

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – HCPA  
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GASTROENTEROLOGIA**

**DOENÇA CELÍACA APRESENTANDO-SE COMO SÍNDROME DE  
CAVITAÇÃO MESENTÉRICA COM EVOLUÇÃO TARDIA PARA LINFOMA  
DE CÉLULAS T ASSOCIADO A ENTEROPATIA – UM RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão do programa de residência médica em Gastroenterologia

**Nome do Residente:** Paulo Ricardo Pavanatto Cavassola

**Orientador:** Dra. Helenice Pankowski  
Breyer

**Porto Alegre**

**2022**

**Resumo:** A Doença Celíaca (DC) é uma enteropatia imuno-mediada associada a exposição ao glúten com a grande maioria dos pacientes apresentando resposta com dieta isenta de glúten. Os refratários ao tratamento com dieta e os raros casos que se apresentam com cavitação mesentérica (linfonodos com necrose central) estão em risco para o desenvolvimento do Linfoma de Células T associado a Enteropatia (EATL). Apresentamos um caso de Síndrome de Cavitação Mesentérica (além de linfonodos necrosados com presença de hipoesplenismo) como apresentação inicial da DC que apresentou regressão completa das linfonodomegalias e da atrofia vilosa após dieta isenta de glúten e corticoterapia via oral por 3 meses, permanecendo assintomático por 7 anos. Após esse período apresentou doença celíaca refratária com diagnóstico de EATL.

**Palavras Chaves:** Doença Celíaca ; Doença Celíaca Refratária ; Síndrome de Cavitação Mesentérica ; Linfoma de Células T associado a enteropatia ; EATL

## 1. Introdução:

A síndrome de cavitação mesentérica é uma complicação rara, e potencialmente fatal da doença celíaca, com menos de 50 casos relatados no mundo<sup>1,3</sup>. A sua patogênese é desconhecida<sup>2</sup> e apresenta uma alta taxa de mortalidade, de cerca de 50%, geralmente relacionada a má-nutrição, sangramentos digestivos relacionados a ulcerações e sepse<sup>3</sup>. Também é associada com doença celíaca refratária, com um risco aumentado de desenvolvimento Linfoma de células T associado a Enteropatia (EATL). O EATL é um linfoma não Hodgkin, associado exclusivamente a doença celíaca, de apresentação rara e corresponde a <5% de todos linfomas do trato gastrointestinal e <1% dos linfomas não Hodgkin<sup>3</sup>

## 2. Apresentação do caso:

Paciente de 30 anos, sem comorbidades prévias, inicia em 2014 com quadro de dor abdominal difusa em cólicas, diarréia eventual, epigastralgia com empachamento pós prandial, picos febris, sudorese noturna e perda ponderal de 10kg. Exame físico sem linfonodomegalias palpáveis.

Realizadas tomografias com achado de múltiplas linfonomegalias mesentéricas medindo até 5.3x3.5 nos maiores eixos (Imagem 1 e 2). Devido hipótese de linfoma, submetido a videolaparoscopia diagnóstica, com biópsia linfonodal excisional, com anatomopatológico sugerindo infarto linfonodal, sem evidência de linfoma.

Realizada Enterotomografia com achado de espessamento difuso de válvulas coniventes do intestino delgado, com aspecto de jejunização ileal associado às linfonodomegalias, sugerindo a possibilidade de Doença celíaca. Submetido a endoscopia digestiva alta, com achado de úlceras

estreladas recobertas por fibrina em bulbo e segunda porção duodenal. Biópsias de bulbo e D2 com linfocitose intraepitealial, com inflamação crônica extensamente ulcerada, achatamento de vilosidades e hiperplasia de criptas . Pesquisa para CMV, Fungos, e BAAR negativo. PAS negativo. Tendo em vista achados sugestivos de DC realizado Anti Transglutaminase IGA - 20,8 Ui/MI, com resultado indeterminado ( NR <20 / Indeterminado 20-30 / Reagente >30),e genotipagem do HLA DQ2 e DQ8, com positividade para o HLA DQ2, DQ8 negativo.

Realizado diagnóstico de Doença celíaca atípica com síndrome de cavitação mesentérica, e iniciado uso de Prednisona 1mg/kg, com redução gradual e suspensão em período de 3 meses, associado a dieta isenta em glúten.

