



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Linfomas T intestinais primarios:  
Caracterización histopatolóxica e serie  
de casos**

**Linfomas T intestinales primarios:  
Caracterización histopatolóxica y serie  
de casos**

**Primary T-cell intestinal lymphomas:  
Histopathological characterization and  
case-series study**

**Autor:** Víctor Manuel Diéguez Iglesias

**Titor:** Máximo Francisco Fraga Rodríguez

**Departamento:** Ciencias Forenses,  
Anatomía Patolóxica, Xinecoloxía e  
Obstetricia, e Pediatría

Xuño de 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

## Agradecementos

Ao meu tutor, Máximo, por descubrireme un mundo apaixonante hai tres anos na aula e guíarme nel ata o final desta etapa.

Ao persoal do Biobanco do CHUS, a Laura Rojo e a todo o Servizo de Anatomía Patolóxica do CHUS pola súa inestimable colaboración neste proxecto.

## Resumo

**Antecedentes:** Os linfomas T intestinais primarios son tumores moi pouco frecuentes na poboación xeral, pese a ser o lugar de asentamento máis frecuente nos linfomas extraganglionares. Polo seu pronóstico infausto e a súa asociación a unha enfermidade de moderada prevalencia como a celiacía constitúen un problema de saúde relevante a nivel global. Existen diferentes subtipos histolóxicos que foron reclasificados pola Organización Mundial da Saúde en 2017, condicionando así a súa evolución clínica. Neste traballo pretendeuse caracterizar os tumores diagnosticados na área sanitaria de Santiago de Compostela dende o 2000 así como adaptar o seu diagnóstico ás clasificacións máis recentes.

**Material e métodos:** Elaborouse unha revisión bibliográfica de carácter narrativo acerca de ditos tumores, así como unha serie de 5 casos que corresponderon á totalidade de diagnósticos na área sanitaria e períodos citados.

**Resultados:** Nos paneis inmunohistoquímicos aplicados aos tumores con finalidade diagnóstica apareceu concordancia case total entre os marcadores referidos na literatura e os marcadores positivos nos casos. Unha excepción foi o caso 4, que presentaba un inmunofenotipo incompatible co seu subtipo histolóxico segundo as últimas clasificacións.

**Conclusións:** Os linfomas T intestinais primarios son unha patoloxía infrecuente no noso medio (5 casos reportados). Unha proporción significativa dos casos manteñen unha asociación cunha enfermidade celíaca basal (40%) e presentan un inmunofenotipo acorde ao esperado da súa linaxe T. Pese a isto, un dos tumores (caso 4) reclasifícase en función do inmunofenotipo de EATL a MEITL. Coa constante innovación no campo da inmunoterapia, comezamos a contar con fármacos dirixidos fronte a moléculas expresadas polos tumores estudados, co que se espera unha maior evidencia con respecto a novos usos dos mesmos.

**Palabras chave:** Linfoma intestinal, enteropatía, inmunohistoquímica, CD.

## Resumen

**Antecedentes:** Los linfomas T intestinales primarios son tumores muy poco frecuentes en la población general, a pesar de ser el lugar de asentamiento más frecuente en los linfomas extraganglionares. Por su pronóstico desfavorable y su asociación a una enfermedad de moderada prevalencia como la celiacía, constituyen un problema de salud relevante a nivel global. Existen diferentes subtipos histológicos que fueron reclasificados por la Organización Mundial de la Salud en 2017, condicionando así su evolución clínica. En este trabajo se pretendió caracterizar los tumores diagnosticados en el área sanitaria de Santiago de Compostela desde el 2000 así como adaptar su diagnóstico a las clasificaciones más recientes.

**Material y métodos:** Se elaboró una revisión bibliográfica de carácter narrativo acerca de dichos tumores, así como una serie de 5 casos que correspondieron a la totalidad de diagnósticos en el área sanitaria y períodos citados.

**Resultados:** En los paneles inmunohistoquímicos aplicados a los tumores con finalidad diagnóstica apareció concordancia casi total entre los marcadores referidos en la literatura y los marcadores positivos en los casos. Una excepción fue el caso 4, que presentaba un

inmunofenotipo incompatible con su subtipo histológico según las últimas clasificaciones. Los reordenamientos monoclonales como mecanismo molecular de los tumores fueron encontrados con una frecuencia del 20% para IgH y del 60% para TCR.

**Conclusiones:** Los linfomas T intestinales primarios son una enfermedad poco común en nuestro medio (5 casos reportados). Una proporción significativa de los casos están asociados con enfermedad celíaca subyacente (40%) y presentan un inmunofenotipo acorde con la estirpe T esperada. A pesar de esto, uno de los tumores (caso 4) fue reclasificado en función del inmunofenotipo de EATL a MEITL. Con la constante innovación en el campo de la inmunoterapia, ahora contamos con medicamentos dirigidos contra moléculas expresadas por los tumores estudiados, lo que se espera que proporcione una mayor evidencia con respecto a nuevos usos de los mismos.

**Palabras clave:** Linfoma intestinal, enteropatía, inmunohistoquímica, CD.

## Abstract

**Background:** Primary intestinal T-cell lymphomas are very rare tumors in the general population, despite being the most common site of involvement in extranodal lymphomas. Due to their unfavorable prognosis and their association with a moderately prevalent disease such as celiac disease, they are a relevant health problem globally. There are different histological subtypes that were reclassified by the World Health Organization in 2017, thus conditioning their clinical evolution. In this study, we aimed to characterize the tumors diagnosed in the health area of Santiago de Compostela since 2000 and to adapt their diagnosis to the most recent classifications.

**Materials and Methods:** We conducted a narrative literature review of these tumors and a series of 5 cases that corresponded to all diagnoses in the mentioned health area and periods.

**Results:** The immunohistochemical panels applied to the tumors for diagnostic purposes showed almost complete agreement between the markers reported in the literature and the positive markers in the cases. An exception was case 4, which had an immunophenotype that was incompatible with its histological subtype according to the latest classifications. Monoclonal rearrangements as a molecular mechanism of tumors were found with a frequency of 20% for IgH and 60% for TCR.

**Conclusions:** Primary intestinal T-cell lymphomas are a rare condition in our region (5 reported cases). A significant proportion of cases are associated with underlying celiac disease (40%) and exhibit an immunophenotype consistent with the expected T-cell lineage. However, one of the tumors (case 4) was reclassified based on the immunophenotype from EATL to MEITL. With the constant innovation in the field of immunotherapy, we are starting to have targeted drugs against molecules expressed by the studied tumors, which is expected to provide greater evidence regarding their new uses.

**Keywords:** Intestinal lymphoma, enteropathy, immunohistochemistry, CD.

## Lista de abreviaturas

- ALCL:** Anaplastic Large Cell Lymphoma (Linfoma anaplásico de células grandes)
- ALK-1:** Activine-like kinase receptor 1 (Receptor quinasa activina-like tipo 1)
- ATM:** Ataxia-telangiectasia mutated (Ataxia-telangiectasia mutado)
- BACOP:** Bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, oncovin, prednisona
- Bcl-2:** B-cell lymphoma 2 (Linfoma de célula B 2)
- CAR-T:** Chimeric Antigen Receptor T-Cell (Receptor de antígeno quimérico de células T)
- CD:** Cluster of differentiation (Cluster de diferenciación)
- cGy:** CentiGray
- CHOEP:** Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido e prednisona
- CHOP:** Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona
- CHUS:** Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
- DHAP:** Dexametasona, citarabina e cisplatino
- EATL:** Enteropathy-associated T-cell lymphoma (Linfoma T asociado a enteropatía)
- EBER:** Epstein Barr Virus Early RNA (RNA non codificante do virus de Epstein Barr)
- EBV:** Epstein Barr virus (Virus de Epstein Barr)
- EDA:** Endoscopia dixestiva alta
- EMA:** Epithelial membrane antigen (Antígeno de membrana epitelial)
- EPI:** EATL prognostic index (Índice pronóstico do EATL)
- FDG:** Fluorodesoxiglucosa
- FISH:** Fluorescent *in situ hybridization* (Hibridación fluorescente *in situ*)
- FR-2:** Framework region 2 (Rexión de entramado 2)
- FR-3:** Framework region 3 (Rexión de entramado 3)
- Ga-67:** Galio-67
- HIS:** Hibridación *in situ*
- HLA:** Human Leucocyte Antigen (Antígeno leucocitario humano)
- IgH:** Immunoglobulin Heavy Locus (Locus da cadea pesada)
- IHQ:** Inmunohistoquímica
- IL:** Interleuquina
- IPI:** International Prognostic Index (Índice pronóstico internacional)
- ITCLD-GT:** Indolent T cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract (trastorno linfoproliferativo T indolente gastrointestinal)
- JAK/STAT:** Janus kinases/ Signal Transducer and Activator of Transcription (Quinasas Janus/ Transductor de sinais e activador da transcripción)
- Ki-67:** Índice de proliferación celular
- LCA:** Leucocyte common antigen (Antígeno leucocitario común)
- LDH:** Lactato deshidroxenasa
- MAPK:** Mitogen-activated protein kinases (Proteína quinasas activadas por mitóxenos)
- MEITL:** Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (Linfoma T intestinal monomorfo epiteliotropo)
- Mini-BEAM:** Carmustina, citarabina, melfalán e etopósido

**MYO9B:** Myosin IXb protein (Proteína miosina 9b)

**NOS:** Not otherwise specified (Non especificado)

**OMS:** Organización Mundial da Saúde

**PAX-5:** Paired Box 5 (Parella de dominios 5)

**PD-L1:** Programmed cell death protein 1 ligand (Ligando da proteína de morte celular programada 1)

**PACE-BOM:** Prednisolona, doxorrubicina, ciclofosfamida, etopósido, bleomicina, vincristina e metotrexato

**PET:** Positron emission tomography (Tomografía de emisión de positróns)

**ProMACE-MOPP:** Ciclofosfamida, etopósido, metotrexato, folato, prednisona, vincristina e procarbazona

**PS:** Performance status (Estado funcional)

**R-CHOP:** Rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona

**RCD:** Refractory celiac disease (Enfermidade celiaca refractaria)

**RMN:** Resonancia magnética nuclear

**STATB5:** Signal Transducer and Activator of Transcription B5 (Transductor de sinais e activador da transcripción B5)

**TC:** Tomografía computarizada

**TCR:** T-cell receptor (Receptor de célula T)

**TIA1:** TIA1 cytotoxic granule-associated RNA binding protein (Proteína TIA1 de unión a RNA asociada a gránulos citotóxicos)

**TRB:** T-cell receptor beta (Receptor beta de célula T)

**TRG:** T-cell receptor gamma (Receptor gamma de célula T)

# Índice

<b>1. Introducción.....</b>	<b>8</b>
1.1 Concepto.....	8
1.2 Epidemioloxía.....	9
1.3 Etioloxía.....	9
1.4 Caracterización clínica.....	10
1.5 Diagnóstico.....	11
1.6 Estadiaxe.....	12
1.7 Histopatoloxía, inmunofenotipo e xenética.....	13
1.7.1 EATL.....	13
1.7.2 MEITL.....	13
1.7.3 ITCLD-GT.....	15
1.7.4 Linfoma T NOS.....	15
1.8 Prognóstico.....	16
1.9 Tratamento.....	17
<b>2. Xustificación e obxectivos.....</b>	<b>18</b>
2.1 Xustificación do traballo.....	18
2.2 Obxectivos.....	18
<b>3. Material e métodos.....</b>	<b>20</b>
3.1 Mostra do estudo e criterios de inclusión.....	20
3.2 Deseño do estudo.....	20
<b>4. Resultados.....</b>	<b>22</b>
4.1 Perfil dos pacientes, caracterización clínico-patolóxica, análise molecular e tratamento.....	22
4.1.1 Caso 1.....	22
4.1.2 Caso 2.....	24
4.1.3 Caso 3.....	25
4.1.4 Caso 4.....	27
4.1.5 Caso 5.....	28
<b>5. Discusión.....</b>	<b>32</b>
<b>6. Conclusións.....</b>	<b>40</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>41</b>

# 1. Introducción

## 1.1 Concepto

As síndromes linfoproliferativas de estirpe T e NK non son ao longo do aparello dixestivo tan habituais coma os linfomas B, mais adquiren unha profunda relevancia por ser dito tracto dixestivo a localización máis frecuente dentro do grupo de linfomas non Hodgkin extraganglionares (30-40%) (1). Ademais, este grupo de tumores precisan dunha caracterización histopatolóxica exhaustiva, posto que existe habitualmente unha certa similitude inmunofenotípica que contrasta coa heteroxeneidade do perfil clínico e prognóstico de cada un deles (2).

