar de forma parcheada, discontinua, la presencia de células tumorales situadas principalmente en la zona basal de la mucosa y submucosa superficial.

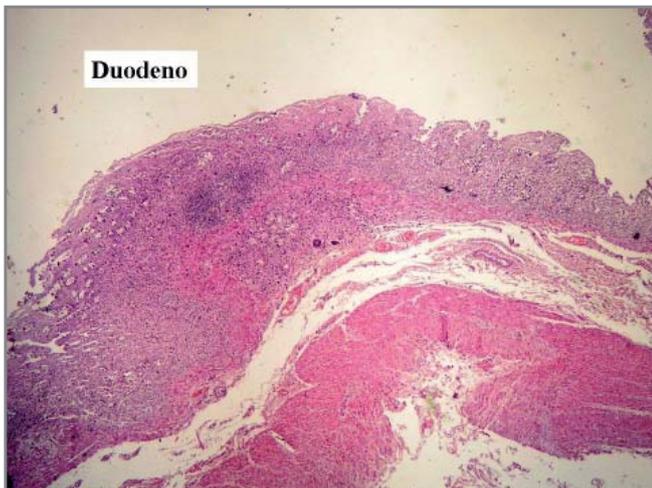


Imagen 19

A pesar de la ausencia de signos macroscópicos de infiltración tumoral en el tubo digestivo, se pudo observar de forma parcheada, discontinua, la presencia de células tumorales situadas principalmente en la zona basal de la mucosa y submucosa superficial.

rales situadas principalmente en la zona basal de la mucosa y submucosa superficial (Imágenes 19-20). Tan sólo en escasos focos de dimensiones milimétricas existía una afectación transparietal de capas más profundas. La afectación del tubo digestivo aunque predominaba en yeyuno e ileon también se extendía a colon y estómago. La mucosa no tumoral del intestino delgado mostró una enteropatía severa con atrofia vellositaria total-subtotal en tramos proximales (se apreció mejor en las biopsias dada la autólisis que acompaña a la autopsia).

El hígado pesó 1900 gr. y era, amarillento, homogéneo y con fácil ruptura a la presión digital, sin masas tumorales, ni lesiones focales. El examen histopatológico reveló un infiltrado linfocitario portal constituido por linfocitos pequeños con PMN neutrófilos y eosinófilos y presencia de ocasionales células tumorales pleomórficas (Imagen 21). Además existía una leve-moderada esteatosis macrovesicular de predominio periportal con focos de necrosis hepatocelular confluentes (de difícil valoración dada la autólisis acompañante) (Imagen 22).

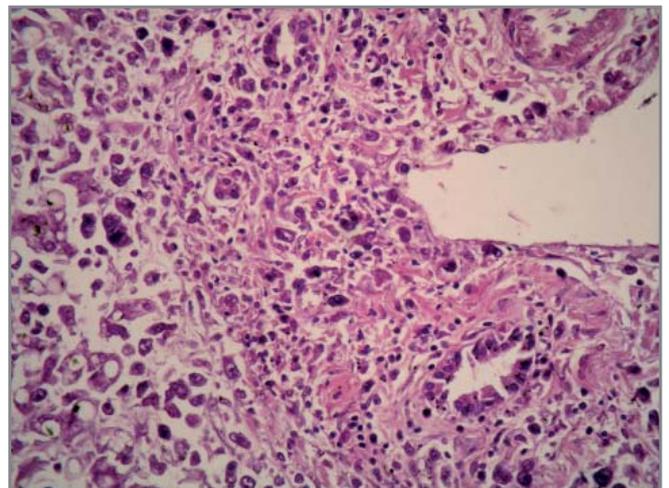


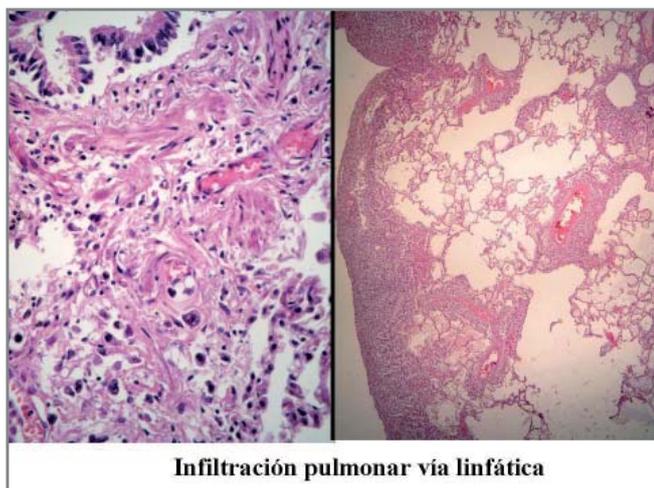
Imagen 21

El examen histopatológico del hígado reveló un infiltrado linfocitario portal constituido por linfocitos pequeños con PMN neutrófilos y eosinófilos y presencia de ocasionales células tumorales pleomórficas.