Paciente evoluiu com melhora clínica gradual, e submetido a controle endoscópico e de imagem abdominal seriado, com redução importante das linfonodomegalias (Imagem 3) e normalização duodenal completa tanto na macroscopia como na histologia de endoscopia realizada em 2016. Em 2018, nova endoscopia com biópsias duodenais dentro da normalidade.

Paciente seguia assintomático até março de 2021, quando iniciou com novo quadro de dor abdominal, diarreia de grande volume, associado a sudorese noturna e picos febris. Apresentou também surgimento de lesões pruriginosas em braços e pescoço. Novos laboratoriais com Anti Transglutaminase IGA negativo, coprocultura, EPF, pesquisa para clostridium, todas negativas. Submetido a nova endoscopia, com presença de várias úlceras oblongas a partir da segunda porção duodenal, as maiores de cerca de 6mm, com mucosas edemaciadas e vilos encurtados. Biópsias compatíveis com Marsh 3B em D2, e Marsh 3a em bulbo duodenal. Realizada imuno-histoquímica para avaliação de doença celíaca refratária, com positividade para CD3 e CD8, achados mais sugestivos de doença celíaca refratária tipo I, mas apresentação clínica mais compatível com tipo II.

Nova Enterotc com acúmulo de gordura na submucosa de segunda, terceira e quarta porção duodenal, com alguns segmentos de jejuno e íleo com paredes espessadas e de padrão estratificado. Redução de linfonodomegalias. Avaliado pela dermatologia com impressão de quadro cutâneo reacional a quadro inflamatório sistêmico, com biópsias não compatíveis com dermatite herpetiforme.

Iniciada Prednisona 1mg/kg, com redução gradual de dose, com melhora clínica parcial, porém com persistência de quadro consumptivo e sudorese noturna , se tornando necessário excluir EATL, com plano de realização de PET CT.

Em Junho, procurou a emergência por quadro de enterorragia volumosa, sendo realizada endoscopia digestiva alta com achado de atrofia duodenal leve, e colonoscopia, com sinais de sangramento ativo proximal ao alcance do aparelho no íleo. Angiotomografia sem identificação de ponto de sangramento. Paciente evoluiu com parada de sangramento, e foi realizada cápsula endoscópica, com achado de múltiplas ulcerações jejunoileais ( imagens 4 e 5)

Devido a suspeita de EATL, submetido a PET-CT com achado de aumento de captação em fossa ílica direita de características inflamatórias. Alguns dias após, paciente evoluiu com abdôme agudo perfurativo, sendo submetido a Laparotomia exploradora, com achado de perfuração de úlcera em jejuno. Realizada ressecção de úlcera perfurada, e enviado material para anátomo-patológico, com diagnóstico de Linfoma de células T associado a Enteropatia ( EATL ).

Paciente evoluiu com novo episódio de enterorragia com instabilidade, com necessidade de nova laparotomia exploradora, sendo realizada enteroscopia transoperatória, com achado de múltiplas ulcerações jejunoileais ( imagens 6, 7 e 8) com acometimento de cerca de 1.9m do intestino delgado. Demarcadas margens livres de ulcerações.

Após novo episódio de enterorragia com instabilidade, optado pela ressecção do segmento com ulcerações. Evoluiu sem complicações cirúrgicas no PO imediato, mas 8 dias após cirurgia, iniciou com quadro de febre, alteração de transaminases >20x LSN, alargamento de INR, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Aventadas possibilidades de acometimento hepático do linfoma, síndrome hemofagocítica ou alterações isquêmicas após investigação inicial de causas de hepatopatia. Realizada biópsia hepática com tecido hepático com áreas de necroses centrolobulares, dilatação sinusoidal, arteríolas hipertróficas e alterações isquêmicas de ductos biliares, correspondentes a hepatopatia vascular. Realizadas também BMO, dentro da normalidade e AMO com medulograma com achado de histiócitos em hemofagocitose. Iniciado tratamento para Síndrome Hemofagocítica, porém paciente iniciou com quadro de enterorragia volumosa com instabilidade, realizando nova endoscopia com porejamento difuso duodenal, e AngioTC com sinais de sangramento ativo em dois pontos distintos de delgado, sem lesões passíveis de abordagem endovascular. Paciente evoluiu com choque hemorrágico refratário e óbito

### **3. Discussão:**

A doença celíaca é uma doença imuno mediada, causada pela intolerância ao glúten. A maioria dos pacientes responde ao tratamento isento de glúten, porém alguns pacientes persistem sintomáticos a despeito de dieta adequada e podem ser classificados como doença celíaca refratária na persistência de atrofia duodenal, após exclusão de ingesta de glúten<sup>4,5</sup>. E mais raramente pacientes com resposta histológica inicial a dieta podem tornarem-se refratários tardiamente.

