

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

María Argelia Escobar-Sánchez,* Carlos Serrano-Bello,* Carlos Ortiz-Hidalgo,**** Enory Almanza-Miranda,** Salvador Villalpando-Carrión,** Elisa Dorantes-Acosta,*** Pedro F Valencia-Mayoral*

RESUMEN

La enfermedad inmunoproliferativa o linfoma del Mediterráneo es un linfoma que se ha asociado con infección por *Campylobacter jejuni*, que se caracteriza por una producción excesiva de células plasmáticas, que carece de cadenas ligeras alfa y produce cadenas pesadas deficientes. Los pacientes, generalmente en la tercera y cuarta década de la vida, cursan con diarrea crónica y síndrome de malabsorción. Es muy rara en niños y adolescentes. Informamos el caso de una adolescente de 16 años, con síndrome de malabsorción intestinal y diarrea crónica. Las biopsias del esófago fueron normales; las del estómago y el duodeno mostraron un infiltrado linfoplasmocitario extenso en la lámina propia. El estudio de inmunohistoquímica mostró células plasmáticas y las citoqueratinas evidenciaron la lesión linfoepitelial que caracteriza a esta enfermedad.

Palabras clave: intestino delgado, enfermedad inmunoproliferativa.

ABSTRACT

Immunoproliferative disease (or Mediterranean disease) is a lymphoma related to *Campylobacter jejuni* infection, which is characterized by an excessive production of plasmatic cells, which lacks of alpha light chains and produces deficient heavy chains. Patients, generally in the third and fourth decades of life, have chronic diarrhea and intestinal malabsorption syndrome. It is very infrequent in children and adolescents. We report the case of a 16-year old girl, with intestinal malabsorption syndrome and chronic diarrhea. Esophagus biopsies were normal; stomach's and duodenal showed an extended lymphoplasmocytic infiltrate in the lamina propria. Immunohistochemical study showed plasmatic cells and cytokeratins showed lymphoepithelial lesion, which characterizes this disease.

Key words: small bowel, immunoproliferative disease.

La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, o linfoma del Mediterráneo,¹ es una forma especial de linfoma tipo MALT (linfomas del tejido linfoide asociado con mucosas) que de acuerdo con la clasificación de la OMS, corresponde a linfomas de células B.¹

Recientemente se ha agregado a la lista de linfomas asociados con enfermedades infecciosas, ya que diversos

estudios moleculares e inmunohistoquímicos han mostrado la presencia de infección por *Campylobacter jejuni* en estas neoplasias.² Se caracteriza por producción excesiva de células plasmáticas que carecen de cadenas ligeras alfa y cadenas pesadas deficientes, principalmente de la inmunoglublina A.³⁻⁵ Clínicamente, los pacientes cursan con diarrea crónica y pérdida de peso, la edad de presentación más frecuente es la tercera y cuarta décadas de la vida; es raro en población mestiza. Responden al tratamiento con antibióticos.^{6,7} Se informa un caso documentado en una adolescente, diagnosticada y tratada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo femenino de 16 años de edad, sin antecedentes de importancia. Inició su padecimiento a los 8 años de edad, con dolor abdominal crónico, intermitente, acompañado de astenia y adinamia. Un año antes de acudir a la institución sufría vómito postprandial, disuria, diarrea fétida sin moco ni sangre, astenia, adinamia y amenorrea.

* Departamento de Patología.

** Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

*** Departamento de Oncología.

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**** Departamento de Patología, Hospital Inglés (ABC), México, DF.

Correspondencia: Dr. Pedro Valencia Mayoral. Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez 162, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. Correo electrónico: vamp_48@yahoo.com

Recibido: noviembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Escobar-Sánchez MA, Serrano-Bello C, Ortiz-Hidalgo C, Almanza-Miranda E y col.. Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. Patol Rev Latinoam 2009;47(1):60-63.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

A su ingreso se encontró una niña de talla baja, con una edad ósea de 9 años, genitales con Tanner 1 por falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de los genitales y de las mamas. Se hospitalizó y se realizaron exámenes de laboratorio de rutina; además, perfil hormonal, determinación de anticuerpos antinucleares y anti ADN; USG pélvica y renal, que fueron normales. Sin embargo, la biometría hemática mostró anemia microcítica hipocrómica. Con base en el cuadro clínico y en los resultados de laboratorio y gabinete, se diagnosticó probable enfermedad celiaca vs linfangiectasia intestinal. La presencia de hipocalcemia, de hipoalbuminemia y linfopenia asociada con diarrea crónica hizo sospechar infangiectasia intestinal. No se pudo aislar ningun germe intestinal bacteriano ni un parásito. Posteriormente se realizaron biopsias de intestino delgado que mostraban macroscópicamente una mucosa multinodular engrosada e hiperémica (figura 1) Se observaron también zonas atroficas en parches con un material blanquecino superficialmente adherido (figura 2). Con base en este resultado se realizó determinación de inmunoglobulinas séricas, que fueron normales (cuadro 1).