En 2017 elaborouse unha revisión por parte da Organización Mundial da Saúde (OMS) destas entidades, que como novidades máis relevantes incluiu a recategorización dos dous subtipos de linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (EATL, de *Enteropathy-associated T-cell lymphoma*) e dous tumores independentes: EATL de tipo I que agora pasa a ser simplemente EATL, e o EATL de tipo II que agora pasa a ser considerado un proceso independente denominado linfoma intestinal de células T monomorfo epiteliotropo (MEITL, de *Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*) (3). A pesar de que neste traballo nos centraremos principalmente nestas formas previamente mencionadas, tamén teremos en conta o trastorno linfoproliferativo T indolente gastrointestinal (ITCLD-GT, de *Indolent T cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract*), así como o linfoma intestinal de células T NOS (do inglés, *not otherwise specified*), que se caracteriza por non cumprir criterios de ningún dos dous subtipos principais. No 2022 foi publicada unha nova clasificación de neoplasias linfoides da OMS (4) e por parte da ICC (*International Consensus Classification*) (5) sen que existisen modificacións en ditas categorías con respecto á revisión de 2017.

## 1.2 Epidemioloxía

En países occidentais, o EATL é o subtipo de linfoma primario dixestivo máis frecuente dentro do grupo dos tradicionalmente asociados a enteropatía (incluíndo así EATL, MEITL e NOS), representando arredor de dous terzos dos casos. Isto contrasta coas cifras ínfimas en países asiáticos, o que se debe a que a prevalencia se correlaciona de forma directa coa presenza de alelos predispoñentes a enfermidade celíaca na poboación, tales como os haplotipos DQ2 e DQ8 (3).

O EATL ocorre máis frecuentemente entra a sexta e a sétima década da vida e a ratio home/muller é de 1.04-2.8:1. Unha das áreas que presenta maior prevalencia é Europa, cunha frecuencia de 0.05-0.14 casos por cada 100.000 habitantes (6)

Podemos apreciar a correlación no contexto da mostra de pacientes celíacos, dado que nesta poboación a incidencia é de 0.22-1.9 casos por cada 100.000 habitantes (7).

Ao contrario que o EATL, no caso do MEITL a prevalencia está moi aumentada en países asiáticos e non é tan rechamante en países occidentais. Ademáis, non se atopa estatisticamente asociado á enfermidade celíaca e se presenta nun rango de idade amplo de 23-89 anos, cunha mediana de 58 anos na serie de casos máis longa documentada ata a data. O ratio home/muller é de 2:1 (8).

O trastorno linfoproliferativo ITCLD-GT ocorre predominantemente en adultos de sexo masculino (9) e do linfoma T NOS destaca de forma especial a súa prevalencia nos países asiáticos, onde se converteu nun tipo de tumor relativamente frecuente (10).

## 1.3 Etioloxía

Tense visto que o EATL se desenvolve principalmente no contexto dunha enfermidade celíaca refractaria (RCD), asociada á súa vez cunha dieta na que esté presente o gluten ou cunha maior sensibilidade ao mesmo a través da homocigose para HLA-DQ2, entre outros. Esta refractariedade da celiarquía pode subclasificarse en tipo I (linfocitos intraepiteliais policlonales e expresión inmunofenotípica normal) ou tipo II (población linfocítica oligo ou monoclonal, ademáis de expresión inmunofenotípica aberrante) (11).

Deste xeito, pode establecerse unha relación de sinerxia entre o ambiente proinflamatorio propiciado pola RCD II e determinadas citoquinas (principalmente IL-15, aínda que tamén e de forma secundaria IL-2, IL-21 e TNF a través de vías pSTAT5, pAKT e bcl-xL), que se asocian coa proliferación de poboacións linfocíticas malignas e non malignas intraepiteliais. As células aberrantes implicadas na RCD II sobreexpresan receptores para interleuquina 15, ademais dunha alteración manifesta na vía JAK/STAT consistente nunha mutación con ganancia de función de JAK1 e STAT3, que aumentan a súa vez a sensibilidade das células displásicas a dita citoquina e dirixen a tendencia á expansión clonal das mesmas (12). Por este motivo, a propia refractariedade da enfermidade celíaca sumada ás atipias celulares pódese considerar en si mesma un estadio precoz da carcinoxénese. Os mecanismos subxacentes á transformación neoplásica na RCD tipo I ou na enfermidade non refractaria aínda non están claros (13).

No caso do trastorno linfoproliferativo ITCLD-GT, a patoxenia varía moito en función da célula de orixe do tumor, pero demostrouse unha asociación frecuente con alteracións das vías STAT3-JAK2 en pacientes con variante CD4+. Deste modo, poderían ser útiles a nivel diagnóstico as probas de detección de JAK2 por técnicas de hibridación in situ, no caso de querer distinguir o cadro dunha posible etioloxía reactiva (14).

#### 1.4 Caracterización clínica

O EATL preséntase cunha maior frecuencia no intestino delgado (máis do 90% dos casos), sobre todo no xexuno e íleon (15), e típicamente coma unha lesión única (16). Porén, pódese asentar a calquera nivel do tubo dixestivo, e incluso podería presentarse como un proceso noutros órganos coma o bazo ou a pel (normalmente asociado a RCD tipo II) (15). Ademais, é posible que existan lesións focais múltiples nun 32-54% dos casos (16).

A enfermidade celíaca pode diagnosticarse antes (20-73%) ou de forma simultánea á presentación do linfoma (10-58%), e ademais describíronse á súa vez casos de diagnóstico *post mortem* en individuos cuxa sensibilidade á inxesta de gluten permanecera subclínica en vida (16).

Os signos e/ou síntomas máis frecuentes de presentación de EATL consisten en dor abdominal (65-100%) así coma diarrea asociada aos alimentos con gluten (40-70%) en pacientes previamente asintomáticos, ou con recorrencia de síntomas previos no caso daqueles pacientes que xa tivesen sido diagnosticados de enfermidade celíaca con anterioridade e que tivesen respondido favorablemente á dieta sen gluten (16).

O resto de formas de presentación de EATL son cadros sistémicos pouco específicos coma a síndrome constitucional ou manifestacións de carácter dixestivo máis específicas coma a obstrución, perforación ou a hemorraxia intestinal (16).

A nivel de diseminación orgánica, cómpre sinalar que os lugares máis frecuentes de extensión metastásica no EATL son os ganglios linfáticos mesentéricos (nun 35% dos casos), medula ósea (3-18%), pulmóns e estruturas linfáticas mediastínicas (5-16%), figado (2-8%) e pel (5%) (16).

A nivel clínico, o MEITL adoita presentarse de modo moi semellante ao EATL, sendo aquí a presentación aguda con obstrución intestinal representativa de máis da metade dos casos (17).

En contraste co anterior, a clínica do trastorno linfoproliferativo ITCLD-GT presenta uha tendencia maior a asentarse no colon, así como unha asociación frecuente a polipose linfomatoso e pouca relación con invasión ganglionar nin extraganglionar (18). O linfoma T NOS caracterízase por unha variedade clínica que vai desde o individuo asintomático aos síntomas explicados para o resto de subtipos, e tampouco tende á colonización de ganglios linfáticos (19).

## 1.5 Diagnóstico

Os piares do diagnóstico de linfoma T intestinal son a historia clínica na que se recollen signos e síntomas, a exploración física e a biopsia da lesión sospeitosa. A realización da biopsia e o diagnóstico histolóxico establecido son imprescindibles para o diagnóstico de linfoma. Ademais, atoparemos na bioquímica da meirande parte de pacientes unha lactato

deshidroxenasa (LDH) elevada, así como niveis descendidos de albúmina sérica e un discreto grao de anemia (16).

Co fin de observar as zonas de afectación de EATL no tubo dixestivo en caso de sospeita, empregamos unha endoscopia simple, que podería pasar a ser substituída pola enteroscopia de dobre balón ou con cápsula en casos de ulceracións ou masas de grande tamaño (20). Nestes casos, podería estar indicada a biopsia endoscópica.

Para realizar un cribado en pacientes de risco (persoas con celiacuía refractaria establecida) ou para avaliar o grao de resposta ao tratamento, serán de elección o PET con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) e a Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (20).

No 43-90% dos pacientes, detéctase un linfoma de alto grao ao diagnóstico (16).

## 1.6 Estadiaxe

Para estes linfomas emprégase habitualmente o sistema de estadiaxe de Ann Arbor (21):

- **Estadio I:** Só existe unha rexión ganglionar ou estrutura linfática implicada (bazo, timo, etc.)
- **Estadio II:** Dúas ou máis estruturas linfáticas implicadas a un mesmo lado do diafragma.
- **Estadio III:** Implicadas estruturas linfoides a ambos lados do diafragma.
- **Estadio IV:** Implicadas estruturas extraganglionares a maiores da indicada por E.
- A todos os estadios se lles engade a letra A se non presentan síntomas constitucionais e B se presentan febre, sudación abundante ou perda de peso.
- Se hai afectación extraganglionar próxima ao lugar primario, engádese a letra E.

## 1.7 Histopatoloxía, inmunofenotipo e xenética

### 1.7.1 *EATL*

O EATL é un tumor polimorfo composto por células de tamaño mediano ou grande pleomórficas, nas que destaca un nucleolo prominente e un citoplasma pálido. En case a metade dos casos (40%) aparecen células de citomorfoloxía anaplásica (16).

As células tumorais pódense ver inmersas nun microambiente inflamatorio cunha presenza prominente de eosinófilos e histiocitos que pode complicar o diagnóstico, dado que a proporción destas células inflamatorias fronte ás tumorais pode ser maior (16).