A doença celíaca refratária é dividida em tipo I, caracterizada por ausência de linfócitos intraepiteliais anormais, e a tipo II com linfócitos aberrantes é considerada um pré EATL. O diagnóstico de linfócitos aberrantes podem ser realizado por imunohistoquímica de CD3/CD8, PCR para clonalidade dos receptores de células T e por citometria de fluxo<sup>6</sup>

Na nossa instituição só possuímos o teste da imunohistoquímica e os linfócitos são considerados

aberrantes quando há uma expressão de CD3 citoplasmático com ausência de expressão do CD3 de superfície e de CD8. O nosso paciente apresentava expressão de CD3 e CD8 pela imunohistoquímica o que sugeria DC refratário tipo I porém seu comportamento clínico de febre, sudorese noturna, sangramento com achado de jejunoileite sugeria DCR tipo II com evolução para EATL.

Outro achado que sugeria uma evolução para DCR tipo II, após uma resposta inicial que se manteve por 7 anos, é a apresentação inicial com síndrome de cavitação mesentérica. É uma complicação bastante rara da doença celíaca, com menos de 50 casos relatados na literatura, e no geral mais associada aos casos de doença celíaca refratária grave e de má evolução<sup>7</sup>. Foi descrita nos anos 1960, como a presença de conglomerados linfonodais com achado histopatológico típico de linfonodos aumentados com porção central de aspecto cístico contendo fluido cremoso circundado por halo fibroso sem evidência de infecção ou malignidade associado a presença de hipoesplenismo e atrofia de vilos. Sua patogênese não é completamente elucidada. Uma das hipóteses é que o dano da mucosa intestinal estimula uma resposta imune extrema que resulta em depleção do componente celular do linfonodo ocorrendo a sua involução e cavitação<sup>2</sup>. Há alguns poucos relatos de tais achados regredirem somente com a dieta isenta de glúten<sup>8</sup>. Na maioria dos casos o prognóstico é ruim com mortalidade de 50% segundo uma revisão do ano de 1995<sup>9</sup>.

O EATL (Linfoma de células T associada a Enteropatia) é um tumor raro, que representa menos de 5% dos linfomas de trato gastrointestinal. EATL tipo I é associado a DC refratária e corresponde a 80-90% dos casos. EATL tipo II é esporádico e não associado a DC e corresponde a 10-20% dos casos<sup>10</sup>.

O EATL também é uma complicação possível na síndrome de cavitação, mas ainda menos comum, com 7 casos dessa associação encontrados na literatura em revisão de 2014 por Schwock et al<sup>11</sup>.

A apresentação clínica mais comum é dor abdominal (88%), geralmente associada com complicações obstrução intestinal, perfuração ou sangramento. Podem ocorrer sintomas também sintomas B sistêmicos, fadiga, infecção, adenopatia, hepatomegalia e prurido. A maior parte dos pacientes (64%) já se apresenta em estágio avançado (Estágio IV). O EATL é um linfoma muito agressivo, e em uma série de casos de 62 pacientes, com uma mediana de follow-up de 10.5 meses, mostrou uma sobrevida mediana de 10 meses<sup>12</sup>.

Reconhecer os subtipos da doença celíaca refratária, e suas complicações é complexo, requerendo múltiplos exames diagnósticos. Neste caso específico relatado o PET-CT, que habitualmente é sugerido como exame para definir localização do linfoma, não foi útil pois não houve captação significativa.

Este caso nos deixou alguns aprendizados: a) o fato de um EATL multicêntrico que ocasionou sangramento e perfuração não foi detectado por métodos de imagem sugeridos na literatura tais

como enterorressonância, angiotomografia e PET -CT, isso porque não são formadores de massas e grandes conglomerados como os demais linfomas. Estes falsos negativos, mesmo após revisão com radiologistas experientes, atrasou o nosso reconhecimento desta grave complicação. Cabe ressaltar a importância da realização de biópsias por enteroscopia ou até por cirurgia como foi neste caso descrito; b) a apresentação clínica inicial de cavitação mesentérica é um fator preditivo de má evolução, e apesar da regressão completa das linfonodomegalias e dos achados de atrofia após terapia isenta de glúten associado a corticoesteróides, o paciente tardiamente se apresentou com recidiva de quadro consumptivo a despeito de dieta isenta de glúten e com diagnóstico de doença celíaca refratária, e posteriormente diagnóstico de Linfoma de Células T associado a Enteropatia (EATL).

