



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**“LINFOMAS GASTROINTESTINALES EN EL HOSPITAL ESPAÑOL
DE MÉXICO. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLASIFICACIÓN
MORFOLÓGICA Y POR INMUNOHISTOQUÍMICA”**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
PRESENTA:
DR. JUAN CARLOS SALCEDA OTERO**

**ASESOR:
DR. JAIME SOLANA DE LOPE**



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. JORGE PÉREZ MANAUTA
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DR. JAIME SOLANA DE LOPE
PROFESOR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

DRA. ALEJANDRA ZARATE OSORNO
JEFE DEL SERVICIO DE PATOLOGIA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS

A Ceci que siempre ha estado a mi lado, por el amor y la felicidad que me ha brindado.

A mis padres Manolo y Tere, a mi hermano Manolo por su apoyo, comprensión y cariño durante toda mi vida.

Al Dr. Jaime Solana y la Dra. Alejandra Zarate por sus enseñanzas y la asesoría en este trabajo.

A mis maestros por cuanto me enseñaron en mi formación profesional:

Dr. José Naves González en paz descanse, Dr. Jorge Pérez Manauta, Dr. José Luis Sanjurjo García, Dr. Pedro Brito Lugo, Dr. Javier Vinageras Barroso, Dr. Juan Francisco Rivera Ramos, Dr. Ricardo Raña Garibay, Dr. Edgardo Suarez Moran, Dr. Mauricio De Ariño Suarez, Dr. Alberto García Menéndez.

A mis amigos por su compañía incondicional y su amistad:

Dr. Francisco Soroa Ruiz, Dr. Javier Zamarripa Molina.

A compañeros y médicos del hospital español que me apoyaron siempre en mi formación profesional.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	MARCO TEÓRICO.....	2
	a. Antecedentes.....	2
	b. Generalidades.....	3
	i. Clasificación OMS.....	3
	ii. Diagnóstico.....	6
	iii. Estadificación y Pronóstico.....	8
	iv. Tratamiento.....	9
	c. Linfoma Gástrico.....	10
	i. MALT.....	10
	ii. Linfoma Difuso Células Grandes B.....	16
	d. Linfomas Intestino Delgado.....	19
	e. Linfoma Colon.....	29
3.	HIPÓTESIS.....	31
4.	OBJETIVO GENERAL.....	31
5.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	31
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
7.	RESULTADOS.....	34
8.	DISCUSIÓN.....	40
9.	CONCLUSIONES.....	42
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	43

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma es una neoplasia sólida del tejido linfoide, que se divide en linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH), de acuerdo a sus características histológicas. (1) La mayoría de los linfomas de originan en el ganglio linfático, sin embargo, también se originan y se diseminan a sitios extraganglionares. El tracto gastrointestinal (GI) es el sitio de afección extraganglionar más frecuente. (2) Los linfomas extraganglionares fueron considerados por vez primera a partir de 1994 por la clasificación REAL (clasificación de linfomas americana-europea revisada). (1,3) La gran mayoría de los linfomas que afectan al tracto GI son LNH tipo B; el LH GI es extraordinariamente raro y en los informes disponibles es secundario a extensión de un primario ganglionar. La incidencia anual de LNH en los Estados Unidos de América (EUA) es de 52,600 casos por año y es la quinta causa de muerte por cáncer en ese país. El LNH GI representa del 4 al 20% de todos los LNH y del 30 a 40% de extraganglionares, aunque representa solo el 1-4% de todas las neoplasias del tracto GI. (3,4,5)

El linfoma GI primario es aquel que se presenta en el tubo digestivo, con ausencia de involucro de sangre periférica, ganglios linfáticos periféricos y bazo; puede haber afección de ganglios linfáticos regionales únicamente. La tasa general de linfoma GI reportada es de 0.43x100,000 a 0.94x100,000. (4,6)

2. MARCO TEÓRICO

a. Antecedentes

Las células linfoides se producen en la medula ósea, timo y posteriormente se distribuyen en el tejido linfoide que incluye ganglios linfáticos, bazo, anillo de Waldeyer's y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), como las placas de peyer en el ileon terminal. (7) El MALT contiene células tipo B y tipo T en diferentes estadios de diferenciación y cada una tiene diferentes características histológicas, genéticas y de inmunofenotipo. La transformación maligna puede ocurrir en cualquier etapa de diferenciación con características patológicas específicas. (3, 8)

b. Generalidades

La clasificación de los linfomas es un proceso evolutivo y dinámico, ya que constantemente se describen entidades nuevas como resultado de los avances en las técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular que son instrumentos auxiliares en el estudio y diagnóstico de estas neoplasias. Históricamente ha habido una gran cantidad de clasificaciones simultáneas que crearon mucha confusión en la comprensión de éstas neoplasias. Actualmente, la clasificación utilizada como un estándar internacional es la de la Organización Mundial de Salud (OMS) (9)

i. Clasificación OMS

El sistema de clasificación de la OMS reconoce 28 entidades clínico-patológicas, todas divididas en dos grandes grupos: de linfocitos B y de linfocitos T, estos grupos a su vez se subdividen en subgrupos de células precursoras y células maduras o periféricas.

Neoplasias de células B:

1. Célula precursora:

Leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras.

2. Células periféricas:

1. Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico pequeño de células B.
2. Leucemia prolinfocítica de células B.
3. Linfoma linfoplasmacítico.
4. Linfoma de células de manto.
5. Linfoma folicular.
6. Linfoma extraganglionar de zona marginal de células B de tipo (MALT) tejido linfoide asociado a mucosa.
7. Linfoma nodal de zona marginal de células B.
8. Linfoma esplénico de zona marginal.
9. Leucemia de células peludas.
10. Plasmacitoma y mieloma de células plasmáticas.
11. Linfoma difuso de células B grandes.
12. Linfoma de Burkitt.

Neoplasias de células T y de células NK (asesinas naturales)

1. Neoplasia precursora de células T: leucemia linfoblástica precursora de células T y Linfoma blástico de células NK.

2. Neoplasias de células NK y células T periféricas.
 1. Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica de células T.
 2. Leucemia linfocítica granular de células T.
 3. Micosis fungoides y síndrome de Sezary.
 4. Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización.
 5. Linfoma hepatoesplénico de células T.
 6. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T.
 7. Linfoma angioinmunoblástico de células T.
 8. Linfoma extraganglionar de células T y de células NK, tipo nasal.
 9. Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático.
 10. Linfoma y leucemia de células T en adultos (virus linfotrópico humano T-1 [VLHT-1]).
 11. Linfoma anaplásico de células grandes.
 12. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario.
 13. Leucemia agresiva de células NK.

Linfoma de Hodgkin

1. Linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos.

2. Linfoma de Hodgkin clásico.
 1. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.
 2. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.
 3. Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta.
 4. Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos.

A partir de la clasificación de la OMS se ha dividido a los linfomas primarios del tracto GI, en consideración a su fenotipo.

Linfoma primario del tracto GI (10)

1. Linfomas tipo B

- a. Linfoma B de la zona marginal extraganglionar
- b. Linfoma B difuso de células grandes
 - i. De novo
 - ii. Transformación a células grandes del linfoma de la zona marginal
- c. Linfoma del manto
- d. Linfoma Burkkit
- e. Linfoma folicular
- f. Otros

2. Linfomas T/NK

- a. Linfoma T intestinal asociado a enteropatía
- b. Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal
- c. Linfoma T periférico, tipo inespecífico

La mayoría de los linfomas GI son linfomas de células B y aparecen como resultado de la transformación maligna de dichas células de la zona marginal. Sin embargo también pueden originarse de los centros germinales (linfoma folicular) o de la zona del manto. La histogénesis de los linfomas de células B varía en cada caso. (11) Los linfomas de células T del tracto GI son poco frecuentes y generalmente ocurren por la transformación maligna de células T intraepiteliales en la enfermedad celiaca o en pacientes inmunosuprimidos. (12)

El linfoma GI afecta con mayor frecuencia al estomago e intestino delgado y con menor frecuencia el esófago y colon. (3,6)

En países desarrollados el estomago es el sitio de mayor afección (43-70%), 39.9% en Birmingham en Inglaterra, 46.5% en Roswell Park, NY y 78.9% en una serie de Viena. Pero en Medio Oriente el sitio primario de afección más común es el intestino delgado, con una frecuencia de 81% en Jordania, 80% regiones de Arabia e Israel, 73.2% Líbano y 64.5% en Kuwait. (13), aunque en estudios recientes se ha observado una afección gástrica del 65% en Turquía debido a la disminución en la frecuencia de la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado como resultado de una mejoría en el nivel socio-económico.(14)

ii. Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de esta entidad se requiere de una muestra de tejido de la lesión, que en ocasiones no es evidente a la endoscopia, la cual es el estudio inicial más frecuente. La apariencia macroscópica es inespecífica y puede ser polipoide, nodular, ulcerada, infiltrante o una combinación de estas; y es indistinguible del carcinoma. (4) La muestra de la lesión debe de ser representativa y suficiente, por lo que se recomienda tomar múltiples biopsias.