En moitas ocasións, a zona circundante ao tumor presenta as características histopatolóxicas típicas da enfermidade celíaca, como a atrofia vellositaria ou a hiperplasia das criptas. Outras veces, esta zona destaca soamente por unha lixeira linfocitose, ou pode incluso ás veces semellar normal (22).

Os ganglios mesentéricos aos que adoita afectar o EATL mostran, en numerosas ocasións, infiltración intrasinusoidal ou paracortical, así como necrose en diferentes graos ou cambios dexenerativos (23).

A pesar da variabilidade inmunofenotípica de EATL, o perfil dos linfocitos adoita ser CD3+, CD5+, CD7+, CD4-, CD8- e CD10+, con expresión de proteínas granulares citotóxicas, como a perforina. Pódese expresar CD8 en aproximadamente un tercio dos casos, sobre todo asociado a RCD II. A maioría de EATL de células grandes son CD30+ (11).

O HLA-DQ2 e variantes alélicas do xene MYO9B demostraron unha forte correlación co desenvolvemento de EATL (24), así como ganancias cromosómicas en 1q y 5q. Esta patoloxía comparte certas alteracións xenéticas co MEITL, concretamente ganancias en 9q e perdas en 16q (25).

### 1.7.2 *MEITL*

No caso do MEITL, cómpre destacar que os linfocitos deste tumor son dun tamaño medio, con núcleos regulares de cromatina dispersa e discretos nucleolos. A denominación de

monomorfo refírese á similitude que demostran as células dun mesmo tumor, pero isto non significa que ocorra o mesmo fenómeno comparando diferentes pacientes, pois existe de feito unha notable variación interindividual a nivel histopatolóxico (26).

A arquitectura vellositaria típica do intestino vese distorsionada e as vellosidades poden atoparse engrosadas debido á infiltración tumoral. En contraste co EATL, neste caso non existe o previamente comentado microambiente inflamatorio, e as áreas de necrose son de menor entidade e frecuencia (26).

Tense observado un fenómeno en tumores de células de pequeno e mediano tamaño, concretamente en MEITL, e é que se viu en series de casos unha correlación entre a efusión pleural ou peritoneal maligna e a presenza de gránulos azurófilos nas células dos tumores implicados (27).

A célula de orixe do MEITL suponse que é un linfocito T intraepitelial que pode ser tanto de tipo alfa-beta como de tipo gamma-delta, e independentemente do tamaño da célula orixinal, todos os tumores descritos que pertencen a esta categoría presentan un comportamento clínico agresivo (28).

Como o EATL, os tumores MEITL son CD3+, pero se caracterizan por presentar un inmunofenotipo CD8+ e CD56+, así como por carecer de expresión de CD5. A proteína citotóxica asociada a gránulos TIA1 adoita ser positiva, pero pola contra non se expresan outras como a granzima B e a perforina, o cal nos axuda a facer o diagnóstico diferencial entre as células de MEITL e as de EATL (29).

Outro dos marcadores que axudan a distinguir EATL de MEITL é o MAPK (do inglés *Mitogen-activated protein kinases*), que en caso de aparecer en máis dun 80% das células orientaría de forma moi suxestiva a MEITL (30).

Na maioría (>90%) dos casos de MEITL aparece un reordenamiento nos xenes dos receptores T. A variación xenética máis frecuente é a ganancia en 9p34.3, que se describiu en máis dun 75% dos casos (31). En comparación con EATL, as ganancias en 1q e 5q son observadas de xeito moito menos frecuente (32). Nunha proporción notable de casos téñense descrito tamén

mutacións na vía de STAT5, sendo esta taxa de máis do 63% cando se estudaron os tumores cunha secuenciación de xenoma completo (32).

Á luz destes achados, dedúcese que parte da patoxenia dos tumores MEITL se debe á sobreactivación das vías ligadas a JAK/STAT e das que funcionan a través de receptores acoplados a proteínas G, implicando isto unha desregulación das taxas de crecemento, reprodución e senescencia celulares (32).

Neste caso, e a diferenza do EATL, non existe unha correlación entre a incidencia e a presenza dos alelos asociados á enfermidade celíaca (HLA-DQA1\*0501 e HLA-DQB1\*0201) (3)

### 1.7.3 *ITCLD-GT*

A nivel histopatolóxico, o trastorno linfoproliferativo ITCLD-GT consiste nun infiltrado á altura da lámina propia non invasivo que distorsiona a arquitectura vellosa e que se estende en ocasións ata a muscular da mucosa e a submucosa. Dito infiltrado está constituído por linfocitos pequenos de morfoloxía regular, cunha disposición de cromatina madura, presentándose tamén en ocasións con eosinófilos e granulomas non necrotizantes (18).

O perfil inmunofenotípico do trastorno linfoproliferativo ITCLD-GT é CD3+ e mostraría un fenotipo CD4+ ou CD8+ (estes expresan TIA1 pero non granzima B habitualmente). Todos os casos mostran un receptor TCR- beta, son CD56-, CD30- e, nalgúns casos, CD5- e CD7- (18).

En todos os casos de trastorno linfoproliferativo ITCLD-GT pódese demostrar un reordenamiento clonal de TRB ou TRG, e non se demostrou aínda en estudos suficientes a mutación en JAK3 que puidese ser relacionada con dito tumor (33).

### 1.7.4 *Linfoma T NOS*

O linfoma T NOS asóciase a unha composición baseada en células de tamaño mediano-grande pleomórficas, cunha posible tendencia ao epiteliotropismo nalgúns casos concretos (sobre todo cando a afección ocorre a nivel gástrico) (34).

O inmunofenotipo do linfoma T NOS é moi variable, podendo presentarse en formas CD4+, CD8+ ou incluso en formas CD4/CD8 dobre negativas. Aproximadamente a metade dos casos presentan un TCR-beta, sendo posible tamén o TCR-gamma ou ningunha expresión de receptores TCR de linfocitos T específicos. Existe tamén unha forma citotóxica con expresión de TIA1 (34).

## 1.8 Prognóstico

O feito de que o EATL sexa en moitas ocasións multifocal e teña unha considerable taxa de recidiva, fai que o prognóstico non sexa bó. A mediana de supervivencia son sete meses e a supervivencia aos cinco anos do 0-59% (16).

Tradicionalmente, usábanse dous índices prognósticos: *International Prognostic Index* (IPI) e o *Prognostic Index of T cell lymphoma* (PIT), dos cales se viu que, ademais de non ser especificamente desenvolvidos para esta patoloxía concreta, teñen un valor prognóstico limitado, sendo o PIT máis predictivo de supervivencia nun estudo (15).

Deste xeito, implementouse un índice prognóstico de EATL (EPI) (35) baseado nun estudio retrospectivo de 92 pacientes. Segundo este sistema, o factor prognóstico principal serían os síntomas B (mediana de supervivencia de 2 meses) que definen ao grupo de pacientes de alto risco. Para distinguir aos pacientes de risco intermedio dos de baixo risco os criterios son non ter síntomas B, e aí clasifícanse en función do seu IPI. Este sistema continúa a ter limitacións, posto que non se ten en conta o tamaño do tumor ou o estado nutricional do paciente pese a terse visto que son factores prognósticos (15).

O prognóstico do MEITL é infausto, sendo a mediana de supervivencia global de sete meses (3). Nun estudio observouse que un *performance status* (PS) aceptable se asociaba a unha maior taxa de supervivencia global, así como a resposta inicial ao tratamento de forma estatisticamente significativa (8).

O prognóstico do trastorno linfoproliferativo ITCLD-GT é moi favorable, a morbimortalidade permanece diminuída aínda en casos de enfermidade persistente, e moi frecuentemente superando a década. Non se ten consensuado unha resposta estandarizada

como tratamento xa que a resposta á quimioterapia é pobre, pero existe certa resposta clínica aos corticoesteroides. Algúns pacientes, cunha probabilidade baixa, desenvolven unha progresión da enfermidade, que é á súa vez máis frecuente en aqueles cun fenotipo CD4+ (18).

## 1.9 Tratamento

Debido á baixa incidencia destes tumores na poboación xeral, non existen estudos prospectivos que avalen un esquema estandarizado de tratamento baseado na evidencia

No EATL, a cirurxía ten un rol fundamental á hora de extirpar tumores cun alto risco de complicacións como sangrados ou obstrucións intestinais durante os ciclos de tratamento farmacolóxico (36). En moitas ocasións estes cadros debutan con complicacións locais, polo que a cirurxía (xunto á anatomía patolóxica) ten tamén un papel diagnóstico relevante (37).

O tratamento médico destes linfomas consiste principalmente en quimioterapia a doses estándar, independentemente do estadio no que se atope o tumor no momento do diagnóstico (37). Pese a isto, en máis da metade de pacientes non é posible comezar o tratamento quimioterápico polo seu estado funcional comprometido, que se debe sobre todo á malnutrición provocada por unha enfermidade celíaca refractaria (en caso de EATL), a diseminación tumoral e en moitos casos a unha avanzada idade (36). Dos pacientes que poden completar o ciclo de quimioterapia, non máis do 40% alcanzan a remisión completa, sendo a media de duración de dita remisión de 6 meses aproximadamente (37).

O réxime máis empregado é CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), aínda que ofrezca apenas unha supervivencia global a cinco anos dun 9-20% (38). Probáronse outros esquemas (BACOP, ProMACE-MOPP, PEACE-BOM e CHOEP), con resultados igualmente pouco efectivos e un risco elevado de toxicidade en caso de aumentar a dosis (36).

## 2. Xustificación e obxectivos

### 2.1 Xustificación do traballo

A nivel global e segundo os últimos estudos dispoñibles, a prevalencia de enfermidade celíaca é dun 1.4% da poboación a nivel serolóxico e da metade (un 0.7%, aproximadamente) se incluímos como criterio os cambios histolóxicos demostrados (39). Debemos interpretar estes datos tendo en conta que unha parte considerable dos pacientes permanecen asintomáticos durante anos antes de ser diagnosticados e axeitadamente tratados, co cal a prevalencia real pode diferir discretamente con respecto aos valores dados. Ademáis, sabemos que a prevalencia de enfermidade celíaca é maior en mulleres que en homes nunha ratio de aproximadamente 2:1 (40).

O EATL é unha complicación recoñecida dunha enfermidade celíaca refractaria e avanzada na maioría de casos (41). Dita complicación pode xurdir tamén no contexto de casos non refractarios pero si de longa evolución. Ademáis, tendencia incremental de diagnóstico de enfermidade celíaca no noso medio estas últimas décadas fai importante insistir no recoñecemento destes tumores, revisando os seus criterios diagnósticos e o seu manexo. Deste xeito interesa coñecer como se comportan na área sanitaria de Santiago de Compostela dende un punto de vista anatomopatolóxico pero tamén clínico e prognóstico.

Debido a un cambio na clasificación dos linfomas primarios intestinais de células T por parte da OMS (1) interésanos tamén encadrar os tumores diagnosticados nestas novas categorías. Así, dentro da mesma localización poden aparecer outro tipo de procesos linfoproliferativos que non teñan que ver coa enfermidade celíaca e que requiran un exhaustivo diagnóstico diferencial, proceso no que nos ocuparemos tamén de tratar neste traballo.