A grande dúvida neste caso é se o EATL já estava presente desde a manifestação inicial com cavitação mesentérica, úlceras em duodeno, febre e sudorese noturna e o tratamento com corticosteróide apenas manteve a doença indolente ou ocorreu surgimento posterior.

O achado de hepatite necrotizante também é bastante incomum, com apenas dois casos relatados na literatura em pacientes com síndrome de cavitação mesentérica<sup>13,14</sup>, e apenas um deles com a tríade completa, com síndrome de cavitação mesentérica, EATL e hepatite necrotizante

Neste nosso paciente talvez os repetidos episódios de enterorragia com instabilidade hemodinâmica tenha sido um fator crucial. A apresentação clínica inicial do paciente de cavitação mesentérica é um fator preditivo de má evolução, e apesar da regressão completa de linfonodomegalias e dos achados de atrofia após terapia isenta em glúten + corticoesteróides, o paciente tardiamente se apresentou com recidiva de quadro consumptivo a despeito de dieta isenta em glúten, com diagnóstico de doença celíaca refratária, e posteriormente diagnóstico de Linfoma de Células T associado a Enteropatia (EATL).

Esse caso representa múltiplos achados raros e incomuns com seguimento de longo prazo, que pode ajudar no melhor conhecimento e entendimento dessa patologia.

#### 4. Anexos

Imagem 1 - Tomografia inicial, de 2014, do diagnóstico de síndrome de cavitação mesentérica



Imagem 2 - Corte coronal da tomografia realizada em 2014

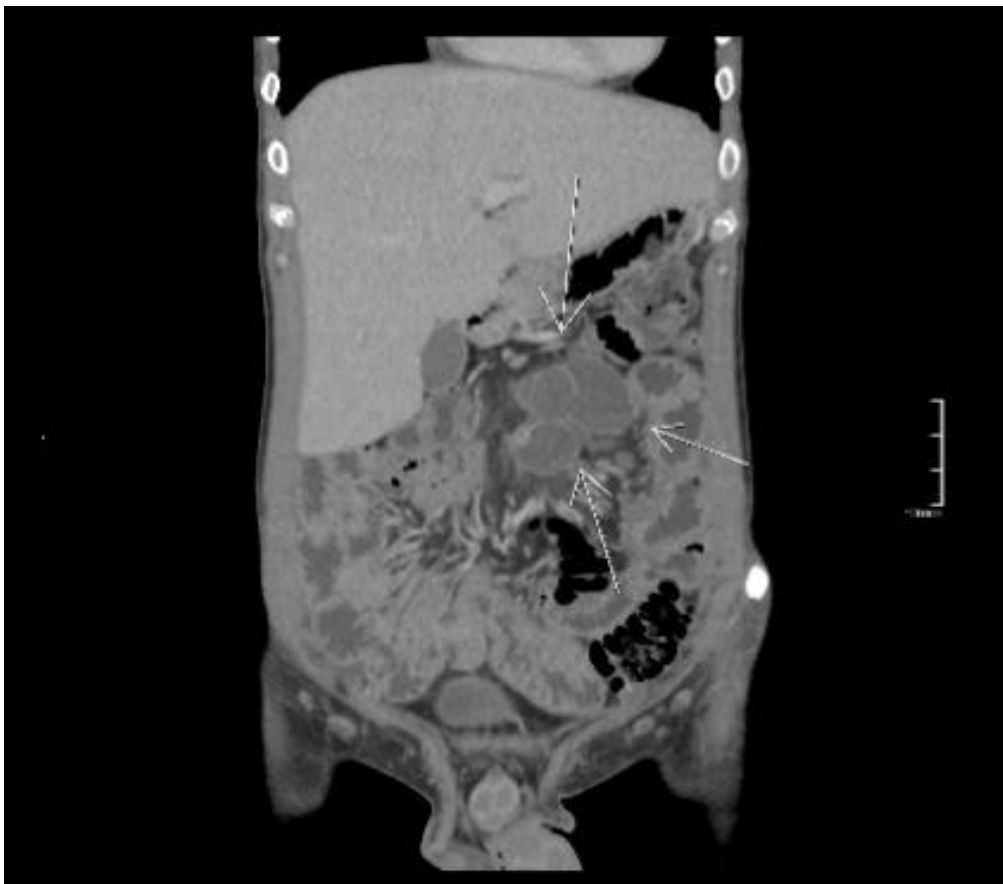
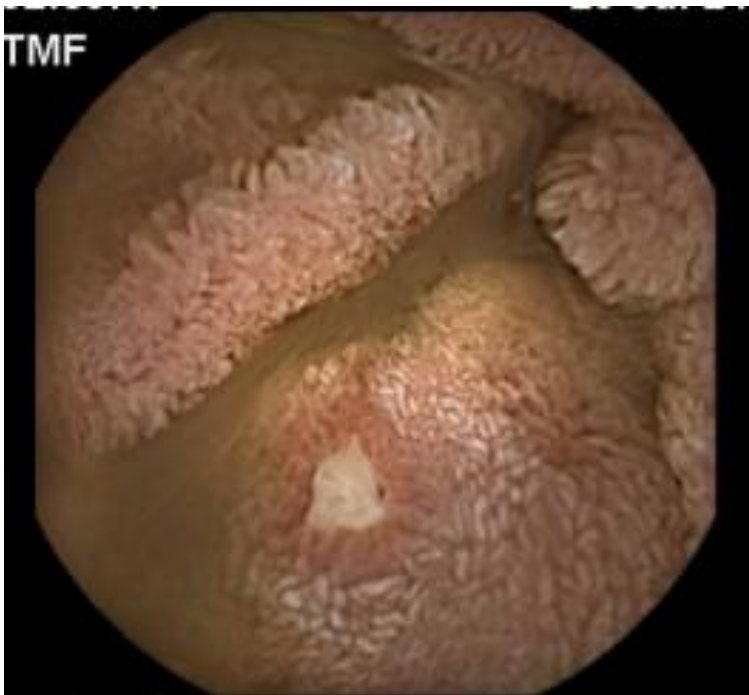