La tomografía (TAC) puede ser de características normales o mostrar engrosamiento de los pliegues de la mucosa o bien un tumor evidente.

El Ultrasonido Endoscópico (UES) juega un papel importante en la estadificación del tumor así como para detectar recidiva temprana a través de la medición del grosor de los pliegues gástricos. (3,15)

El diagnóstico histopatológico de linfoma requiere de un patólogo experto en tejido linfoide. Además de las tinciones rutinarias con hematoxilina-eosina, es indispensable la realización de técnicas de inmunohistoquímica, ya que algunos linfomas, en particular los difusos de células grandes, son morfológicamente neoplasias malignas indiferenciadas, indistinguibles de carcinomas o adenocarcinomas poco diferenciados, para cuya adecuada clasificación se requiere de anticuerpos monoclonales. En el caso particular de los linfomas de células B, a cuyo esquema de quimioterapia se le agrega terapia biológica con anticuerpos monoclonales anti-CD20, la inmunohistoquímica es doblemente útil en su estudio.

Ocasionalmente, en casos difíciles no resueltos con las inmunotinciones, es necesario el análisis genético molecular por Southern Blot o Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) y la hibridación in situ fluorescente (FISH) para identificar inmunoglobulinas monoclonales o identificar alteraciones genéticas o en oncogenes y determinar subtipos pronósticos. (4)

iii. Estadificación y pronóstico

Para una adecuada estadificación es indispensable la exploración física, TAC de tórax, abdomen y pelvis, biopsia de médula ósea y frecuentemente la ultrasonografía endoscópica. El examen de la cavidad oral y vía aérea superior son necesarios debido a la frecuencia con que se involucra el anillo de Waldeyer's.

(3,16) La tomografía por emisión de positrones (PET) no tiene un papel bien establecido para la estadificación. En el consenso llevado a cabo en París en el 2003, se revisaron las clasificaciones anteriores y se estableció un sistema de estadificación actualizado. (17)

Tabla estadificación

SISTEMA DE PARIS	
Estadio T	
TX	Extensión de linfoma no establecida
T0	Sin evidencia de linfoma
T1	Confinado a mucosa/submucosa
T1m	Confinado a mucosa
T1sm	Confinado a submucosa
T2	Involucra muscularis propia/subserosa
T3	Penetra a serosa sin invasión de estructuras adyacentes
T4	Involucra estructuras adyacentes
Estadio N	
NX	Involucro ganglionar no determinado
N0	Sin involucro ganglionar
N1	Involucro ganglios linfáticos regionales
N2	Involucro ganglios intrabdominales no regionales
N3	Involucro ganglios extraabdominales
Estadio M	
MX	Diseminación del linfoma no establecida
M0	No diseminación del linfoma
M1	Involucro tracto gastrointestinal no contiguo
M2	Involucro no contiguo en otros órganos
Estadio B	
BX	No establecido involucro de medula ósea
B0	Sin involucro medula ósea
B1	Involucro medula ósea

El pronóstico lo determina principalmente el subtipo histológico del linfoma y la etapa clínica de la enfermedad, sin embargo algunos hallazgos clínicos como la edad del paciente, clase funcional y el nivel sérico de deshidrogenada láctica son factores que también contribuyen al pronóstico. Este es el índice de pronóstico internacional (IPI) propuesto para los linfomas ganglionares difusos de células grandes, pero puede ser utilizado en pacientes con linfoma gástrico difuso de células grandes tipo B. (8,18) Los linfomas de células T tienen un comportamiento más agresivo que sus homólogo de células B, ya que al momento del diagnóstico están en una etapa clínica más avanzada, se han extendido a localizaciones extraganglionares, no alcanzan remisión completa o tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta. Las lesiones con un índice elevado de proliferación celular y aneuploidia tienen un peor pronóstico. (19) El grado de profundidad de invasión y la penetración a la serosa son variables que afectan la sobrevida en forma directa. (8,18) La sobrevida general de los linfomas GI primarios a 5 años es de 37-83% y a 10 años es de 46-83%. (13)

iv. Tratamiento

El tratamiento ideal es controvertido debido a la baja frecuencia de este tumor y varía de acuerdo al subtipo de linfoma y estadio. (8,15)

c. Linfoma gástrico

Es el sitio de afección más frecuente en países desarrollados, y la mayor parte se clasifican en: linfoma de la zona marginal (MALT) y linfoma B difuso de células grandes.

i. Linfoma Gástrico Tipo MALT O Linfoma B De La Zona Marginal

Procede de la transformación maligna de las células B de la zona marginal del MALT. Este puede ocurrir de MALT en localizaciones habituales (placas de Peyer) o bien de tejido linfoide adquirido por inflamación en respuesta a procesos de autoinmunidad o infección. El estómago en condiciones normales no contiene MALT, pero éste se adquiere por la inflamación crónica secundaria a infección por *Helicobacter pylori*. La transformación maligna ocurre en algunos casos como consecuencia del estímulo antigénico crónico a las células B, que hace que se dispare una proliferación monoclonal de éstas y por lo tanto que se desarrolle un linfoma. (2,7,20)

Epidemiología: representa el 40% de los linfomas gástricos y la incidencia varía de acuerdo a la infección por *H. pylori* en dicha población. La incidencia de infección por *H. pylori* es 13 veces mayor en el Norte de Italia con respecto a Inglaterra. La edad media de diagnóstico es a los 60 años con igualdad de género.

(21)

Etiología y Patogénesis: muchas líneas de evidencia apoyan la infección de *H.pylori* con el desarrollo de linfoma gástrico. En estudios epidemiológicos se observa que la infección por *H. pylori* se encuentra en el 90% de los pacientes con linfoma gástrico tipo MALT por histopatología, y 98% en estudios serológicos. (22) Estudios clínicos han mostrado la regresión del linfoma con la erradicación de *H.pylori*. (3,20,21)

Patogénesis: la evolución de esta enfermedad pasa por diferentes etapas las cuales comprenden gastritis por *H.pylori*, linfoma B de bajo grado y posteriormente linfoma B de alto grado. En este modelo, la infección por *H.pylori* provoca una respuesta inmune donde las células B y T son reclutadas en la mucosa gástrica formando el MALT. Dicho reclutamiento está mediado por la citocina BCA-1. La estimulación de las células T mediada por la infección del *H.pylori* colabora con el desarrollo de clones anormales de células B. Estas clones anormales no son específicas contra *H.pylori* y pueden ser autoreactivas, aunque su proliferación en etapas iniciales es dependiente de la estimulación por las células T. Esto explica el porqué las células tumorales permanecen localizadas y existe regresión con la erradicación del *H.pylori*. Los radicales de oxígeno y los productos inflamatorios provocan alteraciones genéticas. La acumulación de alteraciones genéticas celulares en esta proliferación continua provoca el crecimiento autónomo con desarrollo de un comportamiento agresivo. La mutación del gen FAS contribuye a la oncogénesis. (2,21,22) En estos linfomas se identifican al menos 3 translocaciones cromosómicas: t(11;18) (q21;q21) que causa una fusión génica quimérica AP12-MALT1; la translocación t(1;14)(p22;q32) causa alteración de