### 2.2 Obxectivos

#### **Obxectivo xeral**

Estudar a caracterización histopatolóxica e clínica dos diagnósticos de linfoma T intestinal primario no Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, para o que revisaremos os nosos casos contrastando co descrito na literatura.

### **Obxectivos específicos**

1. Determinar ata qué punto estas entidades nosolóxicas constitúen unha patoloxía infrecuente na nosa área sanitaria.
2. Estudar a relación dos tumores coa enfermidade celíaca no noso medio.
3. Comprobar se as modificacións na clasificación destes linfomas cambiarían os diagnósticos orixinais.
4. Establecer un panel inmunohistoquímico recomendable para facilitar o diagnóstico de estas neoplasias.
5. Describir o prognóstico, tratamento e resposta ao mesmo nos nosos casos.

## 3. Material e métodos

### 3.1 Mostra do estudo e criterios de inclusión

O traballo ten un tamaño mostral de 5 pacientes. Todos eles foron incluídos baixo os seguintes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EATL, MEITL ou linfoma T NOS no Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela dende o ano 2000 ate 2022.
- Proceso diagnóstico e terapéutico para ditas entidades nosolóxicas finalizado.
- As mostras dos tumores permanecían almacenadas no Biobanco do CHUS.

Para a obtención da información clínica e histopatolóxica contouse coa colaboración do Biobanco e o Servizo de Anatomía Patolóxica do CHUS, que proporcionou os datos clínicos e evolutivos dos pacientes.

No respectivo a autonomía dos pacientes e á protección de datos, consta a autorización para o uso con finalidade investigadora da información obtida polo propio Biobanco a través de diferentes modelos de consentimento informado aprobados polo Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia.

### 3.2 Deseño do estudo

Debido á baixa prevalencia dos linfomas T primarios intestinais e ao tamaño mostral de casos diagnosticados no noso medio, considerouse axeitado deseñar o estudo como unha serie descriptiva de casos. Elaboramos un comentario desglosado de cada un dos cinco casos (aos que denominaremos “Caso  $n$ ”, sendo  $n$  o número do 1 ao 5 correspondente) en función de parámetros clínicos (sexo, idade e cadro clínico de debut) así como parámetros histopatolóxicos e moleculares (descripción macroscópica, descripción microscópica, perfil inmunohistoquímico e posibles alteracións moleculares). Finalmente, avaliaremos coa visión de conxunto a resposta ao tratamento de cada un deles.

Os estudos inmunohistoquímicos baseáronse en paneis realizados de xeito automatizado (Dako Envision®), estudando así marcadores útiles no diagnóstico diferencial como CD3,

CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD30 e CD56. Para descartar posibles linfomas B, empregáronse marcadores rutinarios para dita estirpe como CD20 e CD79a. O estudo incluiu tamén gránulos citotóxicos e Ki-67 como medida do índice de proliferación.

No eido molecular empregáronse varias técnicas: PCR para estudar reordenamentos monoclonales de IgH e TCR mediante protocolos BIOMED-2 (42), así como hibridación in situ para o RNA non codificante do virus de Epstein Barr (EBER, do inglés *Epstein Barr Early RNA*) e inmunohistoquímica para PD-1.

## 4. Resultados

### 4.1 Perfil dos pacientes, caracterización clínico-patolóxica, análise molecular e tratamento

#### 4.1.1 Caso 1

O caso 1 é un varón de 60 anos con antecedentes cardiolóxicos de cardiopatía isquémica e hipertensión arterial. Ademais tiña historia de colite linfocítica crónica. Preséntase no Servizo de Urxencias referindo dor abdominal e presentando signos de irritación peritoneal. Realízase unha endoscopia dixestiva alta (EDA) na que se observa unha úlcera xuxtapilórica de 3 milímetros con fondo de fibrina, clasificada como Forrest tipo III. Como achados adicionais, atópase unha dilatación de intestino delgado sumada a unha zona de perforación da luz. Diagnóstico de MEITL mediante biopsia endoscópica.

Extráese unha peza de resección de 27 cm de lonxitude correspondente á *Figura 1* procedente do intestino delgado e adherida polo seu respectivo meso. Presenta un aspecto de necrose e, na cara antimesentérica, obsérvase unha lesión ulcerada de 1 cm de diámetro. Apréciase unha dilatación no tercio medio de 9 cm de diámetro luminal.

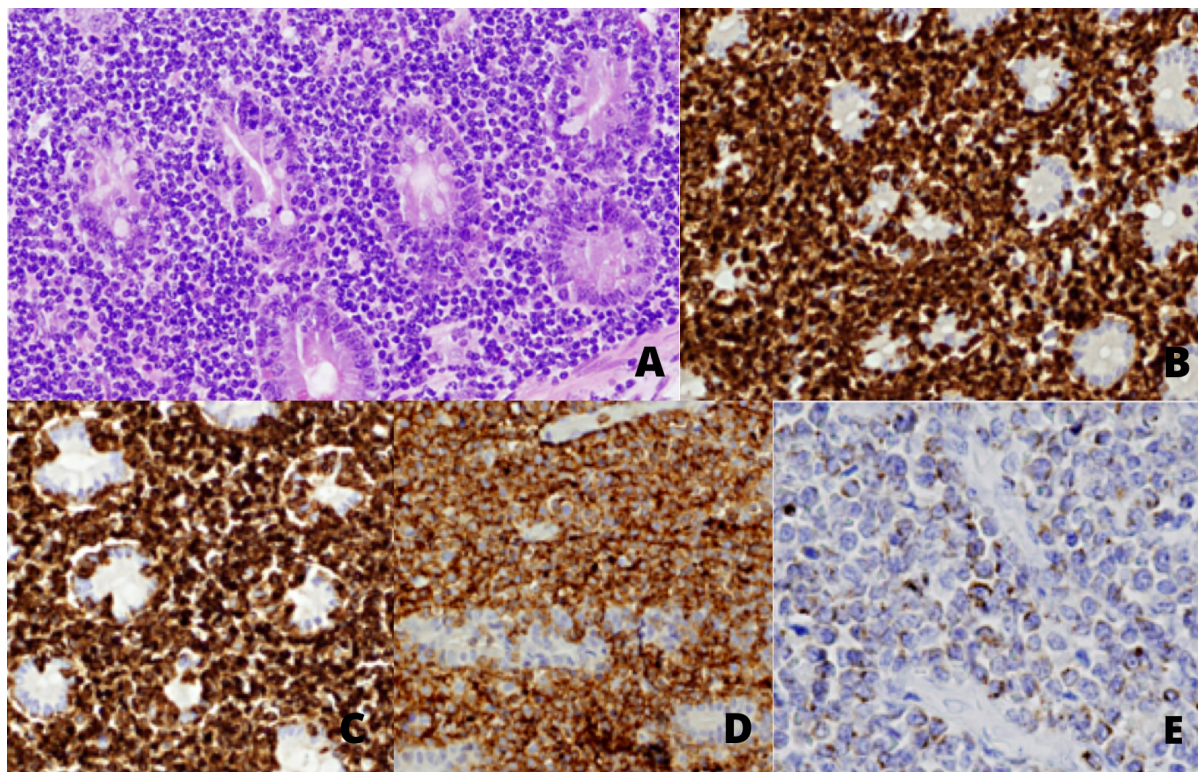


**Figura 1.** Á esquerda apréciase a superficie externa do segmento de intestino delgado, que amosa unha área dilatada cunha perforación (frecha). Na imaxe dereita, correspondente á superficie de corte da área dilatada, obsérvase o engrosamento parietal producido polo tumor.

Tras realizarse a técnica de cortes seriados, obsérvase unha masa parda-blanquecina de 12,5 cm de diámetro máximo, con límites moi pouco definidos e que crece dende o tecido adiposo mesentérico cara á parede intestinal, isto é, invadíndoa. O centro da lesión, que está cavitado, presenta un aspecto de necrose e contén un material verdoso. Dito centro cavitado contacta coa lesión ulcerada previamente descrita na parede intestinal, como un traxecto fistuloso.

Ao mostreo de ganglios linfáticos, atópanse nódulos grisáceos, lisos, de aspecto hialino, sen cápsula pero ben delimitados.

Sobre a peza cirúrxica intestinal confírmase o diagnóstico de MEITL. O tumor amosa monotonía celular (pequeno e mediano tamaño) en toda a súa extensión e presenta, nas áreas periféricas, unha infiltración notable do epitelio intestinal. Ditas células son, segundo procedementos de tinción inmunohistoquímica (IHQ) específicos, positivas para CD3, CD8, CD56, gránulos citotóxicos e Bcl-2, tal e como se pode apreciar na *Figura 2*. Deste xeito, mostraron negatividade para CD5. Ante o grao moderado-alto de tinción co marcador Ki-67, podemos afirmar que o índice de proliferación deste tumor é notable.



**Figura 2.** Tumor composto por células pequenas ou medianas, de morfoloxía monótona, que infiltran o epitelio intestinal. Hematoxilina-eosina (20x). B. Positividade nas células tumorais para CD3 (10x). C. Positividade nas células tumorais para CD8 (10x). D. Positividade nas células tumorais para CD56 (10x). E. Positividade nas células tumorais para perforina (20x).

A nivel molecular, atopáronse mediante diferentes estudos de *reacción en cadea da polimerasa* (PCR) un reordenamento monoclonal e en ambos alelos nos xenes de *T-cell receptor* (TCR) beta e TCR gamma. TCR beta, con picos en 252 e 255 *pares de bases* (pb), e TCR gamma con picos en 187 pb e 245 pb.

O paciente non recibiu tratamento específico curativo para o seu linfoma monomorfo epiteliotropo intestinal, senón que seguiu unha pauta de tratamento paliativo a cargo do Servizo de Hematoloxía.

#### 4.1.2 Caso 2

O caso 2 é unha muller de 54 anos cun antecedente persoal único de enfermidade celiaca. O síntoma de presentación e unha dor abdominal que se revelou mediante EDA cunha solución de continuidade a nivel do xexuno que se extrae para estudo anatomopatolóxico. Diagnóstico de EATL.

Porción de xexuno de 11 cm de lonxitude. Na parede advírtese unha solución de continuidade correspondente á infiltración dunha tumoración blanquecina aloxada na submucosa de 2 cm de diámetro máximo. Á altura da lesión, a parede intestinal aparece fragmentada. Íllase da graxa mesentérica un nódulo correspondente presuntamente a un ganglio linfático con 1,2 cm de diámetro máximo.

Linfoma de células T de morfoloxía profundamente indiferenciada. As células son de tamaño mediano e grande cunha expresión inmunohistoquímica positiva para CD3, perforina, TIA-1 e CD30. Así, non mostrou en absoluto expresión de CD56. Estes datos son os que sustentan o diagnóstico de linfoma T de tipo enteropático na súa forma anaplásica (EATL).

A nivel molecular, obxectívose un reordenamento monoclonal para TCR-1 e para TCR-2, así como policlonalidade para IgH en FR-2 e en FR-3.