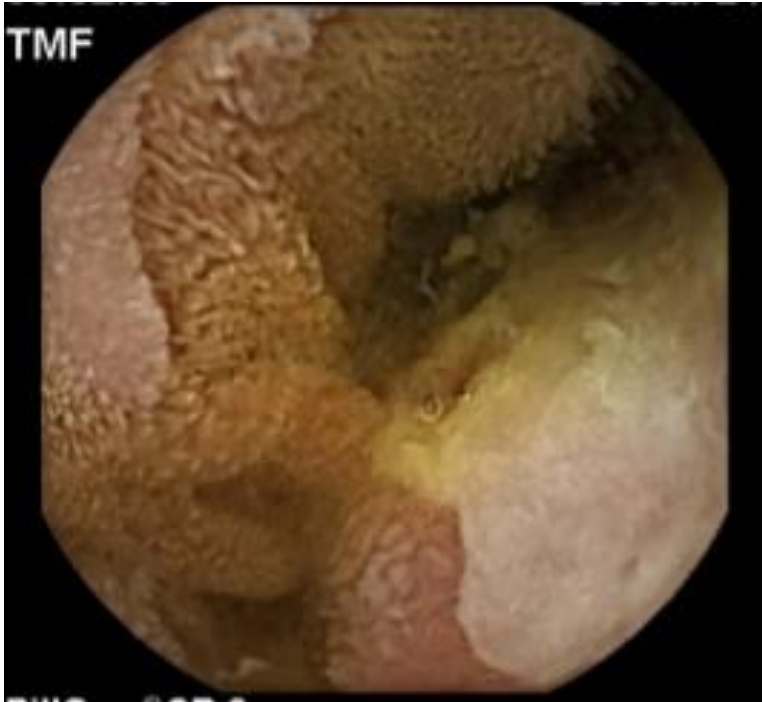
Imagem 3 - Tomografia realizada em 2021, com regressão de linfonomegalias a despeito de diagnóstico de Linfoma