BCL-10 (esencial para el desarrollo y la función de los linfocitos maduros B y T) y la translocación t(14;18)(q32;q21) causa alteración MALT1. Todas estas translocaciones activan al factor de transcripción nuclear Kappa B, el cual tiene un papel central en regulación de los genes involucrados en la inflamación, inmunidad y apoptosis. Algunas otras alteraciones genéticas identificadas incluyen trisomía del cromosoma 3, mutación del p53 y delección de p16. Estas alteraciones provocan transformación a tumores de alto grado de malignidad. (6)

Dado que solo un pequeño porcentaje de pacientes con infección por *H.pylori* desarrollan linfoma se cree que otros factores (ambientales, genéticos) pueden tener un papel crucial en la patogénesis de esta entidad. (21)

Un bajo porcentaje de sujetos (10%) con linfoma gástrico no tiene evidencia de infección por *H.pylori* y la patogénesis en estos casos es pobremente comprendida. (21)

Patología

Macroscópica: el linfoma se localiza con mayor frecuencia en el antro (41%), pero puede ser multifocal en una tercera parte de los casos (33%). Se presenta en un 47% como úlcera, en 23% como erosión y en 30% como un eritema simple. (2,8,23)

Microscópica: lo caracteriza la presencia de lesiones linfoepiteliales, definida por la invasión de los linfocitos neoplásicos a las criptas, con destrucción de las mismas y de las glándulas gástricas; estos linfocitos tumorales son células de tamaño pequeño con núcleos irregulares y citoplasma claro abundante, similares a centroцитos. Las células neoplásicas invaden la lámina propia en forma difusa y crecen alrededor de folículos reactivos, y los invaden, lo cual se llama colonización de los folículos. (11) Existe un espectro continuo de transición de gastritis a linfoma por lo que es necesario buscar diversos parámetros de diferenciación como el grado de atipias en los linfocitos, la severidad de la lesión intraepitelial y la presencia de células plasmáticas con cuerpos de Dutcher (pseudoinclusiones intranucleares positivas con tinción de PAS). Los linfocitos neoplásicos expresan marcadores universales de células B, como el CD19, CD20 y CD 79a y ausencia de expresión de CD5, CD23, CD10 y ciclina D1, lo cual permite diferenciarlos de leucemia/linfoma linfocítica crónica, linfomas del centro germinal y linfoma de la célula del manto. Los estudios monoclonales por PCR y Southern blot pueden mostrar rearrreglos del gen de las inmunoglobulinas de cadenas pesadas y evidenciar monoclonalidad cuando la morfología es cuestionable. Los estudios citogenéticos y de FISH son útiles al identificar subtipos pronósticos como t(11;18), t(1;14), t(14;18). (2,4,8,21,23)

Clínica: el dolor abdominal epigástrico es el síntoma de presentación más frecuente (53%), seguido de la dispepsia (32%). (4,8,13) Náusea, sangrado GI y síntomas B (fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso) son manifestaciones

poco frecuentes. (20) Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (DHL) y B2 microglobulina en la mayoría se encuentran en valores normales. (4,8,13)

Diagnóstico y Estadificación: la endoscopia muestra lesiones como eritema, erosiones y úlceras. Es indispensable la toma de biopsia, se deben tomar de 8 a 12 biopsias de dichas lesiones así como de cada región del estómago debido a que la enfermedad puede ser multifocal. (24)

Actualmente se utiliza un sistema de grados de confiabilidad en el diagnóstico de MALT. (25)

Grado	Descripción	Características histológicas
0	Normal	Escasas células plasmáticas en la lámina propia. No hay folículos linfoides
1.	Gastritis crónica activa	Pequeños cúmulos de linfocitos en la lámina propia. No hay folículos linfoides ni lesiones intraepiteliales.
2.	Gastritis crónica activa con formación florida de folículos linfoides.	Folículos linfoides prominentes con zona del manto y células plasmáticas No hay lesiones linfoepiteliales
3.	Infiltrado linfoide sospechoso en la lámina propia, probablemente reactivo	Folículos linfoides rodeados por linfocitos pequeños que infiltran difusamente la lámina propia y ocasionalmente el epitelio
4.	Infiltrado linfoide sospechoso en la lámina propia, probablemente linfoma	Folículos linfoides rodeados por linfocitos tipo centrocitos que infiltran difusamente la lámina propia, pequeños grupos de linfocitos en epitelio
5.	Linfoma MALT de bajo grado	Células centrocíticas que infiltran difusamente la lámina propia con prominentes lesiones linfoepiteliales

El ultrasonido endoscópico determina la profundidad de invasión de la pared gástrica. (24) Es necesario determinar la presencia de *H.pylori* con histología, prueba de aliento o serología, esta última la más sensible.

Con fines de estadificación debe de explorarse la vía aérea, realizar una TAC de tórax, abdomen y pelvis, aspirado y biopsia de médula ósea y medición de DHL.(20) La búsqueda de la translocación t(11;18), t(1;14) y 1(14;18) puede realizarse a través de la PCR, aunque no se realiza de forma rutinaria.

Pronóstico: el 90% de los linfomas B tipo MALT tienen un comportamiento indolente y se diagnostican en etapa I, lo cual confiere un buen pronóstico, con una supervivencia de 80 a 95% a 5 años. Indicadores de mal pronóstico son una calificación desfavorable en el (IPI), infiltración profunda de la pared gástrica, involucro de ganglios linfáticos regionales y la presencia de un número elevado de células grandes en la evaluación histológica. Algunos estudios subdividen al MALT en alto grado y bajo grado de acuerdo a la proporción de células grandes y blastos; aceptándose de alto grado cuando esta proporción es mayor al 20%.(8)

Tratamiento: múltiples estudios han demostrado la regresión del linfoma con la erradicación de *H.pylori*, y la terapia de erradicación con antibióticos son la piedra angular del tratamiento en etapas iniciales (20); la quimioterapia, radiación y cirugía se reservan para etapas avanzadas.

Estadio I(Lugano): en esta etapa se encuentra la mayor parte de los sujetos (8,24); si el linfoma está confinado a la mucosa y submucosa gástrica determinado por ultrasonografía endoscópica, el tratamiento de elección es la erradicación de *H.pylori*. El seguimiento endoscópico debe realizarse a las 6 u 8 semanas posteriores al tratamiento, con toma de múltiples biopsias con la finalidad de

documentar la erradicación de la infección y monitorizar la desaparición de la enfermedad. (20) El UES permite identificar la recidiva temprana monitorizando el grosor de los pliegues gástricos. (15) Los sujetos con infección persistente deben tratarse con un régimen de segunda línea. Si existe respuesta el seguimiento se realiza con endoscopia semestral los primeros dos años y después en forma anual. El 75% de los sujetos en esta etapa muestran remisión completa, con un tiempo medio de 5 meses; aproximadamente el 90% de estos sujetos permanecen con esta remisión a 3 años. La recidiva se asocia con reinfección por *H.pylori* y puede ser tratado nuevamente con erradicación. 25% de los sujetos no responden a la erradicación inicial de *H.pylori*, esta falta de respuesta se asocia a las translocaciones genéticas antes mencionadas en múltiples estudios (4). La falta de respuesta puede deberse también a una lesión de alto grado o extensión avanzada de la enfermedad. Las opciones de tratamiento en estos casos no están bien establecidas e incluyen quimioterapia, radioterapia o cirugía.

Los pacientes con linfoma tipo MALT sin presencia de *H.pylori* no tienen un tratamiento bien establecido y la respuesta a antibióticos es baja. En estos casos deben ser excluidas otras especies de Helicobacter (*H. heilmannii*, *H. felis*). (6)

ii. Linfoma Difuso De Células Grandes Tipo B (LGDCGB)

Representa el 45-50% de los linfomas gástricos; la incidencia es mayor en países en desarrollo con una edad media de 60 años y predominio en el sexo masculino.