A paciente recibiu, en primeiro lugar, un tratamento quimioterápico con intención curativa mediante dous ciclos de R-CHOP (pauta de rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de

doxorubicina, sulfato de vincristina e prednisona). A resposta ante este tratamento foi considerada insuficiente.

Aplicouse tratamento de segunda liña con DHAP (pauta de dexametasona, citarabina e cisplatino). Aos dez días a paciente abandonou o tratamento por clínica de vértigo que se atribuiu a ototoxicidade ou ben polo cisplatino ou pola citarabina. Ao seguimento, este tratamento tampouco implicara resposta en absoluto.

Continuouse o tratamento cun terceiro esquema quimioterápico, o Mini-BEAM (pauta de carmustina, citarabina, melfalán e etopósido). Nesta ocasión, logrouse unha remisión parcial da enfermidade pero detívose ante unha marcada toxicidade hematolóxica. Ao final do tratamento aínda aparecía na gammagrafía con Ga-67 depósito patolóxico no mesenterio, con adenopatías circundantes subcentimétricas na *tomografía computarizada* (TC).

Finalmente, aplicouse un trasplante autólogo de *proxenitores hematopoiéticos* (PHP) en sangue periférico acompañado dun acondicionamento inmunolóxico con ciclofosfamida e radioterapia corporal total de 1200 cGy en 6 doses. Ante este tratamento, alcanzouse a resposta completa da enfermidade.

#### 4.1.3 *Caso 3*

O caso 3 é unha muller de 56 anos que debuta con dor abdominal difuso e clínica de peritonite primaria non filiada e á que se lle acha unha masa ganglionar descrita como “grande” en raíz da arteria mesentérica inferior sospeitosa de proceso linfoproliferativo de entidade non especificada. Diagnóstico de NOS.

Resección dun segmento de xexuno de 8 cm de lonxitude. Superficie serosa con punteado hemorráxico na que destaca unha área blanquecina de 3x4 cm aproximadamente, na que se aprecia perforación do órgano. Á apertura da peza, identifícase unha solución de continuidade da mucosa (probable relación cirúrxica) de 3x1 cm. No tecido adiposo, advértense dous nódulos que poderían corresponder a ganglios linfáticos de 1,3 cm e 0,8 cm.

Trátase dun linfoma de células T non Hodgkin de alto grado e non especificado (linfoma T NOS). Tras a realización de estudo inmunohistoquímico, identifícanse como positivas as células tumorais para CD3, CD30 (nun grao alto), perforina, granzima B e TIA-1. As células mostráronse de expresión nula para CD20 e ALK-1. A maiores, apréciase positividade nas células para CD4 e CD5 de xeito focal, e para CD2, CD7, CD8 e CD43 de forma difusa e intensa. O índice de proliferación medido mediante Ki-67 é elevado. O estudo inmunohistoquímico foi negativo para PAX-5, CD15, CD10, CD21, Bcl-6 e *virus de Epstein-Barr* (EBV). A tinción mediante inmunohistoquímica para *antígeno de membrana epitelial* (EMA) foi discretamente positivo, e en zonas moi definidas. Ao estudar mediante *hibridación in situ* (FISH) o EBV, o resultado foi negativo.

No plano da bioloxía molecular, este tumor demostrou un reordenamento policlonal de IgH no aspirado de médula ósea. Buscáronse translocacións mediante probas moleculares para t(14;18), t(11;14), p53, 13q34, ATM e Bcl-2, pero os resultados foron negativos para todas elas. En aproximadamente un 15% do compoñente tumoral, a mostra demostrou unha positividade de membrana para PD-L1 (clon 28.8).

A paciente recibiu un tratamento quimioterápico con intención curativa de primeira liña mediante esquema R-CHOP. Así, acadouse a primeira remisión completa, antes da primeira recaída. Desta vez, aplicouse un esquema BEAM que conseguiu unha remisión parcial á que se sumou posteriormente a segunda recaída.

Nesta segunda recaída, empregouse o esquema CHOP de primeira liña asociado a Brentuximab, que non provocou en absoluto resposta, co que se engadiu Pembrolizumab obtendo finalmente o mesmo resultado.

Finalmente, ante a refractariedade do tumor decidiuse que a paciente era candidata a iniciar tratamento coa *terapia de células T con receptor quimérico de antígeno CAR* (CAR-T). Despois dunha remisión parcial durante os cinco primeiros meses da terapia, deixou de remitir o tumor e no contexto desa falta de resposta produciuse un empeoramento clínico que levou á paciente ao éxitus durante o tratamento.

#### 4.1.4 Caso 4

O caso 4 é unha muller de 75 anos sen antecedentes de enfermidade celíaca coñecida pero si con diverticulose. Achégase ao Servizo de Urxencias compatible cun cadro de diverticulite que foi finalmente descuberto por endoscopia como un divertículo de Meckel perforado. Diagnóstico de EATL.

Peza de resección intestinal de 5 cm de lonxitude, unida ao seu respectivo meso de 5x2 cm. A nivel da serosa, identifícase un área de aspecto perforado de 0,3 cm. Na peza aberta identifícase unha zona de aspecto blanquecino, invaxinada, que se atopa localizada a 1 cm e 0,8 cm das marxes de sección, respectivamente. A lesión mide 3x2 cm.

A análise histopatolóxica da mostra denota unha poboación de células de hábito linfocitario que constitúen unha área de proliferación tumoral. Ditas células son, de xeito maioritario, de talla mediana e de morfoloxía monomorfa e monótona, e invaden a parede intestinal en tódolos seus estratos. Tras un análisis inmunohistoquímico, evidénciase na zona tumoral unha marcada positividade para CD3, CD56, CD7 e CD8. Non se advirte expresión destacable para CD2, CD4, CD5 e CD45 ou *antígeno leucocitario común* (LCA). Demóstrase negatividade para CD20, ciclina D1, EBV-LMP, cromogranina A, sinaptofisina e citoqueratinas AE1-AE3. No entorno circundante ao tumor a nivel da mucosa intestinal, pódese observar unha notable linfocitose intraepitelial e unha discreta atrofia vellositaria, datos *a priori* compatibles cunha variante monomorfa epiteliótropa do linfoma T intestinal

A través dun estudo histopatolóxico máis profundo, identifícase unha moderada positividade para TIA-1 e perforina, e máis intensa para granzima B. Non se advirte unha expresión marcada para CD10, CD21, CD30 nin ALK1. O estudo mediante hibridación *in situ* para EBV resultou negativo.

No ámbito da bioloxía molecular, realizouse PCR para TCR-gamma obténdose unha policlonalidade para TCR1 e monoclonalidade para TCR2. Non se atoparon alteracións no xene de IgH.

A paciente recibiu como terapia inicial un esquema quimioterápico CHOP con intención curativa. Despois de catro ciclos e ausencia de resposta recórrase á bendamustina, que

tampouco provoca signos de remisión do tumor na paciente. A enfermidade é refractaria neste caso.

#### 4.1.5 *Caso 5*

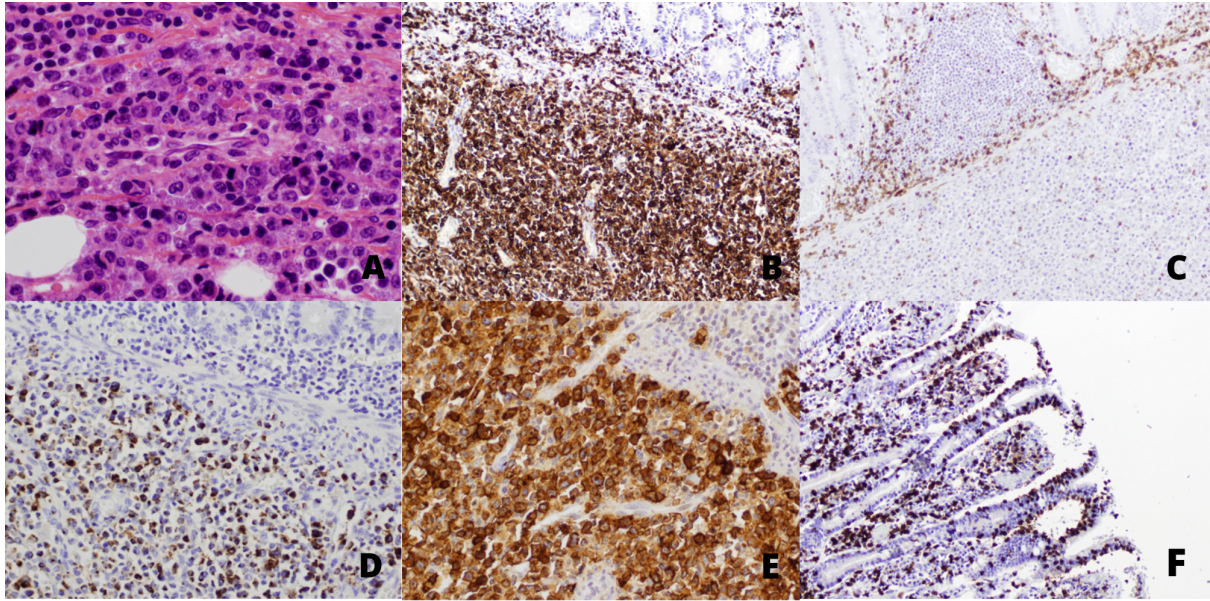
O caso 5 é un varón de 60 anos con antecedentes de enfermidade celíaca coñecida que debuta con dor abdominal e clínica de perforación intestinal. Endoscópicamente, aparece unha úlcera que infiltra a parede intestinal. Diagnóstico de EATL.

En tódolos casos ante a clínica compatible con perforación intestinal e/ou irritación peritoneal, realizouse unha resección cirúrxica da área co fin de estudar morfolóxicamente a orixe de devanditos cadros clínicos.

Peza de resección intestinal que, ao ser aberta mostra unha solución de continuidade que suxire unha lesión ulcerada infiltrativa da parede e de bordes mal definidos.

O tumor presenta unha tipoloxía anaplásica que ulcera a mucosa e infiltra a parede intestinal. É positivo para CD2, CD7, CD30 con alta intensidade, EMA, granzima B, TIA1 e perforina. O índice de proliferación con Ki-67 é elevado. A mostra é negativa para CD3, CD4, CD8, CD56, ALK e marcadores B. A hibridación in situ para EBV é negativa. Na mucosa non infiltrada, aparecen datos de linfocitose intraepitelial (CD3 positiva e CD8 negativa) (*Figura 3*). Neste caso utilízase como pauta quimioterápica de primeira liña un esquema CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido e prednisona). Despois de seis ciclos con este esquema e ao terceiro mes, realízase un PET de control. Nesta proba, non se demostran lesións captantes que sexan suxerentes de proceso linfoproliferativo activo, co que se considera unha remisión completa da enfermidade.

Neste caso utilízase como pauta quimioterápica de primeira liña un esquema CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido e prednisona). Despois de seis ciclos con este esquema e ao terceiro mes, realízase un PET de control. Nesta proba, non se demostran lesións captantes que sexan suxerentes de proceso linfoproliferativo activo, co que se considera unha remisión completa da enfermidade.