La determinación por PCR de inmunoglobulinas fue de 0.405 mg/dL, con valor de referencia (0-0.3 mg/dL). La actividad de albúmina recuperada en heces de 48 h fue de 2.21% equivalente a 1.11% en 24 h: el valor normal es menos de 1%.

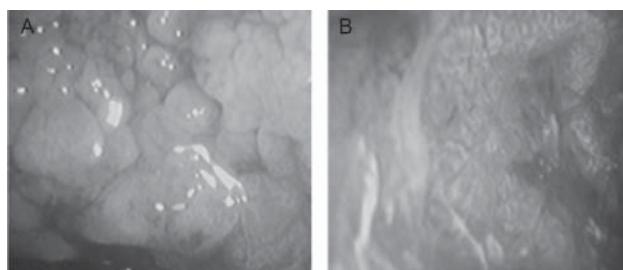


Figura 1. La imagen endoscópica del intestino delgado se muestra en el segmento A; en el B se observa al duodeno con aspecto atrofico, hiperémico y friable, con parches de material blanquecino grumoso superficial.

Cuadro 1. Inmunoglobulinas séricas

Inmunoglobulina	Valor observado (mg/dL)	Valores de referencia (mg/dL)
IgG	897	700-1,600
IgA	427	70-400
IgM	104	40-230

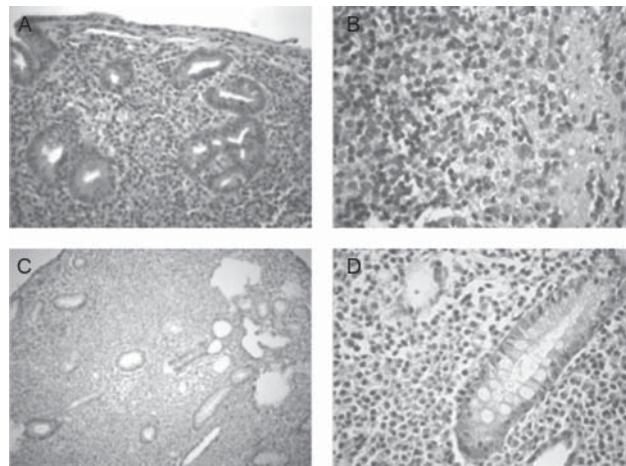


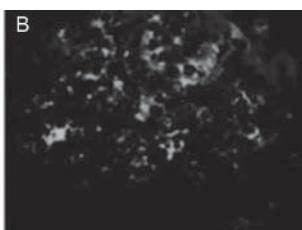
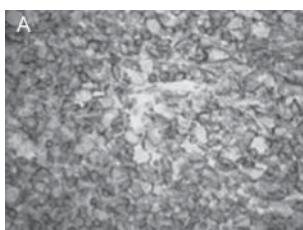
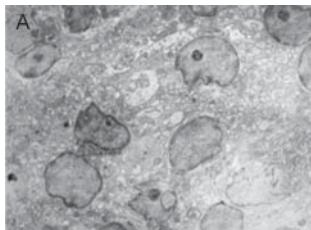
Figura 2. La atrofia del epitelio foveolar del estómago se aprecia en el segmento A, en el B se muestra el infiltrado mononuclear extenso constituido por linfocitos atípicos y células plasmáticas. El duodeno con atrofia de las vellosidades y de las glándulas se aprecia en C y en D la naturaleza linfoplasmocitaria del infiltrado.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En el Departamento de Patología, se recibieron biopsias de esófago (a 23, y 26 cm de la arcada dental) y biopsias del fondo, antro gástrico y duodeno, que mostraron esofagitis crónica leve e inflamación (aguda y crónica en el estómago) no específica y atrofia. Posteriormente se recibieron nuevas biopsias del esófago, estómago y duodeno. Las biopsias esofágicas no mostraron cambios respecto a las anteriores. Sin embargo, en las biopsias del estómago y del duodeno se observó atrofia del epitelio foveolar y de las vellosidades; además, infiltrado inflamatorio extenso en la lámina propia, constituido por linfocitos atípicos y células plasmáticas, además de escasos neutrófilos y hasta 38 eosinófilos por campo de mayor aumento (figura 2). Tomando en consideración el infiltrado mononuclear extenso en la lámina propia, se realizaron reacciones de inmunohistoquímica con los siguientes anticuerpos: CD3, CD20, kappa, lambda, CD138, Ig A, queratina AE1-3 (cuadro 2 y figura 3A). Se realizó además inmunofluorescencia directa e indirecta en el tejido con los siguientes anticuerpos: Ig G, Ig A, Ig M, C4 directo, C1q y fibrinógeno directo, cuyos resultados se muestran en el cuadro 3 y en la figura 3B y estudio de microscopía electrónica que mostró vesículas autofágicas en el epitelio y en la lámina propia, numerosas células plasmáticas (figura 4). Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de enfermedad