(26,27)

Etiología y Patogénesis: la histogénesis es poco clara, algunos de estos están asociados a H.pylori y son producto de la transformación de un linfoma tipo MALT. Los eventos moleculares para esta transformación no se conocen. En un 20% de los casos la mutación alélica y delección del gen p53 contribuyen en esta transformación maligna. En un 14% de los casos se observa delección del gen p16. En un alto porcentaje se observa mutación del oncogén bcl-6, localizado en el cromosoma 3. Sin embargo, en general no existe una característica genética para distinguir entre el LGDCGB de novo o la transformación de linfoma MALT. (2,3)

Patología

Macroscópica: Apariencia ulcerada, protrusión tumoral o múltiples úlceras. La localización más frecuente es cuerpo y antro gástrico. Típicamente tienen invasión profunda. (2)

Microscopia: grupos sólidos de células grandes en cúmulos o agregados confluentes que remedan inmunoblastos y centroblastos y esta morfología es altamente sugestiva y debe de ser confirmada por inmunohistoquímica. 25 a 40% de los casos tienen componente MALT asociado con lesiones linfoepiteliales típicas. Por inmunofenotipo expresan antígenos de células B (CD19, CD20, CD22, CD79a y CD45). El análisis genético muestra inmunoglobulinas monoclonales con re-arreglos genéticos. Se observa mutación de bcl-6 con frecuencia. (2)

Clínica: Los pacientes se presentan con dolor abdominal epigástrico. Pueden causar síntomas de obstrucción (lo cual depende del tamaño), sangrado GI y en forma infrecuente síntomas B y DHL elevada. La mayor parte de los pacientes se presenta en etapa I y II. (8)

Tratamiento: el tratamiento ideal es controvertido, en los consensos actuales la quimioterapia con o sin radioterapia ha reemplazado a la cirugía como tratamiento de primera elección. En forma tradicional la cirugía había sido el tratamiento de elección en enfermedad localizada seguido de quimio y/o radioterapia cuando existieran factores de mal pronóstico. En etapa I la sobrevida a 5 años es del 70%. Algunos estudios sin embargo no han mostrado diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida entre radioterapia y quimioterapia (antraciclicos) contra la cirugía como tratamiento único. Actualmente el tratamiento con quimioterapia de este tipo de linfomas es similar al del linfoma ganglionar; el cual consiste en 3 a 8 ciclos de quimioterapia combinada (R-CHOP = Rituximab - Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona). (3,6) La radioterapia local disminuye la recidiva del linfoma. (28)

Nuevas Terapias: radio-Inmunoterapia es una terapia nueva la cual combina mecanismos radiobiológicos e inmunológicos, por medio del cual el efecto tóxico de la radiación se administra en el sitio del tumor y evita los efectos adversos de la radioterapia externa convencional.

Zevalin: es un nuevo compuesto, ibritumomab conjugado con tiuxetan. Es útil en casos de resistencia al rituximab.(3,6)

d. Linfomas Intestino Delgado

Se dividen en linfomas de células T y B. Los linfomas de células B comprende los subtipos inmunoproliferativo (IPSID) y no inmunoproliferativo (non-IPSID) que incluye el linfoma MALT de la zona marginal, linfoma de la zona del manto, linfoma difuso de células grandes, linfoma folicular y linfoma de Burkkit.(29) Los linfomas de células T se asocian frecuentemente a enteropatía celíaca y con menor frecuencia linfoma T-NK.

NON-IPSID

Linfoma MALT B de La Zona Marginal

Comparte mismo patrón histológico e inmunofenotipo que su contraparte gástrica, sin embargo no existe asociación con *H. pylori*. La mayoría de los casos se presentan en ancianos y la principal manifestación es la melena. Se presenta como una lesión exofítica o anular en cualquier porción del intestino delgado, habitualmente confinada al mismo. El tratamiento tradicional es quirúrgico, puesto que son tumores de lento crecimiento, sensibles a quimioterapia pero no curables por la misma. La sobrevida a 5 años es aproximadamente del 75%. Las recidivas entre 5 y 10 años tras la resección son frecuentes en pacientes con afección

ganglionar, extensión más allá de la pared intestinal o histología de alto grado. La quimioterapia es el tratamiento de elección en los estadios avanzados.(29)

Linfoma Difuso B De Células Grandes

Comportamiento clínico e histológico similar a su contraparte gástrica. La sintomatología incluye dolor abdominal, pérdida de peso, obstrucción, masa abdominal, sangrado GI o perforación. La lesión típica es anular o un tumor exofítico. En la mitad de los casos la lesión esta confinada al intestino y el resto tienen diseminación ganglionar, local o a distancia. El tratamiento ideal es quirúrgico y/o con quimioterapia combinada R-CHOP con base en la extensión. La sobrevida es del 40% a 5 años. (29)

Linfoma De La Zona Del Manto

La presentación típica es ganglionar generalizada con involucro en medula ósea y extraganglionar. El tracto GI se afecta en un 10-20%, y su aspecto macroscópico más común la linfomatosis polipoide múltiple, caracterizada por mucosa con aspecto francamente polipoide; la región ileocecal es la localización más frecuente. Se presenta con dolor abdominal, obstrucción, diarrea y/o hematoquezia.(29) Microscópicamente invade mucosa y submucosa; las células neoplásicas son linfocitos pequeños atípicos, y característicamente, además de

expresar marcadores de células B, expresan ciclina D1, resultado de la translocación t(11;14) que da como resultado el reacomodo y sobreexpresión del gen bcl-1. (4) El diagnóstico se hace normalmente con colonoscopia, que muestra lesiones nodulares o polipoides con mucosa circundante normal. El tratamiento de elección es la quimioterapia con respuesta inicial favorable y refractariedad tardía. Ocasionalmente es necesaria la cirugía para resolver complicaciones locales como obstrucción. Es considerada una enfermedad incurable con una supervivencia de 3 a 5 años. (29)

Linfoma Folicular

Son poco frecuentes, su presentación más común es una lesión obstructiva en ileon terminal. Histológicamente se compone de linfocitos pequeños hendidos en combinación con linfocitos grandes. (29) Lo caracteriza de igual forma la translocación t(14;18) que da como resultado la sobreexpresión del gen bcl-2 y como resultado, la expresión de la proteína citoplásmica, perinuclear bcl-2, por inmunohistoquímica. (4) Es una enfermedad de curso indolente incurable que requiere tratamiento quirúrgico para resolver las complicaciones locales y quimioterapia en forma ocasional; la presentación primaria en el duodeno conlleva un mejor pronóstico. (29)

Linfoma de Burkkit

Es una neoplasia altamente agresiva, más común en niños, con presentación en forma endémica (Africa) o en forma esporádica.

La forma endémica afecta los huesos de la mandíbula y la forma esporádica se presenta en íleon distal, ciego y mesenterio. Histológicamente está constituido por células monomórficas de tamaño mediano, con núcleo redondo, múltiples nucleolos y citoplasma basófilo; tiene un alto índice de recambio celular con una gran cantidad de macrófagos que tienen restos de células neoplásicas apoptóticas en el citoplasma, que le dan aspecto en “cielo estrellado”. Por inmunohistoquímica hay expresión de antígenos de células B, CD10 y bcl-6 y no hay expresión de bcl-2. (29) La mayor parte de los casos muestran reacomodo del gen c-myc en el cromosoma 14 de las inmunoglobulinas de cadenas pesadas o en el cromosoma 2 y 22 en las inmunoglobulinas de cadenas ligeras, como resultado de las translocaciones t(8;14), t(2;8) y t(8;22). De curso rápidamente letal sin tratamiento, requiere un régimen agresivo de quimioterapia con altas dosis de metrotexate (4) y una alta tasa de curación, que varía del 50 al 90%, dependiendo la extensión de la enfermedad. (29)

IPSID (Enfermedad Inmunoproliferativa Del Intestino Delgado)

Epidemiología: confinado a ciertas regiones del mundo, especialmente al norte de Africa, Israel, Oriente Medio y el mediterráneo, ocasionalmente se observa en centro y América del sur. Ocurre en sujetos de nivel socio económico bajo que viven en condiciones de mala higiene y sanidad. Típicamente se presenta en sujetos de la segunda y tercera década de la vida con una igualdad de género. (8)