**Figura 3.** A. Sabas de células grandes atípicas, con frecuente nucléolo e numerosas figuras de mitoses. Compárese cos linfocitos pequenos non neoplásicos na parte superior da imaxe. Hematoxilina-eosina (40x). B. Positividade para CD7 nas células tumorais (10x). C. Negatividade para CD3 nas células tumorais (10x). D. Positividade para granzima B nas células tumorais (10x). E. Positividade para CD30 nas células tumorais (20x). F. Mucosa alonxada do tumor que amosa enteropatía: vellosidades atróficas e con linfocitose T intraepitelial. Inmunomarcaxe con CD3 (10x).

	Diagnóstico	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	CD10	CD30	CD56	Gránulos citotóxicos	Índice de proliferación (Ki-67)
<b>Caso 1</b>	MEITL	+	-	NR/NV	NR/NV	+	NR/NV	NR/NV	+	+ Perforina e TIA1	Moderado-alto
<b>Caso 2</b>	EATL	+	NR/NV	NR/NV	NR/NV	NR/NV	NR/NV	+	-	+ Perforina e TIA1	Moderado
<b>Caso 3</b>	NOS	+	+	+	+	+	-	+	NR/NV	+ Granzima B, perforina e TIA1	Elevado
<b>Caso 4</b>	EATL→MEITL*	+	-	+	-	+	-	-	+	+ Granzima B, perforina e TIA1	Moderado
<b>Caso 5</b>	EATL	-	NR/NV	+	-	-	NR/NV	+	-	+ Granzima B, perforina e TIA1	Elevado

**Táboa 1.** Perfil inmunohistoquímico de cada un dos casos a estudo. NR/NV: Non realizado/Non valorable. \*: Diagnóstico susceptible de reclasificación.

	PCR		IHQ/ HIS		
	IgH (reordenamento monoclonal)	TCR (reordenamento monoclonal)	ALK	EBV (HIS)	PD-L1
<b>Caso 1</b>	-	+	-	-	NR/NV
<b>Caso 2</b>	-	+ (TCR 1 e 2)	-	-	NR/NV
<b>Caso 3</b>	+	-	-	-	+
<b>Caso 4</b>	-	+ (TCR 2)	-	-	NR/NV
<b>Caso 5</b>	-	-	-	-	NR/NV

**Táboa 2.** Alteracións moleculares de cada un dos casos a estudo. HIS: Hibridación in situ. NR/NV: Non realizado/Non valorable.

## 5. Discusión

Os linfomas T intestinais diagnosticados no CHUS axústanse a nivel epidemiolóxico ao que cabería esperar tendo en conta as súas características con respecto ao descrito na poboación global. O subtipo histopatolóxico máis frecuente nos pacientes estudados foi o EATL nunha proporción de 2/5 fronte aos 2/3 observados no total de casos contemplados pola OMS (3). Dita prevalencia de EATL podería asociar a implicación de que a maioría de pacientes da mostra sexan mulleres, posto que aínda que o risco relativo destes tumores en pacientes celíacos sexa superior en varóns (6), a incidencia da enfermidade celíaca é significativamente superior no sexo feminino en base á poboación xeral (17 fronte a 7.8 casos por 100.000 habitantes) (43). O MEITL, como cabería esperar pola ratio V/M (2:1) (8), predomina no sexo masculino.

Con respecto á clasificación dos tumores nas súas correspondentes categorías, cabe salienta a positividade inmunohistoquímica para CD8 e CD56 do caso 4, pois é o único diagnosticado como EATL da serie destas características e o que se asocia á paciente do grupo sen enfermidade celíaca diagnosticada previamente. A expresión de CD8 exhibe ás veces unha marcada correlación cun contexto de enfermidade celíaca refractaria de tipo II (11). Pese a isto, non podemos definir clinicamente unha RCD II nunha paciente que por non ter un diagnóstico de enfermidade celíaca, non se someteu á dieta libre de gluten que se establece como condición *sine qua non* para o diagnóstico da refractariedade. En relación a ditas peculiaridades clínicas e inmunofenotípicas (destaca a expresión de CD8 e CD56) podemos concluir que o caso 4 presenta identidade de MEITL, reclasificándose así neste grupo histolóxico. O caso foi diagnosticado no 2011, cando na clasificación de tumores linfoides da OMS eran contempladas as variantes de EATL I e II (esta última de histoloxía monomorfa) (44). Ao desaparecer a categoría de EATL II en favor dos MEITL, os tumores diagnosticados previamente á clasificación do 2017 (3) requiren un labor de revisión e potencial reclasificación como no caso 4.

Tódolos casos, exceptuando o MEITL no caso 4 (diagnóstico aos 75 anos), debutaron clinicamente entre os 50 e os 60 anos tomando como referencia o momento do diagnóstico.

Isto correlacionaría cos datos de presentación frecuente do EATL entre a sexta e a sétima década da vida (6), así como a mediana de 58 anos obtida da serie de casos de MEITL máis extensa ata a data -sendo no caso da mostra propia 60 anos- pese a que este tipo de tumor se caracteriza por presentarse nun amplo rango de idades (8). A localización foi en todos os casos a nivel do xexuno en forma de lesión illada, sendo o cadro máis frecuente descrito (15).

Clínicamente pódese identificar na mostra estudada unha tendencia de presentación diferenciada en función do tipo de tumor: os tumores EATL e MEITL apareceron cun cadro de perforación intestinal de evolución aguda, acompañada de úlceras mucosas previas nalgún caso. O linfoma T NOS debutou cun cadro de dor difuso e signos de peritonismo (acabaron derivando no achado dunha masa neoplásica nas inmediacións do tronco celíaco).

No ámbito da inmunohistoquímica, os casos de EATL atópanse dentro do esperado no referido á expresión positiva de marcadores característicos como o CD3 ou CD5 (11). Ditas moléculas de diferenciación resultan primordiais á hora de caracterizar histopatolóxicamente os EATL, mais a importancia de incluír outros *clusters* de diferenciación na análise radica nas posibles variacións inmunofenotípicas que pode haber en casos coma o 5, que presenta unha ausencia de expresión para CD5 e CD3 respectivamente.

Tal e como se esperaba pola definición do MEITL na literatura científica (29), os casos 1 e 4 mostran unha marcada positividade para os marcadores inmunohistoquímicos CD3, CD8 e CD56, así como ausencia de expresión para CD5. Con respecto aos gránulos citotóxicos, a aparición de gránulos de TIA1 de xeito exclusivo é un dato a favor do diagnóstico de MEITL (29), e no caso da serie estudada hai unha expresión adicional de gránulos de granzima B. Segundo unha serie de casos publicada no 2021 (45), TIA-1 é o marcador citotóxico máis frecuentemente expresado (95% dos casos da serie), pero a pesar de que os de granzima B e perforina fosen menos frecuentes, tamén apareceron nunha proporción significativa dos MEITL estudados (60% e 55% respectivamente). Coa evidencia dispoñible e ante o perfil típico de expresión inmunohistoquímica dos CD e gránulos citotóxicos, o diagnóstico de MEITL é perfectamente concordante co perfil referido na literatura.

No aspecto da bioloxía molecular, cabe destacar que todos os tumores estudados mostraron negatividade á expresión da proteína ALK, o cal denota a ausencia de alteracións xenéticas ao nivel da regulación do xene ALK. A relevancia de estudar este marcador no tipo de

tumores que constitúen a serie ven dada pola necesidade de realizar un diagnóstico diferencial entre as neoplasias estudadas e o linfoma anaplásico de células grandes (ALCL). O ALCL é un tipo de linfoma de células T periférico (PTCL) que presenta células linfoides grandes cun citoplasma amplo e un núcleo pleomórfico que adoita resultar positivo para CD30 (1). Polo descrito anteriormente, nos casos incluídos na mostra existen tanto tumores cunha morfoloxía de células grandes así como positivos para CD30 (casos 2, 3 e 5), e deste xeito incluímos no panel de análise a proteína ALK, que vai frecuentemente asociada ao ALCL (1) co fin de descartar a forma ALK+ desta neoplasia e concretar o diagnóstico de EATL ou NOS.

Adicionalmente, é reseñable a ausencia de expresividade de todos os casos ante EBV. O EBV é un virus linfotrópico B que non adoita incluír as liñas celulares T e NK como parte do seu espectro de afectación in vivo, dentro do que é o seu ciclo vital normal. De todos modos, en moi contadas ocasións pode xurdir esa infección ectópica en células T e NK que deriven en síndromes linfoproliferativas destas estirpes (46). O linfoma T extraganglionar que pode aparecer no tubo dixestivo e ir asociado ao virus de Epstein- Barr é o de tipo nasal (46). O diagnóstico diferencial, por tanto, faise imprescindible entre dito tumor de tipo nasal e as demais categorías que efectivamente tratamos neste traballo. A negatividade da mostra a EBV constitúe un factor para afianzar os diagnósticos previamente realizados e descartar o linfoma T/NK tipo nasal.

Segundo o Libro Branco da Sociedade Española de Anatomía Patolóxica (SEAP) de 2023 (47) existen recomendacións de paneis de primeira liña e adicionais para caracterizar un linfoma deste tipo, descartando adecuadamente outras posibilidades no diagnóstico diferencial. Así, o panel inmunohistoquímico de primeira liña estaría constituído por CD20, CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD30, e CD56. Un panel de segunda liña con marcadores dirixidos incluíría os seguintes: PAX5, CD15, PD1, CD10, BCL6, ICOS, CXCL13, CD21, CD23, ALK, TIA1, perforina, granzima B, TCR bF1, TCR Gamma e hibridación in situ para EBV-EBER. En casos seleccionados a recomendación é de realizar estudos de clonalidade linfoide B e T mediante PCR e electroforesis capilar. Todas estas recomendacións son de grado C e nivel de evidencia IV (47).

No ámbito do diagnóstico de neoplasias linfoproliferativas, resulta relevante a análise das poboacións celulares, tanto no que confire ao tumor como ao microambiente inflamatorio que

ás veces o circunda. Para obter un perfil de clonalidade e establecer qué poboacións están presentes e en qué proporción, en histopatoloxía estúdanse os posibles reordenamentos xenéticos. No caso da serie que sustenta este traballo, analizáronse os xenos para o TCR e para IgH co fin de detectar reordenamentos, de habelos. Se aparecen reordenamentos en TCR ou IgH e estes fosen monoclonais, poderían considerarse datos de proliferación linfocítica tumoral (non reactiva, como é preciso descartar) e por tanto da instauración clínico-patolóxica dun linfoma (48).

Unha técnica de uso habitual para o estudo deste tipo de alteracións alélicas é a PCR, como no caso da serie estudada. Pese a que dita técnica aporta información importante cara o diagnóstico patolóxico, están descritas algunhas limitacións como unha sensibilidade moi limitada (esixese unha proporción determinada mínima de poboación tumoral de xeito que a proba poida distinguila do ambiente policlonal fisiolóxico), a non equivalencia entre monoclonalidade e malignidade ou a falta de asociación entre ditos reordenamentos e unha liña celular concreta T ou B (49).