Imagen 22

Además existía una leve-moderada esteatosis macrovesicular de predominio periportal con focos de necrosis hepatocelular confluentes, de difícil valoración dada la autólisis acompañante.



Infiltración pulmonar vía linfática

Imagen 23

En los pulmones microscópicamente se evidenció infiltración neoplásica siguiendo los trayectos linfáticos (tractos broncovasculares y pleura).

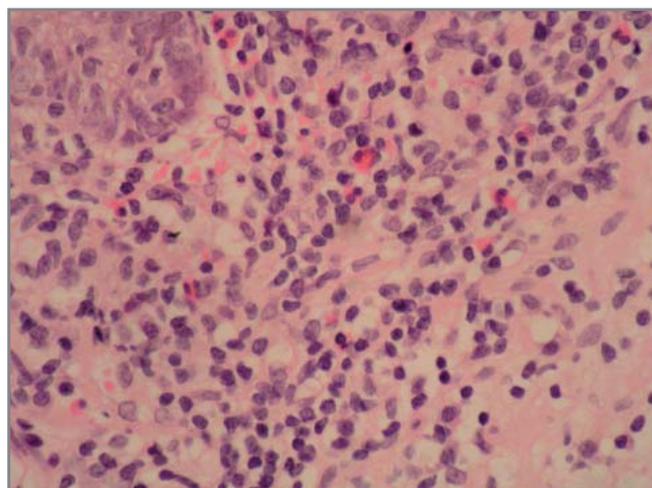


Imagen 26

De igual modo en la biopsia intestinal había un infiltrado linfocitario en lámina propia sin afectación epitelial llamativa constituido por células pequeñas no pleomórficas, no tumorales.

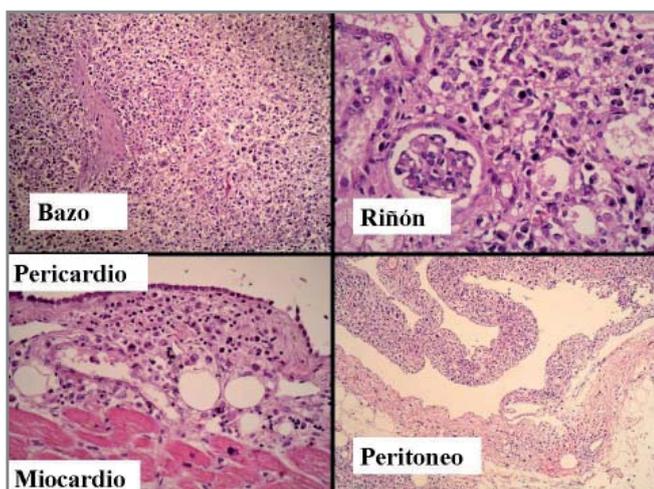


Imagen 24

El bazo pesó 100 gr y aunque no mostraba alteraciones macroscópicas significativas, mostró una infiltración tumoral difusa de la pulpa roja. Otras vísceras y estructuras con invasión tumoral microscópica fueron el peritoneo, el pericardio y los riñones.