Etiología y Patogénesis: estudios observacionales han mostrado que la enfermedad se asocia a un agente infeccioso. Se sabe que la flora intestinal estimula la producción celular de inmunoglobulina IgA y las biopsias de individuos de dichas zonas endémicas muestran incremento en el número de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia. Se postula un papel etiopatogénico de *Campylobacter jejuni* en algunos estudios, pues se ha detectado su presencia en algunos sujetos con IPSID. En forma análoga al *H.pylori* en estomago, el MALT intestinal es estimulado por el agente infeccioso (*C. jejuni*) y en respuesta a este estímulo hay proliferación de células linfoides. La respuesta es monoclonal y en un inicio dependiente del estímulo infeccioso; sin embargo con el tiempo las células monoclonales adquieren cambios genéticos adicionales lo que conlleva a una proliferación independiente del estímulo infeccioso original. (8, 22)

Patología

Macroscópica: usualmente la lesión se encuentra confina al intestino proximal con adenopatías mesentéricas adyacentes. Algunos sujetos tienen engrosamiento

de los pliegues mucosos, engrosamiento de toda la pared intestinal o lesiones polipoides. (8,29)

Microscopia: histológicamente se caracteriza por un infiltrado celular denso de la mucosa y la submucosa; en etapas tempranas el infiltrado celular se compone de células plasmáticas. Este infiltrado acorta las vellosidades intestinales, provoca separación de las criptas, sin embargo las células epiteliales permanecen intactas. Conforme progresa la enfermedad ocurre atrofia de las vellosidades intestinales, disminución de criptas y se extiende en profundidad el infiltrado celular, con transformación a un linfoma. En un inicio los ganglios regionales afectados conservan su arquitectura, con folículos infiltrados por células linfoides y plasmáticas; conforme avanza la enfermedad adquieren una apariencia displásica. (29,30)

Clínica: los pacientes presentan diarrea, dolor abdominal cólico, anorexia y pérdida de peso, con una duración de los síntomas de meses a años. En un inicio la diarrea es intermitente y en estadios avanzados es de tipo malabsorción. La mitad de los sujetos tiene fiebre. Al examen físico se evidencia la desnutrición, dedos en palillo de tambor, edema periférico; en forma tardía ascitis, hepatoesplenomegalia, masa abdominal y linfadenopatía periférica. La endoscopia revela pliegues mucosos engrosados, nódulos, úlceras o evidencia del infiltrado intestinal (poca distensibilidad del intestino). El tránsito intestinal baritado muestra dilatación difusa del duodeno, yeyuno e ileon proximal con engrosamiento de los pliegues mucosos. Los sujetos se encuentran anémicos, con elevación de la

velocidad de sedimentación globular en una tercera parte de los casos. Los linfocitos en sangre se encuentran en niveles bajos, la cuantificación de inmunoglobulinas muestra IgA baja con IgM e IgG en niveles bajos o elevados. Se puede encontrar infestación por *Giardia lamblia* o infección por *C. jejuni*. El hallazgo característico de laboratorio es la presencia de la proteína de cadena alfa resultado de una delección de la porción variable (Vh) por un mecanismo desconocido; con un peso molecular de 29,000 a 34,000kd, puede ser detectada por inmunoelectroforesis en suero, orina, o secreción intestinal o bien ser detectada por tinción de inmunoperoxidasa en las células plasmáticas.

Se cree que la estimulación antigénica crónica de IgA conlleva a una expansión clonal de las células plasmáticas, con una eventual mutación de dichas clonas que da como resultado la delección interna de la proteína alfa de cadena pesada.

(8,29,30)

Diagnóstico: la biopsia endoscópica es inadecuada para una evaluación correcta debido a la profundidad intestinal de la lesión; debido a esto algunos autores recomiendan laparotomía para una evaluación correcta. (8,29)

Tratamiento: no existe una guía de tratamiento específica debida a la rareza de esta entidad; los sujetos requieren un apoyo nutricional intensivo. En etapa temprana (Estadio Salem 0) los sujetos son tratados con antibióticos por 6 meses; utilizando tetraciclina sola o una combinación de metronidazol y ampicilina con una tasa de respuesta del 33 a 71%. Aquellos sujetos que no mejoran con este

tratamiento en 6 meses o que no remiten en forma completa en 12 meses deben tratarse con quimioterapia. La mayoría de los investigadores recomiendan el régimen CHOP con un tasa de respuesta del 70% y sobrevida de del 60% a 3 años y medio. (8,29)

Linfoma T Asociado a Enteropatía Celiaca

Ocurre como una complicación maligna de la enfermedad celíaca, altamente agresivo con un curso fatal. (29)

Epidemiología: representa menos del 1% de los LNH. La enfermedad celíaca es relativamente común en Europa y EUA, con una incidencia de 1 en 100 a 1 en 300 sujetos en estas regiones, aunque es una enfermedad mundial. (31) En un estudio en enfermos celíacos, el linfoma se desarrolló en 1 de cada 20 individuos enfermos con un intervalo de tiempo de 3 a 5 años posteriores al diagnóstico de enfermedad celiaca (8); aunque en estudios más recientes se ha mostrado un riesgo relativo menor a 5 (31). El apego a una dieta libre de gluten por 5 años disminuye el riesgo de desarrollar linfoma, especialmente si se inicia en etapas tempranas. (29) Afecta predominantemente al género masculino 2:1 con una edad media de 50 años. (31)

Etiología y Patogénesis: la enfermedad celiaca se caracteriza por una sensibilidad hereditaria al gluten; los péptidos del gluten son presentados por las

células presentadoras de antígenos HLA-DQ2 y HLA-DQ8, lo que desencadena una respuesta inmune mediada por linfocitos T intraepiteliales. Esta estimulación de los linfocitos T está asociada a niveles elevados de Interleucina 15, que estimula la supervivencia y la expansión clonal. La transformación maligna de estos linfocitos T (CD3+CD8+) lleva a una población monoclonal con un fenotipo anormal. Estudios genómicos de hibridación muestran duplicaciones y deleciones en cromosomas 5, 7, 8, 9 y 13. (2,31)

Patología

Macroscopia: involucra el yeyuno en forma frecuente pero puede afectar cualquier porción del intestino delgado.(31) Puede ser una lesión única o múltiple; la presentación más común es en forma de úlcera, pero puede manifestarse como nódulo, placa, estenosis o masa obstructiva. Puede haber adenopatías mesentéricas regionales secundarias a involucro tumoral o a cambios inflamatorios. (2,29)

Microscopia: se caracteriza por células grandes altamente pleomórficas, multinucleadas con formas grotescas. La mucosa tiene atrofia vellosa, hiperplasia de las criptas y plasmocitosis de la lámina propia con incremento de linfocitos intraepiteliales. Por inmunofenotipo son CD3+, CD7+, CD4-, CD5- y contienen gránulos citotóxicos reconocidos con el anticuerpo TIA-1. Estudios genéticos muestran reacomodación en los receptores de las células T monoclonales. (2,4)

Clínica: los sujetos tienen historia de enfermedad celíaca; aunque en la mitad de los casos el diagnóstico se hace de forma simultánea con el linfoma. El síntoma más común es dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea y vómito. 20% de los casos se presentan con perforación intestinal y 20% con obstrucción intestinal; fiebre y diaforesis se presenta en un tercio de los sujetos. Debe sospecharse en cualquier sujeto conocido con enfermedad celíaca con deterioro clínico a pesar de una dieta libre de gluten. La anemia se manifiesta en el 70% de los casos y una elevación de DHL en 25% de los sujetos. (29,31) El diagnóstico se realiza habitualmente por laparotomía, aunque en un 20% de los casos se puede realizar por estudios de imagen como tránsito intestinal o enteroscopia de doble balón con toma de biopsia. Con fines de estadificación es necesaria la TAC y la biopsia de médula ósea. Se utiliza la clasificación de Ann Arbor, 9% se presenta en estadio I y el resto en estadios más avanzados. (2,29,31)

Tratamiento. El tratamiento ideal no está bien definido. Habitualmente el tratamiento es combinado, quirúrgico y quimioterapia con apoyo nutricional importante. La cirugía tiene la finalidad de quitar la mayor parte del tumor y continuar con quimioterapia combinada CHOP. La tasa de respuesta es del 58% y de remisión del 42%; sin embargo la recidiva es la regla. La supervivencia a 1 año es de 39% y a 5 años de 20%. La yeyunitis ulcerativa y la enfermedad celíaca refractaria deben considerarse como lesiones preneoplásicas, por lo que requieren seguimiento y probablemente tratamiento con quimioterapia aunque se requieren más estudios. (29)

e. Linfoma de Colon

Es poco frecuente y por lo tanto se conoce poco acerca del mismo. En colon se localizan del 5 al 15% de los linfomas GI primarios y éstos a su vez representan el 0.2% al 0.6% de todas las neoplasias colónicas.^(32,33) La mayor parte de las publicaciones son reportes de caso o serie de casos y realizados antes de la clasificación de la OMS.