Un problema adicional da PCR é a alta taxa de falsos positivos se non se realiza unha análise exhaustiva de clonalidade unha vez se obteñen os produtos da reacción. Contamos con técnicas cunha taxa de falsos positivos menor como o Southern Blot (49), pero pola esixencia e demora de todo o proceso non é unha técnica axeitada de cara ao diagnóstico hospitalario. Ante esta dificultade estanse a adoptar os protocolos BIOMED-2, que estandarizan a técnica e a interpretación das análises de clonalidade de Ig e TCR por PCR en procesos linfoproliferativos (42).

O índice de proliferación da mostra estudada mediante Ki-67 revélase como un marcador que parece gardar certa tendencia co pronóstico e ao tempo de supervivencia final nos casos estudados. Dos tumores da mostra, tanto o MEITL (caso 1) como un dos EATL (caso 5) e o linfoma T NOS (caso 3) presentaban un índice de proliferación medido con Ki-67 considerado elevado. Hai neoplasias que adoitan presentarse dun xeito especialmente agresivo segundo o referido na literatura como o MEITL (50), e isto concorda cos datos de proliferación activa que atopamos nun dos nosos casos. O resto dos pacientes mostraron índices de proliferación moderado, un EATL e un MEITL (casos 2 e 4).

Os pacientes que presentaron neoplasias cun índice de proliferación alto foron subsidiarios ou de tratamento paliativo ou faleceron en etapas precoces do tratamento dirixido exceptuando o caso 5, que mediante tratamento quimioterápico tradicional alcanza o estado de remisión completa. Nestes casos, o nivel de expresión de Ki-67 foi congruente co prognóstico infausto que finalmente aconteceu. Dos tumores asociados a un nivel de expresión de Ki-67 definido como moderado, un deles (caso 2) acadou a remisión completa da enfermidade, mentres que o outro (caso 4) foi refractario a tódolos tratamentos dos que foi subsidiario. Nestes casos a asociación do Ki-67 co resultado do tratamento semella máis débil, pero cabe ter en conta a avanzada idade da paciente 4 e a posible influencia deste parámetro sobre unha reserva fisiolóxica menor, ou mesmo o emprego dun tratamento subóptimo destinado a evitar a iatroxenia farmacolóxica.

Co avance do coñecemento na bioloxía molecular dos tumores amplifícase do mesmo xeito o abanico de dianas terapéuticas que se van incorporando, mediante ensaios clínicos, a esquemas de terapia estandarizados. Exemplos disto que fosen atopados na mostra son o CD30 ou elementos da vía PD-1/PD-L1.

Un aspecto adicional a salientar dos EATL da serie é a presenza de CD30 na superficie das células, xa que ten unha connotación histopatolóxica: a positividade para este marcador asóciase a neoplasias de células grandes (11), rasgo que concorda co especificado na descripción microsópica dos casos 2 e 5. Ademáis, o CD30 presenta implicacións terapéuticas e, polo tanto, prognósticas. Aínda que dita molécula foi orixinalmente identificada en linfomas Hodgkin clásicos, é expresado tamén en linfomas T cutáneos e periféricos en taxas variables (51). O brentuximab vedotina (BV) é o único fármaco aprobado que utiliza o CD30 para dirixirse especificamente ás células malignas do linfoma, e o feito de que exista unha terapia dirixida eficaz cara esta proteína pode implicar que a súa detección sistemática nos paneis inmunohistoquímicos de linfomas de células T periféricos deba formar parte dos estándares de diagnóstico deste tipo de tumores (52). Ningún dos pacientes da serie recibiu tratamento con Brentuximab.

O mecanismo de acción da terapia anti-CD30 é coñecido, pero requírese evidencia adicional acerca da previsión da resposta ao tratamento en pacientes de EATL individuais, xa que a taxa de remisión non correlaciona cos niveis de CD30 expresados no tumor. É necesario establecer un umbral a partir do cal un tumor poda a efectos terapéuticos ser considerado

CD30+, así como un estudo exhaustivo da influencia do microambiente tumoral para atopar marcadores adicionais que permitan, de existir, unha mellor predicción da evolución do tumor fronte ao fármaco. Por este motivo as indicacións principais do tratamento seguen a ser o linfoma de Hodgkin e o linfoma anaplásico de células grandes mentres non se defina máis claramente o perfil de paciente que se podería beneficiar no caso doutros síndromes linfoproliferativos CD30+ (52) como algúns da nosa serie. En vistas da tendencia que segue a evidencia acerca de ampliar as indicacións do Brentuximab, cabe pensar que nun futuro próximo os pacientes das características da nosa serie diagnosticados de EATL (CD30+) poidan beneficiarse destas terapias dirixidas ao seu perfil inmunohistoquímico particular.

O caso 3, correspondente ao linfoma T NOS, expresa PD-L1. Isto indícanos que o tumor está utilizando unha vía para evadir os mecanismos inmunolóxicos que o destruírían a base de inhibir os linfocitos T interactuando co punto de control inmune PD-1. PD-1 é unha molécula expresada nos linfocitos T activos que, a través da unión aos seus ligandos (como PD-L1) envía sinais pola vía do TCR para frenar a secreción de mediadores inflamatorios por parte do linfocito. Este mecanismo contribúe normalmente a un correcto equilibrio entre sinais activadoras e inhibitoras do sistema inmune, evitando tamén que se desencadeen procesos autoinmunitarios (53). Nos tecidos normais do organismo, non se expresan de xeito habitual ligandos para PD-1, coa excepción de órganos concretos como as amígdalas, a placenta ou os compoñentes do sistema reticuloendotelial (54).

Aproveitando o efecto inmunomodulador dos ligandos de PD-1 e que baixo condicións inflamatorias como algúns microambientes hai unha alta presenza de interferón gamma, algúns tumores utilizan a vía dos PD-L1. Deste xeito, as células tumorais que expresan ditos ligandos son capaces de regular á baixa a resposta dos linfocitos que supoñen unha potencial ameaza para a súa progresión (concretamente os que expresan PD-1 na súa membrana ante a influencia dos mediadores inflamatorios), escapando así do sistema inmunolóxico do paciente (55). Este mecanismo coñécese como esgotamento linfocitario (55).

Ao bloquear a interacción entre PD-1/ PD-L1 os linfocitos quedarían libres da inmunosupresión producida a este nivel polas células neoplásicas e poderíamos conseguir de novo unha boa resposta antitumoral mediada por células T (55). Para lograr isto, os inhibidores de *checkpoint* inmunitarios específicos permiten a unión de PD-1, e por tanto

impiden que este receptor sexa quen de unirse aos seus ligandos e que se complete a reposta inmunomoduladora que iría a favor da progresión tumoral (56).

Dentro dos inhibidores de *checkpoint* inmunes, atopamos nestes casos o nivolumab e pembrolizumab. Estes fármacos son capaces de lograr unha resposta clínica consistente en pacientes con diferentes tipos de tumores como o melanoma ou o cancro de pulmón non microcítico, pero tamén no caso dalgúns linfomas recidivantes e/ou refractarios (56). No caso concreto do linfoma T NOS do paciente 3 non estaría necesariamente indicada esta terapia antitumoral de primeira liña, pero si é intuitivo pensar que a medida que se vaia obtendo máis evidencia acerca das vías fisiopatolóxicas e inmunolóxicas que guían a evolución dos tumores, a detección desta proteína podería ser un marcador de resposta ao tratamento. Deste xeito, constituiríase así un novo parámetro en relación á bioloxía tumoral dende a que poder acotar un pronóstico de modo máis fiable.

Finalmente, cómpre destacar o importante papel da prevención deste tipo de situacións clínicas que vimos de comentar. Ante a perspectiva nefasta que implican os linfomas T primarios intestinais, un dos esforzos primordiais debería recaer en reducir a incidencia o máximo posible. Para isto, é necesario estudar as posibles medidas preventivas e cómo implementalas en programas de promoción da saúde específicos.

A neoplasia na que se atoparon factores de inicio é progresión máis significativos foi o linfoma T asociado a enteropatía, para o cal a adherencia estricta a unha dieta libre de gluten é a única medida que permite reducir as posibilidades de ocorrencia da enfermidade. O inicio deste tipo de dieta non require unha presentación clínica instaurada da poboación celíaca, senón que os suxeitos que se atopan en fase subclínica son, a efectos preventivos, os máis potencialmente beneficiados da medida nutricional (57). Isto considérase así ao terse visto que nun estado de refractariedade establecida, o feito de eliminar o gluten non favorece a regresión das atopias na mucosa nin a progresión a linfoma, mesmo aínda que a nutrición sexa totalmente parenteral (58).

Unha estratexia posible consiste en estruturar cribados nos familiares de persoas con enfermidade celíaca ou *dermatitis herpetiformis*. Detectar a sensibilidade ao gluten mediante anticorpos IgA anti-gliadina e anti-transglutaminasa na poboación xeral presenta dous problemas principais: só resultaría rentable en entornos cunha incidencia moi elevada de

enfermidade celíaca e ademáis non esta claro que en estadios moi precoces a probabilidade de positivizar a estes anticorpos sexa suficiente para sustentar unha estratexia eficaz nesta poboación de pacientes (59). A detección e tratamento de lesións moi precoces, exceptuando o grupo de familiares de pacientes xa diagnosticados, é unha tarefa complexa destinada a reducir unha complicación moi infrecuente, de xeito que a intervención motivacional e conductual para lograr que os pacientes abandonen o gluten dentro dos seus hábitos nutricionais segue a ser a medida máis efectiva a nivel de prevención a día de hoxe (57).

## 6. Conclusións

1. Os linfomas primarios de células T intestinais diagnosticados na área sanitaria de Santiago de Compostela no periodo 2000-2022 constitúen unha patoloxía moi infrecuente, xa que só notificamos 5 casos neste periodo.
2. No noso medio, estes linfomas atópanse nunha proporción significativa (40%) asociados a unha enfermidade celíaca basal. A expresión inmunofenotípica dos mesmos responde ao estándar da súa linaxe T.
3. A reclasificación de tumores de estirpe linfoide da OMS de 2022 altera a distribución en categorías, xa que casos inicialmente considerados EATL pasan a ser MEITL, que presentan diferenzas patoxénicas, histolóxicas e inmunofenotípicas..
4. Ante a ocasional inconsistencia dos marcadores inmunohistoquímicos e a necesidade dun diagnóstico diferencial exhaustivo, na práctica clínica foi necesario estudar mediante paneis de marcadores predefinidos as neoplasias. Con este fin, o panel máis recomendable incluíría CD20, CD79a, CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD30, CD56.
5. Os tratamentos de intención curativa de primeira liña baseados en esquemas de quimioterapia convencionais non resultaron eficaces excepto no EATL do caso 5 que acadou a remisión completa con esquema CHOEP. O trasplante autólogo de proxenitores hematopoiéticos resultou curativo nun dos casos (EATL, caso 2). Os pacientes restantes non acadaron a remisión completa da enfermidade.
6. A detección de dianas moleculares para as que se están a desenvolver terapias como o Brentuximab (anti-CD30) ou Nivolumab (ligando de PD-1) suxire unha hipotética mellora prognóstica destes tumores a medida que as indicacións dos novos fármacos sexan sometidas a ensaio clínico.