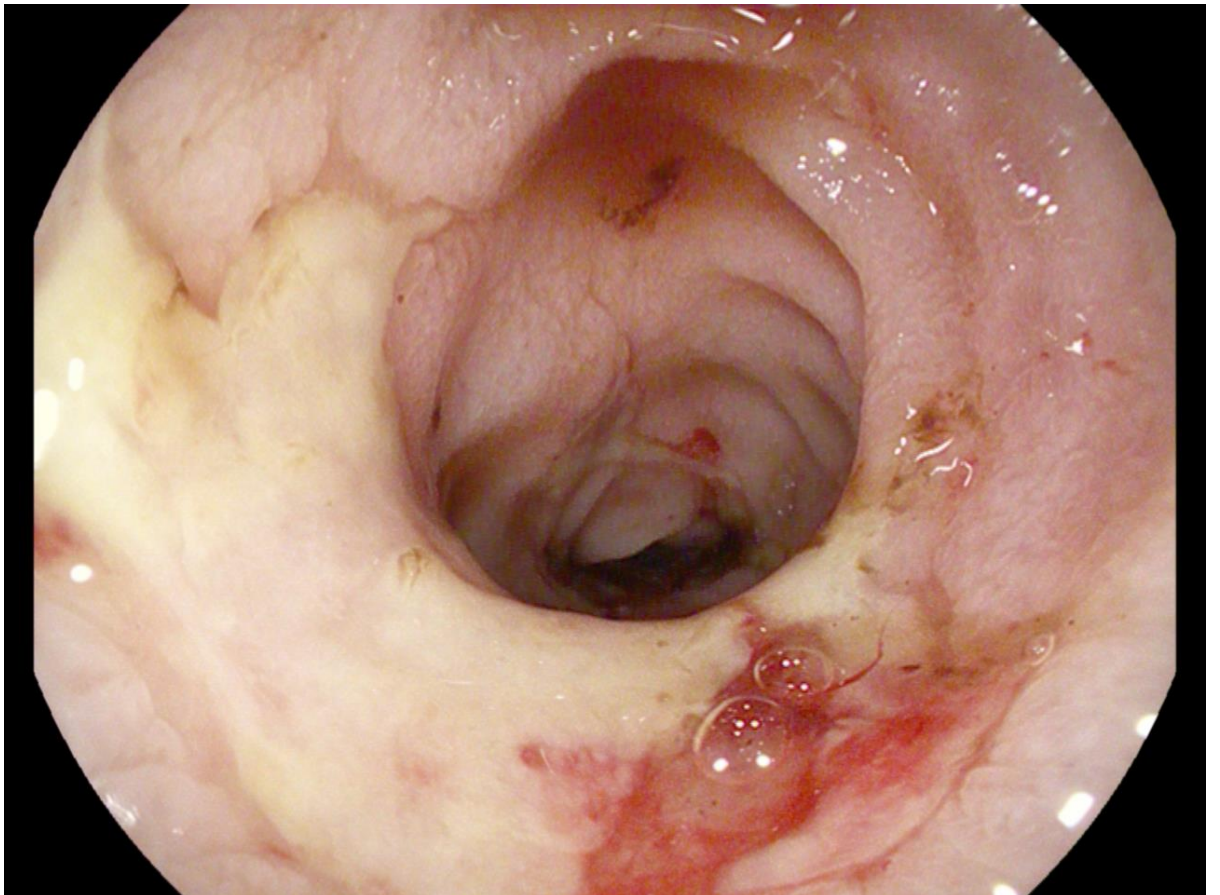
Imagens 4 e 5 ) Imagens de cápsula endoscópica, demonstrando ulcerações