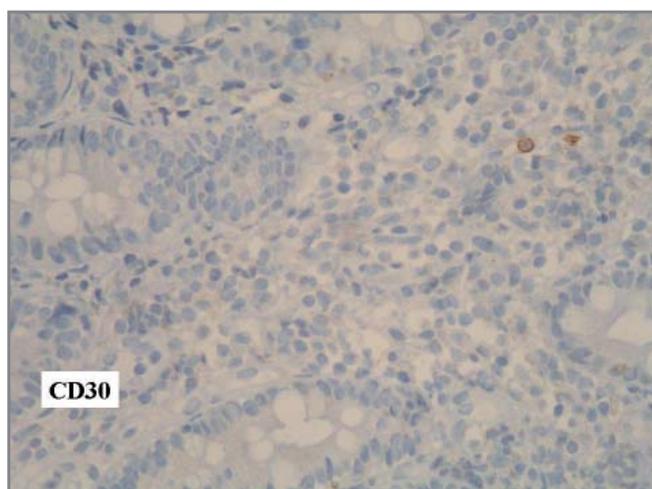
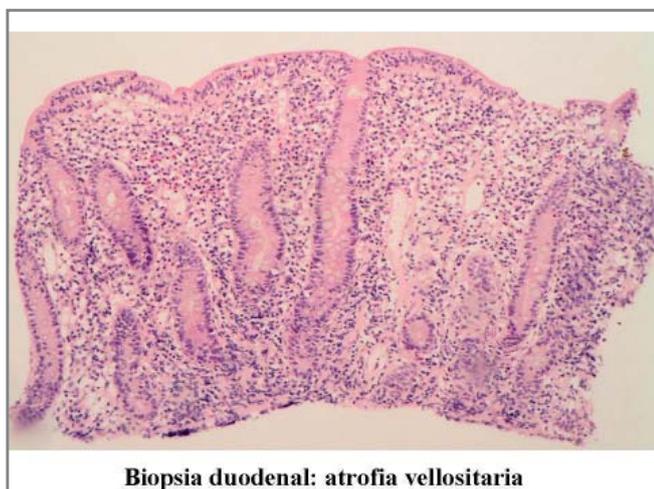


Imagen 27

La realización de técnicas inmunohistoquímicas a posteriori (CD30) permiten excluir la presencia de células tumorales en las muestras biopsicas de intestino.



Biopsia duodenal: atrofia vellositaria

Imagen 25

En la biopsia intestinal se apreció una atrofia vellositaria subtotal-total.

Los pulmones pesaron 900 y 800 gr (derecho e izq.) respectivamente y presentaban un aspecto edematoso y congestivo sin lesiones focales. Microscópicamente se evidenció infiltración neoplásica siguiendo los trayectos linfáticos (tractos broncovasculares y pleura) (Imagen 23). El bazo pesó 100 gr y aunque no mostraba alteraciones macroscópicas significativas, mostró una infiltración tumoral difusa de la pulpa roja. Otras vísceras y estructuras con invasión tumoral microscópica fueron el peritoneo, el pericardio y los riñones (Imagen 24).

Los principales hallazgos de la autopsia quedan resumidos en la figura 7.

Comentarios

El linfoma T tipo enteropatía es una entidad clínico-

DIAGNÓSTICO ANATÓMICO FINAL

I. Linfoma de células T tipo enteropatía (asociado a enteropatía), ampliamente diseminado, con afectación de:

- Tubo digestivo
- Ganglios linfáticos mesentéricos, mesocólicos, retroperitoneales y mediastínicos
- Hígado
- Bazo
- Serosas (peritoneo, pericardio, pleura)
- Riñones
- Pulmones

II. Enteropatía severa con atrofia vellositaria.

III. Alteraciones compatibles con fallo multiorgánico (causa de la muerte):

- Derrame pleural, pericárdico y ascitis.
- Edema pulmonar.
- Necrosis hepatocelular. Esteatosis.

Figura 7

patológica infrecuente reconocida en la última clasificación de la OMS de los tumores linfoides y que ha sido referida por algunos autores como linfoma T asociado a enteropatía. El presente caso muestra algunos aspectos de interés que merecen algún comentario: origen intestinal o ganglionar de la neoplasia, biopsia intestinal (enfermedad de base, afectación linfomatosa), afectación hepática.

Cuando una neoplasia se encuentra ampliamente diseminada, como sucede en nuestro caso, es difícil (y de interés principalmente académico) establecer con certeza el origen preciso de la misma. Aunque este tipo de linfomas suelen tener un origen intestinal, se han descrito formas extradigestivas y el grueso de la masa tumoral se sitúa en el sistema mononuclear fagocítico (ganglios linfáticos, bazo) no siendo la afectación intestinal mucho mayor que la de otras vísceras (pulmones, hígado...) por lo que no se puede excluir con seguridad un origen extradigestivo.

Las dos biopsias intestinales realizadas 7 años y pocos meses antes del exitus, mostraron similares alteraciones histológicas. Básicamente consisten en una atrofia vellositaria subtotal-total (Imagen 25) que se acompaña de un infiltrado linfocitario en lámina propia sin afectación epitelial llamativa constituido por células pequeñas no pleomórficas (Imagen 26) predominantemente CD3+ pero con una población CD8+ bien representada. Aunque estas alteraciones histológicas son compatibles con una enfermedad celiaca (lesión tipo 3 de Marsh) no son específicas ni diagnósticas de la misma siendo necesaria la correlación con otros datos para un diagnóstico etiológico preciso. La población linfoide presente en la biopsia (linfocitos pequeños) (Imagen 26) es muy distinta morfológicamente de la celularidad neoplásica evidenciada en la autopsia y la realización de técnicas inmunohistoquímicas a posteriori (CD30) (Imagen 27) permi-