El síntoma más común es el dolor abdominal seguido por cambios del hábito intestinal, la pérdida de peso se presenta unos meses antes del diagnóstico. Al examen físico se detecta una masa palpable en menos de la mitad de los casos. Un bajo porcentaje son asintomáticos y se presentan con abdomen agudo debido a complicaciones como perforación intestinal. El sitio de afección más frecuente es el ciego (75%), seguido del recto. Predomina en el sexo masculino con una edad media de 50 años. ^(32,33,34) La enfermedad inflamatoria intestinal y la inmunosupresión son factores de riesgo. ^(33,35) La mayor parte de los linfomas tienen un comportamiento agresivo y al igual que el resto de tracto GI son predominantemente de células B. ⁽³⁶⁾

El tratamiento ideal del linfoma de colon no ha sido establecido en ningún estudio clínico prospectivo aleatorizado. Por lo que se requieren estudios prospectivos multicéntricos a largo plazo para recomendar el tratamiento quirúrgico y la duración de los esquemas de quimioterapia.

Algunos oncólogos creen que la cirugía debe ser el tratamiento de elección debido a que provee información sobre la magnitud de la extensión, el grado histológico, ofrece posibilidad de curación con o sin terapia adyuvante y previene complicaciones como sangrado, perforación y obstrucción. (34) En algunos estudios estas complicaciones hacen que la cirugía sea la indicación terapéutica más frecuente. Es importante mencionar que en algunos estudios la mitad de los sujetos con linfoma de colon se presentan con complicaciones como síntoma inicial. (36)

Los factores pronósticos que afectan la sobrevida son muchos, incluyendo la edad, género, estadio tumoral, localización, involucro ganglionar y grado histológico. Con una sobrevida del 33% a 5 años con un promedio de 24 meses. (32). La sobrevida es del 33% a 5 años con un promedio de 24 meses (32).

3. HIPÓTESIS

Las características epidemiológicas de los pacientes con linfomas gastrointestinales del Hospital Español de México, son similares a las descritas por la literatura.

4. OBJETIVO GENERAL

Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con linfomas gastrointestinales en el Hospital Español de México.

Clasificar los linfomas gastrointestinales en el hospital, tanto por morfología como por inmunofenotipo, basados en la clasificación de la OMS.

5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Número de casos de linfomas gastrointestinales en el tiempo estudiado
2. Distribución de los linfomas gastrointestinales por género y edad
3. Localización de los linfomas por segmentos gastrointestinales

3. HIPÓTESIS

Las características epidemiológicas de los pacientes con linfomas gastrointestinales del Hospital Español de México, son similares a las descritas por la literatura.

4. OBJETIVO GENERAL

Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con linfomas gastrointestinales en el Hospital Español de México.

Clasificar los linfomas gastrointestinales en el hospital, tanto por morfología como por inmunofenotipo, basados en la clasificación de la OMS.

5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Número de casos de linfomas gastrointestinales en el tiempo estudiado
2. Distribución de los linfomas gastrointestinales por género y edad
3. Localización de los linfomas por segmentos gastrointestinales

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Investigación: Serie de Casos

Características del estudio: Descriptivo, retrospectivo y transversal.

Lugar de Referencia: Servicio de Gastroenterología y Patología del Hospital Español de México.

Tiempo de Estudio: Periodo de 10 años (Enero de 1998 a Diciembre de 2007)

Procedimiento de Aplicación: Se revisaron los archivos del Departamento de Patología del Hospital Español, se recopilaron todos los linfomas gastrointestinales que contaban con estudio de inmunohistoquímica; los anticuerpos utilizados para los linfomas de células B fueron CD20 (pan-B), CD3 (pan-T), CD5, CD43, ciclina D1/BCL1, CD10, bcl-6, Ki-67 y para los linfomas de células T CD20, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8. La valoración se efectuó por un patólogo con entrenamiento especial en hematopatología y la clasificación utilizada fue la de la OMS.

Se dividieron por localización GI básicamente en linfomas B y T, y en diferentes subgrupos morfológicos de acuerdo al inmunofenotipo.

Se estandarizó la colección de datos mediante una cédula:

Cédula de colección de datos:

1. Nombre del paciente.
2. Edad.
3. Género.
4. Número de expediente.

5. Número de biopsia.
6. Fecha de registro.
7. Localización gastrointestinal.
8. Diagnóstico histopatológico.
9. Inmunofenotipo por inmunohistoquímica.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes del Hospital Español de México con diagnóstico histopatológico compatible con linfoma gastrointestinal.
 - a. Linfoma Gástrico
 - b. Linfoma Intestinal
 - c. Linfoma Colon
2. Todos los casos con estudio completo de inmunohistoquímica.

Criterios de exclusión:

1. Casos que carecían de estudio completo de inmunohistoquímica.

Los datos recabados se agruparon en hojas de cálculo para conformar la base de datos del protocolo, y posteriormente se procesaron para su expresión en gráficas.

7. RESULTADOS

El total de la muestra fue de 125 linfomas gastrointestinales, de los cuales 100% de los casos fueron linfomas no Hodgkin. (Fig 1)

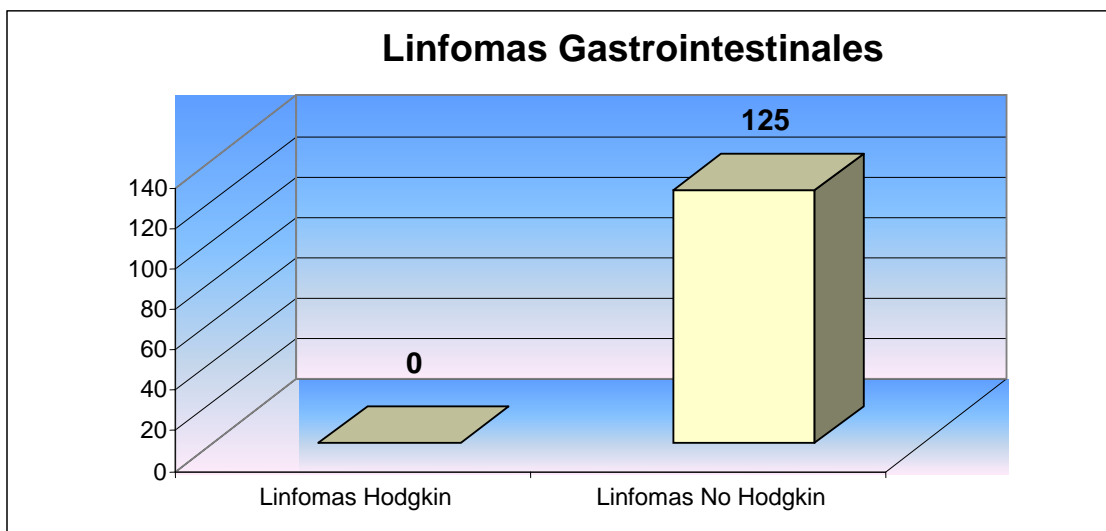


Fig 1. Frecuencia de linfomas GI Hodgkin y no Hodgkin

De estos; 49 (39.2%) casos fueron mujeres con una edad media de 64 años y 76 (60.8%) casos hombres con una edad media de 52.6 años. (Proporción 1.5 hombre: 1 mujeres). (Fig 2)