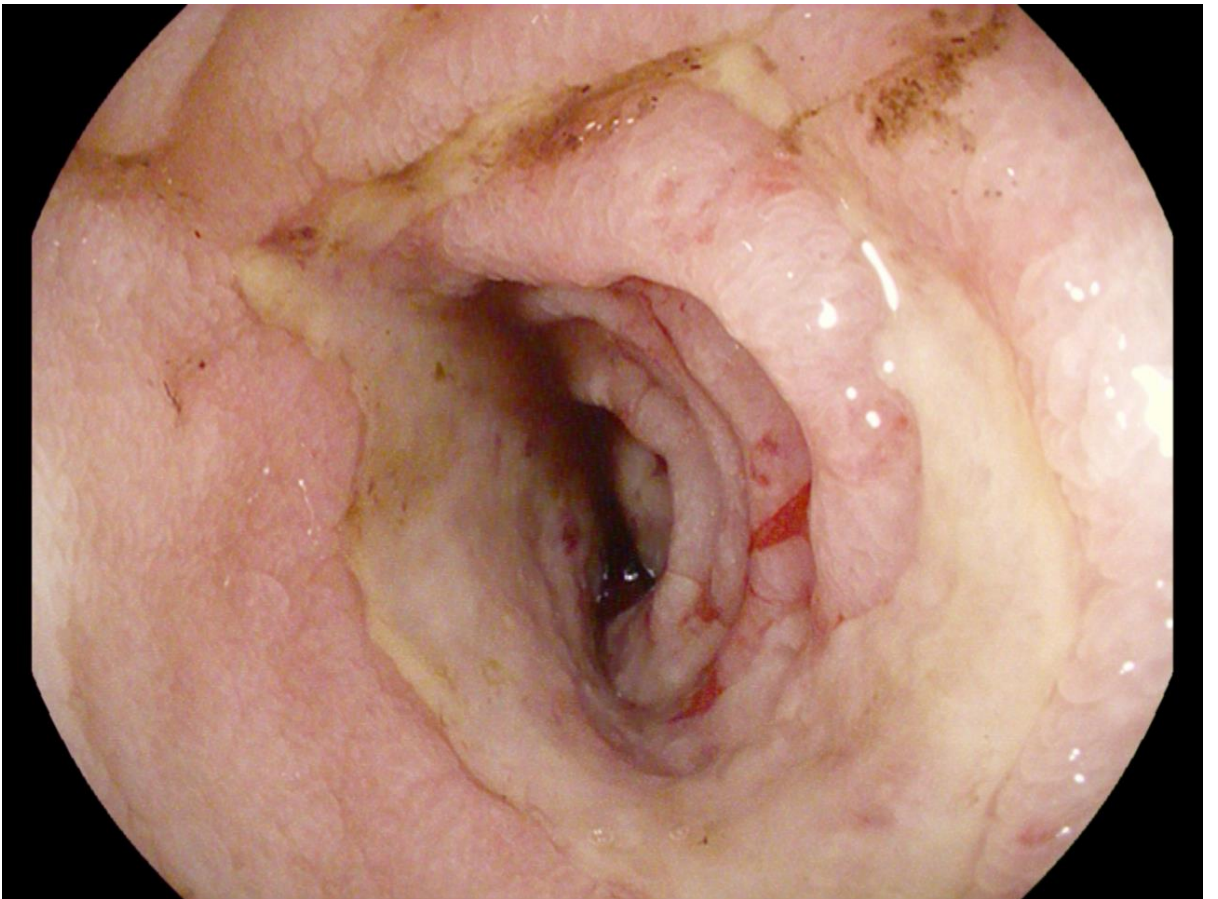
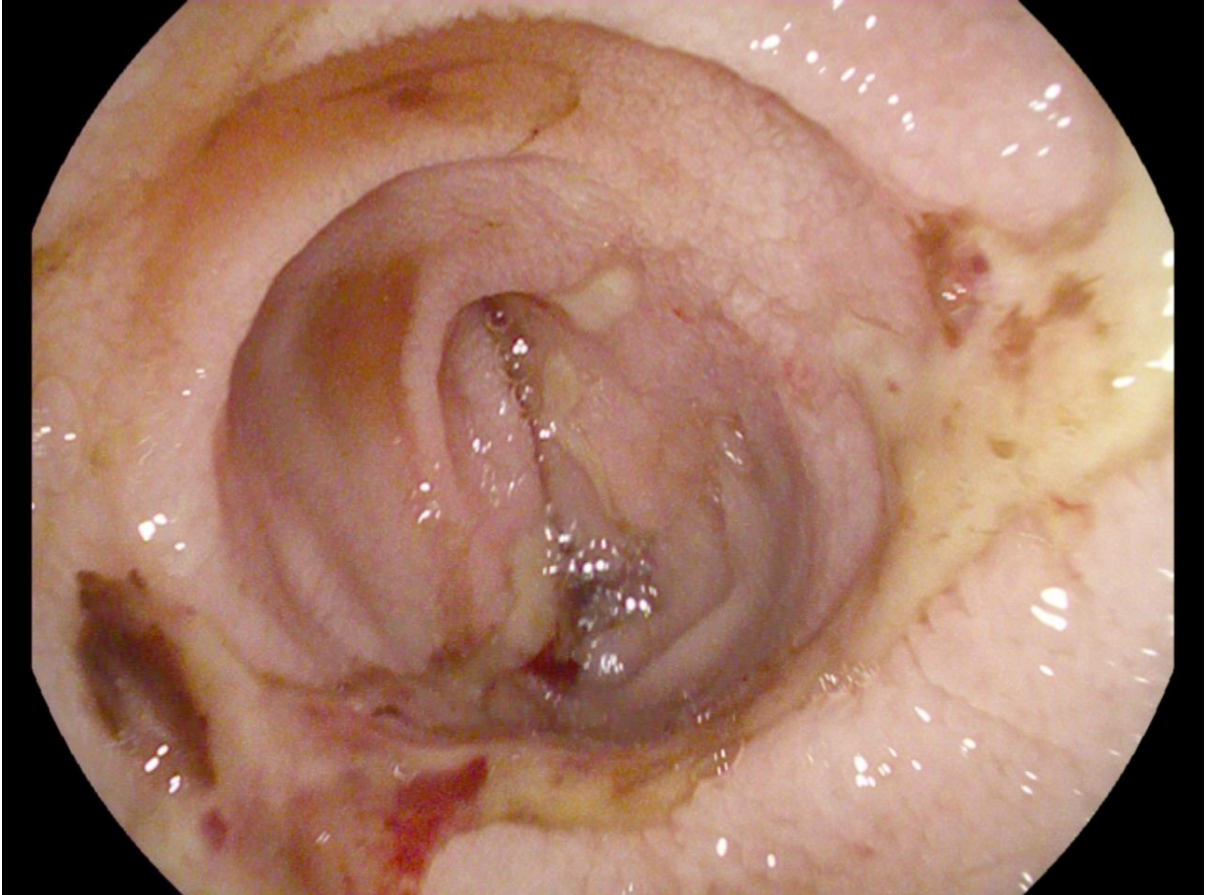