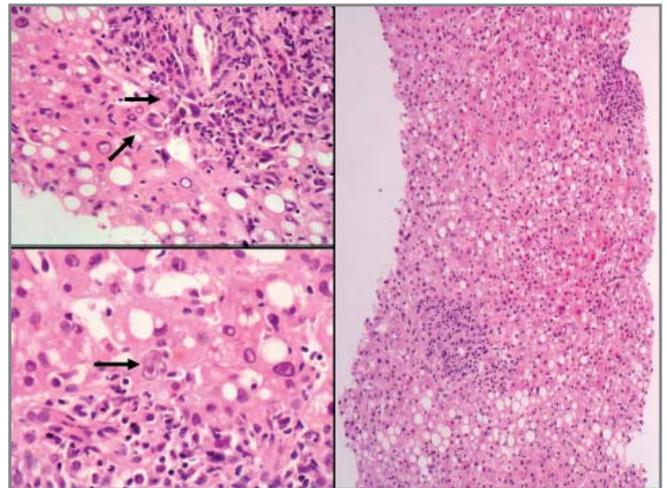


Imagen 28

La biopsia hepática mostró relativa preservación arquitectural con expansión de los espacios porta con un infiltrado inflamatorio polimorfo con linfocitos, histiocitos y neutrófilos que muestran tendencia a rebasar la lámina limitante. En el lobulillo se advierte una esteatosis macrovesicular de predominio periportal que se acompaña de necrosis hepatocelular ocasional y un infiltrado inflamatorio inespecífico. No se advierten inclusiones virales claras aunque se aprecian ocasionales células multinucleadas bizarras y con nucleolo prominente (flechas).

ten excluir la presencia de células tumorales en las muestras biópsicas.

La biopsia hepática (Imagen 28), realizada pocos días antes del exitus, mostró relativa preservación arquitectural con expansión de los espacios porta con un infiltrado inflamatorio polimorfo con linfocitos, histiocitos y neutrófilos que muestran tendencia a rebasar la lámina limitante. En el

lobulillo se advierte una esteatosis macrovesicular de predominio periportal que se acompaña de necrosis hepatocelular ocasional y un infiltrado inflamatorio inespecífico. Existen frecuentes "núcleos glucogénicos" y escasos agregados histiocitarios microgranulomatosos. Con las técnicas especiales se advierte un discreto incremento de los depósitos férricos y un colapso focal de la trama reticulínica. No se advierten inclusiones virales claras aunque se aprecian ocasionales células multinucleadas bizarras y con nucleolo prominente. El estudio inmunohistoquímico para CMV, herpes y EBV fue negativo. No obstante y dado el contexto clínico, estas alteraciones celulares fueron inicialmente interpretadas como un posible efecto citopático de una infección viral no detectada. A la luz de los hallazgos de autopsia y tras la ampliación del estudio inmunohistoquímico se pone de manifiesto el carácter neoplásico de dichas células. En este sentido, algunos artículos señalan las dificultades para el diagnóstico histopatológico de linfoma en biopsias hepáticas, señalándose un índice de falsos negativos de al menos el 50% en biopsias percutáneas¹. Particularmente difícil resulta la distinción de un linfoma T (como el que nos ocupa) de una hepatitis viral o inducida por drogas², siendo necesarios estudios adicionales moleculares de clonalidad².

La afectación hepática en el curso de neoplasias hematolinfoides no es infrecuente y generalmente se limita a una elevación de enzimas hepáticas. Un fallo hepático como forma de presentación clínica de un linfoma es muy infrecuente habiéndose descrito 25 casos hasta el 2003³. En estos casos la mortalidad es elevada (83%)³ con una supervivencia media de 10 días³.

Bibliografía

1. Suzuki N, Tsuji H, Nakamura S, Asabe H, Sueishi K, Fujishima M. An autopsy case of Ki-1 lymphoma associated with hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(1):115-7.
2. Loddenkemper C, Longerich T, Hummel M, Ernestus K, Anagnostopoulos I, Dienes HP, Schirmacher P, Stein H. Frequency and diagnostic patterns of lymphomas in liver biopsies with respect to the WHO classification. *Virchows Arch.* 2007; 450(5):493-502.
3. Lettieri CJ, Berg BW. Clinical features of non-Hodgkins lymphoma presenting with acute liver failure: a report of five cases and review of published experience. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(7):1641-6.