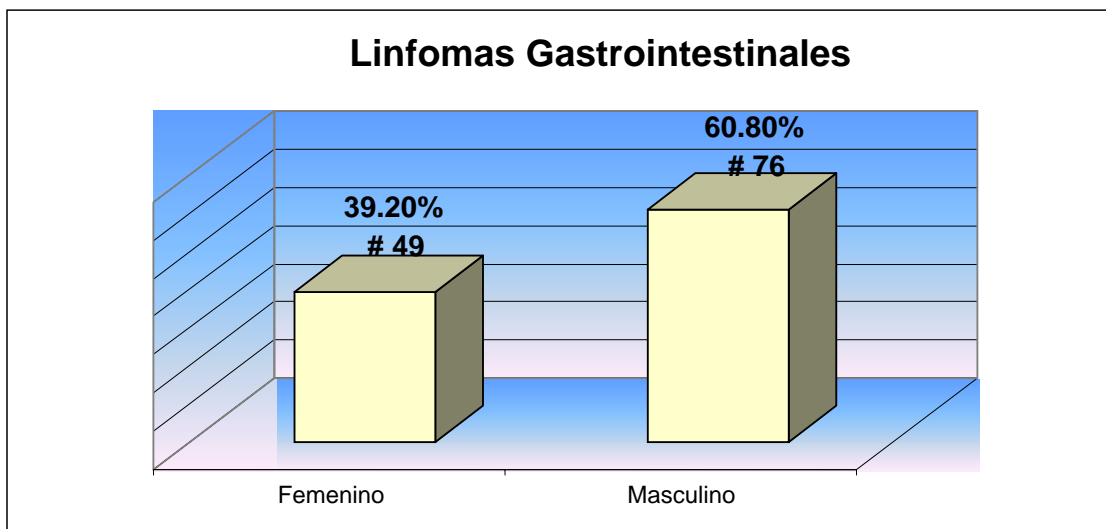


Fig 2. Frecuencia de género en linfomas GI

Los linfomas gastrointestinales en este estudio se localizaron de la siguiente manera: estómago con 81 (64.8%) casos, intestino delgado con 21 (16.8%) casos, colon con 15 (12%) casos, unión ano-rectal con 4 (3.2%) casos y páncreas con 4 (3.2%) casos. (Fig 3)

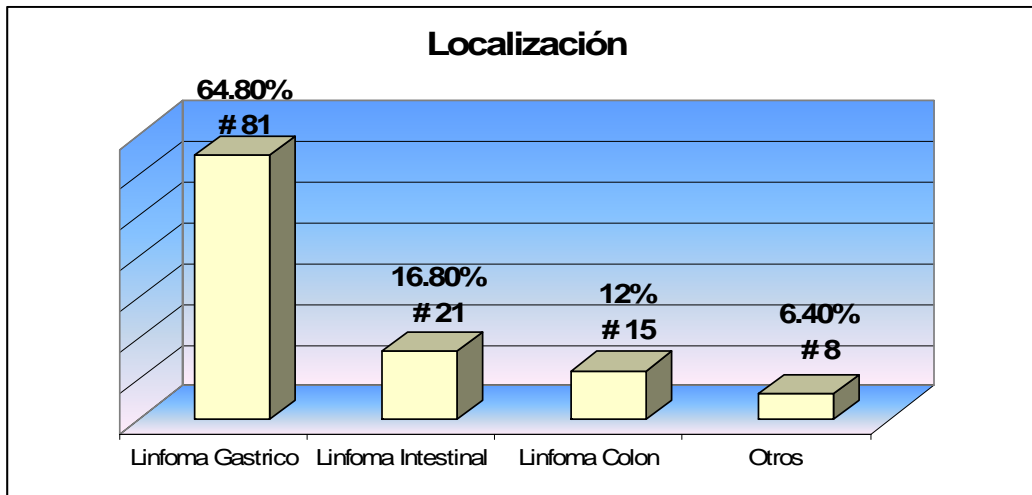


Fig 3. Distribución por localización de los linfomas GI

De los 81 casos de linfoma gástrico, 52 (64.1%) fueron de sexo masculino con una edad media de 56 años y 29 (35.8%) de sexo femenino con una edad media de 68 años. (Fig 4)

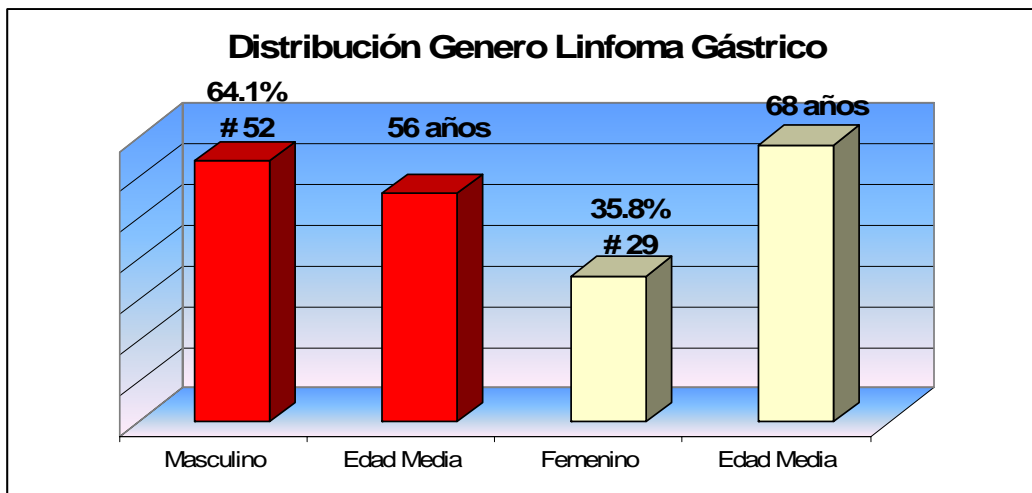


Fig 4. Distribución por género y edad del linfoma gástrico

De los 21 casos de intestino delgado, 13 (61.90%) casos fueron de sexo masculino con una edad media de 38 años y 8 (38%) casos de sexo femenino con una edad media de 57 años. (Fig 5)

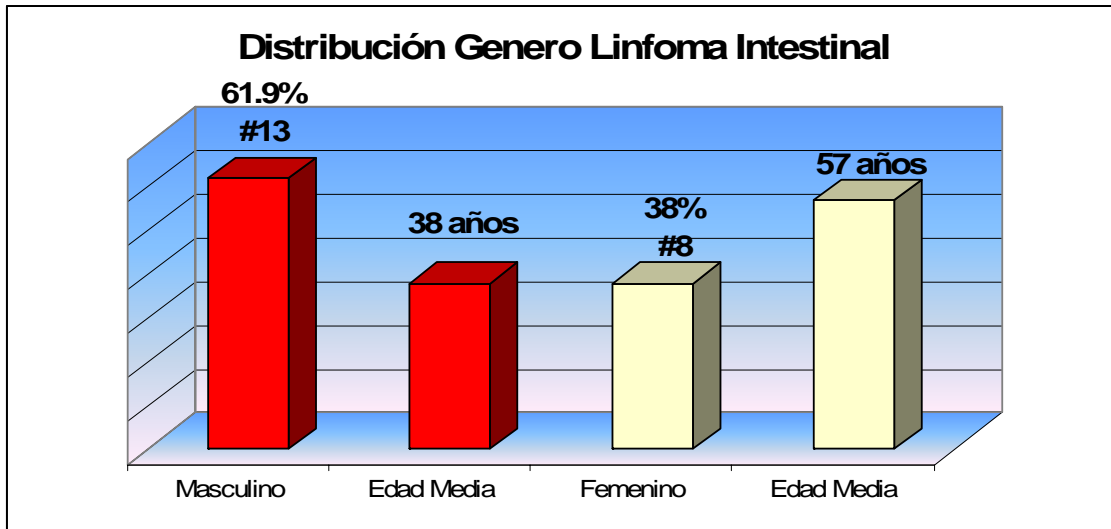


Fig 5. Distribución por género y edad de los linfomas intestinales

De los linfomas de intestino delgado 9 (46%) casos fueron de duodeno, 9 (46%) casos de ileon y 3 (14%) casos de yeyuno. (Fig 6)