Cuadro 2. Resultados de inmunohistoquímica

CD 3	++/+++
CD 20	++/+++
Kappa	++/+++
Lambda	++/+++
CD138	+ en cél. plasmáticas
Ig A	+ en cél. plasmáticas
Citoqueratina AE1-3	+ en el epitelio formando lesiones linfoepiteliales

**Figura 3.** En A, inmunohistoquímica CD 138. En B, inmunofluorescencia directa, anti IgA.**Figura 4.** Microscopia electrónica. En A, se muestran células epiteliales con vacuolas citoplásicas y en el B, numerosas células plasmáticas en la lámina propia del duodeno.

inmunoproliferativa del intestino delgado tipo A (EIPID) o linfoma del mediterráneo.

Con este diagnóstico la paciente fue sometida a una laparotomía exploradora y se tomaron biopsias de hígado y de los ganglios linfáticos mesentéricos para estadificación. La biopsia hepática mostró hepatitis inespecífica; los ganglios linfáticos mesentéricos, hiperplasia reactiva mixta (folicular y sinusal) fueron negativos para infiltración por células neoplásicas (figura 5).

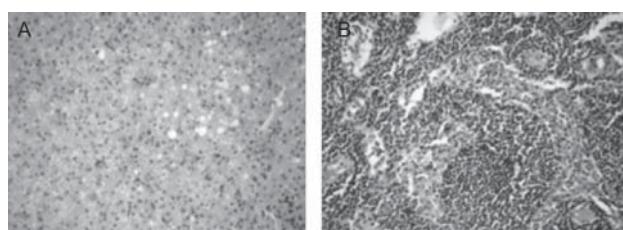
La paciente fue tratada con tetraciclina a dosis de 1 g por día durante seis meses. Después de 14 meses, la paciente se encuentra asintomática con respuesta favorable al tratamiento.

DISCUSIÓN

La presentación clínica de esta paciente, con talla baja y la diarrea crónica hacían pensar en una enteropatía perdedora

Cuadro 3. Resultados de inmunofluorescencia directa

IgG	Positivo (+) 10% de las células
Ig A	Positivo (++) 80% de las células
Ig M	Positivo (+) en escasas células
C3	Positivo (+) en el intersticio
C4	Negativo
C1q	Negativo
Fibrinógeno	Positivo (++) en el intestino

**Figura 5.** La biopsia hepática con cambios mínimos se aprecia en A. Ganglio linfático con hiperplasia sinusal y folicular en B.

de proteínas. En este contexto los estudios clínicos y la endoscopia tienen una imagen prácticamente indistinguible de linfangiectasia intestinal. Habiendo logrado diferenciar con los anticuerpos antiendomisio, antitransglutaminasa y antigliadina que fueron negativos, se pudo descartar razonablemente la enfermedad celiaca. Al igual que otros pacientes descritos en la literatura este caso parece corresponder a un síndrome de malabsorción intestinal. Sin embargo, su condición nutricional corresponde a una desnutrición crónica compensada, a diferencia de los informes sobre pacientes de la literatura, que aparecen con emaciación.⁸

En la población pediátrica, los linfomas de células B más frecuentes son el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células grandes.⁹ Son infrecuentes los linfomas de la zona marginal, los linfoplasmacíticos, los linfomas de las mucosas (MALT) y la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. Sin embargo, esta última enfermedad siempre debe tenerse en cuenta en un paciente con diarrea crónica intratable y pacientes infectados por *Campylobacter jejuni*.²