Imagens 6 ,7 e 8 ) Imagens de Enteroscopia Transoperatória, demonstrando múltiplas ulcerações





## 5. Referências

1. Keer D, Jeon P, Borgaonkark M, et al. Calcified cavitating mesenteric lymph node syndrome: case presentation and literature. *Can J Gastroenterol* 2010;24(6):355-8.
2. Schmitz F, Herzig KH, Stüber E, et al. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. *Int J Colorectal Dis* 2002;17(3):192-8.
3. H McBride OM, Skipworth RJ, Leitch D, Yalamarathi S. Cavitating mesenteric lymph node syndrome in association with coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2010;2010:478269.
4. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(3):354–365.
5. Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Visser OJ, von Blomberg BME, Al-Toma A, Mulder CJJ. Novel approaches in the management of refractory celiac disease. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2008;4(2):205–219.
6. Nasr, I.; Nasr, I.; Beyers, C.; Chang, F.; Donnelly, S.; Ciclitira, P.J. Recognising and Managing Refractory Coeliac Disease: A Tertiary Centre Experience. *Nutrients* 2015, 7, 9896-9907.
7. H. J. Freeman, "Mesenteric lymph node cavitation syndrome," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no. 24, pp. 2991– 2993, 2010.
8. de Boer WA, Maas M, Tytgat GN. Disappearance of mesenteric lymphadenopathy with gluten-free diet in celiac sprue. *J Clin Gastroenterol*. 1993 Jun;16(4):317-9.
9. 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(4):349–354
10. Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, Mueller-Hermelink HK. Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2007; 127:701.Z
11. Schwock J, Hyjek EM, Torlakovic EE, Geddie WR. Enteropathy-associated intestinal T-cell lymphoma in cavitating mesenteric lymph node syndrome: fine-needle aspiration contributes to the diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2015 Feb;43(2):125-30.
12. 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.
13. Freeman HJ: Fulminant liver failure with necrotizing foci in the liver, spleen, and lymph nodes in celiac disease due to malignant lymphoma. *Can J Gastroenterol*. 1996, 10: 225-229.
14. Cornelis T, Hiele M, Vermeire S, Libbrecht L, Verslype C. A unique combination of celiac disease, mesenteric lymph node cavitation, splenic atrophy and necrotizing hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008 Apr-Jun;71(2):267-7.