## Bibliografía

1. Chan JKC, Fukuyama M. Hematolymphoid tumors of the digestive system. In: WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO classification of tumors of the digestive system. 5th ed, Vol 1. Lyon: IARC, 2019.
2. van Vliet, C., & Spagnolo, D. V. T- and NK-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract: review and update. *Pathology*. 2012. 128–141. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.10.001>
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017
4. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A. M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J. K. C., Cheuk, W., Chng, W. J., Choi, J. K., Chuang, S. S., Coupland, S. E., Czader, M., Dave, S. S., de Jong, D., Xiao, W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022. 1720–1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
5. Campo, E., Jaffe, E. S., Cook, J. R., Quintanilla-Martinez, L., Swerdlow, S. H., Anderson, K. C., Brousset, P., Cerroni, L., de Leval, L., Dirnhofer, S., Dogan, A., Feldman, A. L., Fend, F., Friedberg, J. W., Gaulard, P., Ghia, P., Horwitz, S. M., King, R. L., Salles, G., San-Miguel, J., Zelenetz, A. D. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022. 1229–1253. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>
6. Verbeek WH, Van De Water JM, Al-Toma A, et al. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma: a nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2008. 43:1322-8. PMID:18618372
7. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002. 123:1428-35. PMID:12404215

8. Tse E, Gill H, Loong F, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia lymphoma study group. *Am J Hematol* 2012; 87: 663 – 8.
9. Hirakawa K, Fuchigami T, Nakamura S, et al. Primary gastrointestinal T-cell lymphoma resembling multiple lymphomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996; 111: 778 – 82.
10. Sun J, Lu Z, Yang D, et al. Primary intestinal T-cell and NK-cell lymphomas: a clinicopathological and molecular study from China focused on type II enteropathy-associated T-cell lymphoma and primary intestinal NK-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 983 – 92.
11. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136(1):99–107.
12. Ettersperger J, Montcuquet N, Malamut G, Guegan N, LopezLastra S, Gayraud S, et al. Interleukin-15-dependent T-Cell-like innate intraepithelial lymphocytes develop in the intestine and transform into lymphomas in celiac disease. *Immunity*. 2016;45(3):610–25
13. Kooy-Winkelaar, Y. M., Bouwer, D., Janssen, G. M., Thompson, A., Brugman, M. H., Schmitz, F., de Ru, A. H., van Gils, T., Bouma, G., van Rood, J. J., van Veelen, P. A., Mearin, M. L., Mulder, C. J., Koning, F., & van Bergen, J. CD4 T-cell cytokines synergize to induce proliferation of malignant and nonmalignant innate intraepithelial lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. 114(6), E980–E989. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620036114>
14. Sharma A, Oishi N, Boddicker RL, et al. Recurrent STAT3-JAK2 fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. *Blood* 2018; 131: 2262 – 6.
15. Delabie J, Holte H, Vose JM, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood* 2011. 118:148-55. PMID:21566094
16. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2013. 45:377-84. PMID:23313469

17. Chan JK, Chan AC, Cheuk W, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a distinct aggressive lymphoma with frequent gd T-cell receptor expression. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1557 – 69.
18. Carbonnel F, d'Almagne H, Lavergne A, et al. The clinicopathological features of extensive small intestinal CD4 T cell infiltration. *Gut* 1999; 45: 662 – 7.
19. Takata K, Noujima-Harada M, Miyata-Takata T, et al. Clinicopathologic analysis of 6 lymphomatoid gastropathy cases: expanding the disease spectrum to CD4- CD8+ cases. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1259 – 66.
20. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, et al. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006. 47:1622-7. PMID:17015897
21. Armitage J. O.. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005 , 55(6), 368–376. <https://doi.org/10.3322/canjclin.55.6.368>
22. Bagdi E, Diss TC, Munson P, et al. Mucosal intra- epithelial lymphocytes in enteropathy-associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999. 94:260-4. PMID:10381521
23. Howat AJ, McPhie JL, Smith DA, et al. Cavitation of mesenteric lymph nodes: a rare complication of coeliac disease, associated with a poor outcome. *Histopathology* 1995. 27:349-54. PMID:8847065
24. AlToma, A; Goerres, M.S.; Meijer, J.W.R.; Peña, A.S.; Crusius, J.B.A.; Mulder, C.J.J. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin. Gastroenterol.Hepatol.* **2006**, 4, 315–319.
25. Zettl,A.; Ott,G.; Makulik,A.; Katzenberger,T.; Starostik,P.; Eichler,T.; Puppe,B.; Bentz,M.; Müller-Hermelink,H.K.; Chott,A. Chromosomal gains at 9q characterize enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am. J. Pathol.* **2002**, 161, 1635–1645.
26. Chott A,Vesely M, Simonitsch I,et al. Classification of intestinal T-cell neoplasms and their differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 1999. 111: S68-74. PMID:9894471
27. Pan, S. T., Wang, R. C., Su, Y. Z., Hsieh, Y. C., & Chuang, S. S. Lymphomatous effusion of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma is characterized by azurophilic granules and is a dismal sign: Report of two new cases with literature review. *Diagnostic cytopathology* **2021**, 49(7), E247–E252. <https://doi.org/10.1002/dc.24690>

28. Hayday A, Theodoridis E, Ramsburg E, et al. Intraepithelial lymphocytes: exploring the Third Way in immunology. *Nat Immunol* 2001. 2:997-1003. PMID:11685222
29. Tomita S, Kikuti YY, Carreras J, et al. Genomic and immunohistochemical profiles of enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. *Mod Pathol* 2015. 28:1286-96. PMID:26226842
30. Tan SY, Ooi AS, Ang MK, et al. Nuclear expression of MATK is a novel marker of type II enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Leukemia* 2011. 25:555-7. PMID:21233830
31. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology* 2007. 132:1902-11. PMID:17484883
32. Nairismagi ML, Tan J, Lim JQ, et al. JAK-STAT and G-protein-coupled receptor signaling pathways are frequently altered in epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. *Leukemia* 2016. 30:1311-9. PMID:26854024
33. Perry AM, Warnke RA, Hu Q, et al. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood* 2013; 122: 3599 – 606.
34. Kawamoto K, Nakamura S, Iwashita A, et al. Clinicopathological characteristics of primary gastric T-cell lymphoma. *Histopathology* 2009; 55: 641 – 53.
35. de Baaij LR, Berkhof J, van de Water JMW, Sieniawski MK, Radersma M, Verbeek WHM, et al. A new and validated clinical prognostic model (EPI) for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2015;21: 3013–9.
36. Di Sabatino, A.; Biagi, F.; Gobbi, P.G.; Corazza, G.R. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood* **2012**, *119*, 2458–2468.
37. Daum, S.; Ullrich, R.; Heise, W.; Dederke, B.; Foss, H.D.; Stein, H.; Thiel, E.; Zeitz, M.; Riecken, E.O. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: A multicenter prospective clinical study from the German Study Group on intestinal non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* **2003**, *21*, 2740–2746.
38. Gale, J.; Simmonds, P.D.; Mead, G.M.; Sweetenham, J.W.; Wright, D.H. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: Clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18*, 795–803.

39. Singh, P.; Arora, A.; Strand, T.A.; Leffler, D.A.; Catassi, C.; Green, P.H.; Kelly, C.P.; Ahuja, V.; Makharia, G.K. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *16*, 823–836.e2.
40. Di Sabatino, A.; Corazza, G.R. Coeliac disease. *Lancet* 2009, *373*, 1480–1493.
41. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; *357*: 1731–43.
42. Langerak, A. W., Groenen, P. J., Brüggemann, M., Beldjord, K., Bellan, C., Bonello, L., Boone, E., Carter, G. I., Catherwood, M., Davi, F., Delfau-Larue, M. H., Diss, T., Evans, P. A., Gameiro, P., Garcia Sanz, R., Gonzalez, D., Grand, D., Håkansson, A., Hummel, M., Liu, H., van Dongen, J. J. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia* 2012, *26*(10), 2159–2171. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.246>
43. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **2020**; *115*:507–525.
44. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.): WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon **2008**).
45. Chen, C., Gong, Y., Yang, Y., Xia, Q., Rao, Q., Shao, Y., Zhu, L., Zhang, J., Li, X., Ji, P., Zhai, B., Zhang, X., & Zhang, Z. . Clinicopathological and molecular genomic features of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma in the Chinese population: a study of 20 cases. *Diagnostic pathology* **2021**, *16*(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01173-5>
46. Shannon-Lowe, C., Rickinson, A. B., & Bell, A. I. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **2017**, *372*(1732), 20160271. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0271>
47. Fraga, Máximo. Linfoma de células T periférico (NOS). En: Roselló, Esther. Libro Blanco de la Anatomía patológica en España. 8ª edición. SEAP **2023**. p 347-350.

48. He, X., Xu, P., Wang, X., Jiang, S., Gong, D., & Wu, N. The association of gene rearrangement and lymphoma diagnosis: A prospective observational study. *Medicine* **2020**, *99*(24), e20733. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020733>
49. Van Dongen J, Langerak A, Brüggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003;*17*:2257–317.
50. Veloza, L., Cavalieri, D., Missiaglia, E., Ledoux-Pilon, A., Bisig, B., Pereira, B., Bonnet, C., Poullot, E., Quintanilla-Martinez, L., Dubois, R., Llamas-Gutierrez, F., Bossard, C., De Wind, R., Drieux, F., Fontaine, J., Parrens, M., Sandrini, J., Fataccioli, V., Delfau-Larue, M. H., Daniel, A., ... De Leval, L. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma comprises morphologic and genomic heterogeneity impacting outcome. *Haematologica* **2023**, *108*(1), 181–195. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281226>
51. Barta SK, Gong JZ, Porcu P. Brentuximab vedotin in the treatment of CD30+ PTCL. *Blood*. **2019**;134(26):2339–2345
52. Karube, K., Kakimoto, Y., Tonozuka, Y., & Ohshima, K. The expression of CD30 and its clinico-pathologic significance in peripheral T-cell lymphomas. *Expert review of hematology* **2021**, *14*(8), 777–787. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1955344>
53. Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. *Blood*. **2018**;131:68–83
54. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest*. **2015**;125:3384–91.
55. Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood*. 2008;*111*: 3635–43.
56. Xie, W., Medeiros, L. J., Li, S., Yin, C. C., Khoury, J. D., & Xu, J. PD-1/PD-L1 Pathway and Its Blockade in Patients with Classic Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Large-Cell Lymphomas. *Current hematologic malignancy reports* **2020**, *15*(4), 372–381. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00589-y>

57. Ruskoné-Fourmestraux, A., & Rambaud, J. C. Gastrointestinal lymphoma: prevention and treatment of early lesions. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 2001, 15(2), 337–354. <https://doi.org/10.1053/bega.2000.0177>.
58. Cellier C, Delaberre E, Helmer C et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000; 356: 203±208
59. Ferguson A & Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Paediatrica* 1996; 412 (supplement): 78±81.