Diversos estudios citogenéticos han mostrado rearranglos clonales que afectan los genes de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas, principalmente de la inmunoglobulina A, incluyendo la t(9;14) que afecta el gen PAX 5.³ Sin embargo, la naturaleza policlonal del infiltrado y el hecho que en 30 a 70% de los pacientes se

logra remisión con el tratamiento antibiótico no justifica clasificar a esta enfermedad como una verdadera neoplasia; se considera que representa una respuesta a un estímulo antígenico constante y crónico como es el caso de la infección por *Campylobacter jejuni*. Por otra parte, existe una forma agresiva de la enfermedad, ya que algunos pacientes no mejoran durante los primeros seis meses de tratamiento y en otros no se logra remisión completa en el primer año y tienen que ser tratados con esquema de quimioterapia CHOP.^{10,11} Por otra parte, se ha referido que los pacientes no tratados evolucionan a linfomas linfoplasmacíticos e inmunoblasticos (70 a 80%). De ahí la importancia del diagnóstico temprano, puesto que la mayoría de los pacientes sufren complicaciones secundarias a la diarrea crónica, como deshidratación, anemia, retraso en el desarrollo y desnutrición. Por tanto, la evolución a linfomas puede evitarse.

El diagnóstico histopatológico es difícil, ya que el infiltrado está constituido sobre todo por linfocitos y células plasmáticas de aspecto maduro, lo que requiere un estudio completo de inmunohistoquímica que incluya marcadores para linfocitos T y linfocitos B (CD3, CD20, CD45RO, CD45 RA, CD19, CD43, CD5) células plasmáticas (CD138, kappa, lambda) e inmunoglobulinas, que pueden ser evaluadas por inmunofluorescencia en el tejido congelado.

Otro aspecto importante es la determinación de los valores séricos de las inmunoglobulinas a fin de establecer el diagnóstico definitivo. Aunque la enfermedad inmunoproliferativa es una entidad infrecuente en los niños, debe ser considerada en pacientes con diarrea crónica intratable y cambios anatomopatológicos que muestren atrofia y aumento del infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia del intestino delgado e inmunohistoquímica con estudio de anticuerpos. Además, deben determinarse inmunoglobulinas séricas y, en lo posible, confirmar la infección por

Campylobacter jejuni. El diagnóstico temprano permite un índice elevado de curación y evita la progresión a linfomas de alto grado de células B como el linfoma plasmocítico y el linfoma inmunoblastico.

REFERENCIAS

- Rosai and Ackermans Surgical Pathology 9th ed. Vol. 1, pp:735-7. 2004.
- Malik IA, Shamsi Z, Shafquat A, Aziz Z, et al. Clinicopathological features and management of immunoproliferative small intestinal disease and primary small intestinal lymphoma. Pakistan. Med Pediatr Oncol 1995;25(5):400-6.
- Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. Blood 2005;105(6):2274-80.
- Haghghi P, Kharazmi A, Gerami C, Haghshenass M, et al. Primary upper small-intestinal lymphoma and alpha-chain. Report of 10 cases emphasizing pathological aspects. North Am J Surg Pathol 1978;2(2):147-57.
- Martin IG, Aldoori MI. Immunoproliferative small intestinal disease: Mediterranean lymphoma and alpha heavy chain disease. Br J Surg 1994;81(1):20-4.
- Arista-Nasr J, González-Romo MA, Mantilla-Morales A, Lazos-Ochoa M, Ortiz-Hidalgo C. Immunoproliferative small intestinal disease in Mexico. Report of four cases and review of the literature. J Clin Gastroenterol 1994;18(1):67-71.
- Salem PA, Estephan FF. Immunoproliferative small intestinal disease: current concepts. Cancer J 2005;11(5):374-82.
- Zumir A, Parasher G, Movkarzel AA, Guarini L, et al. Immunoproliferative small intestinal disease in a 16- year- old boy presenting as severe malabsorption with excellent response to tetracycline treatment. J Clin Gastroenterol 1998;27(1):85-89.
- Pineda DaboinKM, RosasGarcía MI, Rosas Uribe A. Linfomas no Hodgkin en pacientes pediátricos: características clínicas, histológicas, inmunofenotípicas y genotípicas. Patología 2007;45:169-78.
- Zucca E, Bertoni F. Another piece of the MALT lymphomas. J Clin Oncol 2005;23:4832-4.
- Lecuit M, Abachin E, Matin A, Puyart C, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. N Engl J Med 2004;350:239-48.