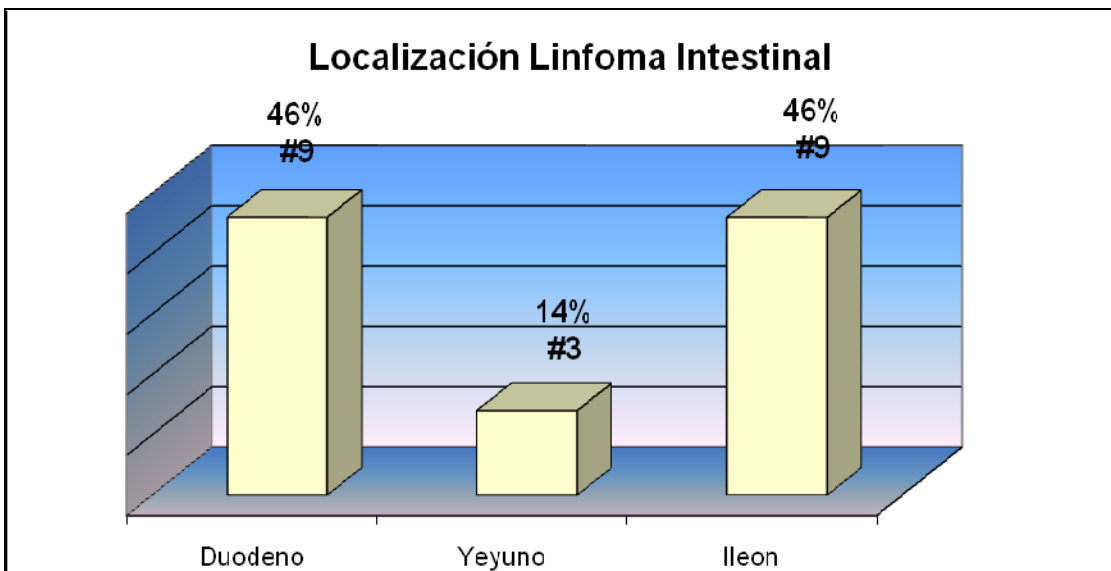


Fig 6. Distribución por localización de los linfomas intestinales

De los 15 casos de linfoma de colon, 7 (46.6%) casos fueron de sexo masculino con una edad media de 56.8 años y 8 (53.3%) casos de sexo femenino con una edad media de 68 años. (Fig 7)

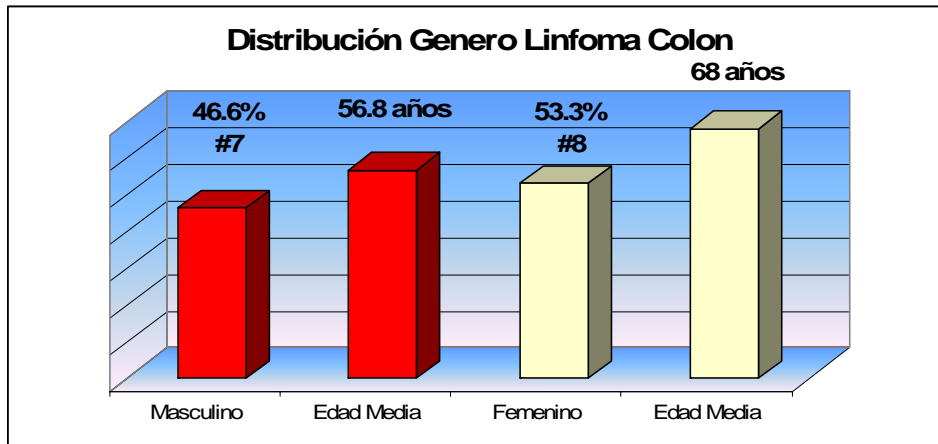


Fig 7. Distribución por género y edad de los linfomas de colon.

De los 4 linfomas de unión ano-rectal, 2 (50%) casos fueron de sexo masculino con una edad media de 47 años y 2 (50%) casos de sexo femenino con una edad media de 69 años. De los 4 casos con linfoma del páncreas, 2 (50%) casos fueron de sexo masculino con una edad media de 64.5 años y 2 (50%) casos de sexo femenino con una edad media de 58 años. (Fig 8)

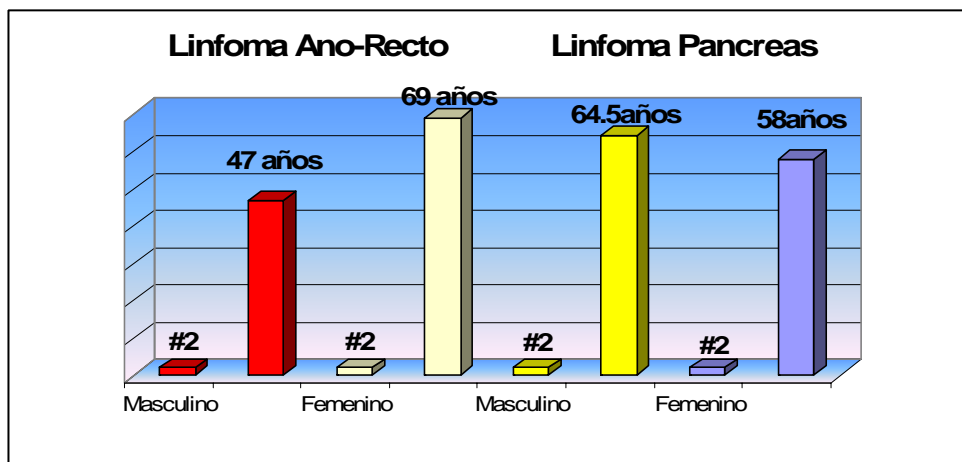


Fig 8. Distribución por género y edad de los linfomas de ano-recto y páncreas.

El inmunofenotipo más frecuente fue el de células B, CD20 positivo, con 118 (94.4%) casos, mientras el de células T, CD3 positivo correspondió a 7 (5.6%) casos. (Fig 9)

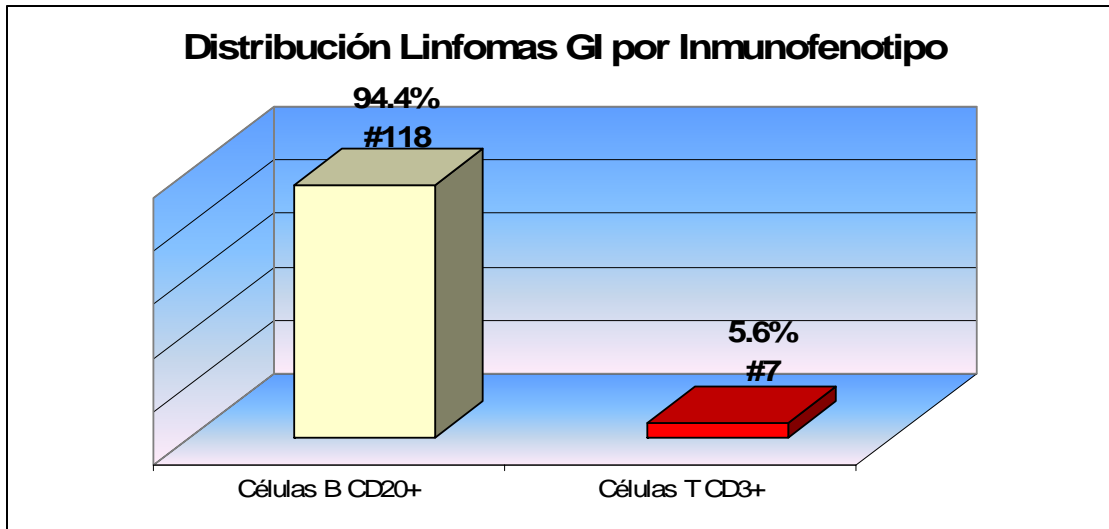


Fig 9. Distribución por inmunofenotipo de los linfomas GI

De acuerdo a la morfología y a la expresión de algunos otros marcadores, el 84.7% (100 casos) de los linfomas B fueron de células grandes y 15.3% (18 casos) fueron de células pequeñas. De los linfomas B de células grandes el subtipo más frecuente fue el difuso de células grandes con 92 (74%) casos, seguido por el linfoma Burkitt y similar al Burkitt con 7 (5.6%) casos y solo un caso de linfoma con patrón folicular (0.8%). De los linfomas B de células pequeñas el subtipo más frecuente fue el linfoma de la zona marginal con 16 (12.8%) casos, seguido por el linfoma del manto con 2 (1.6%) casos. (Fig 10)

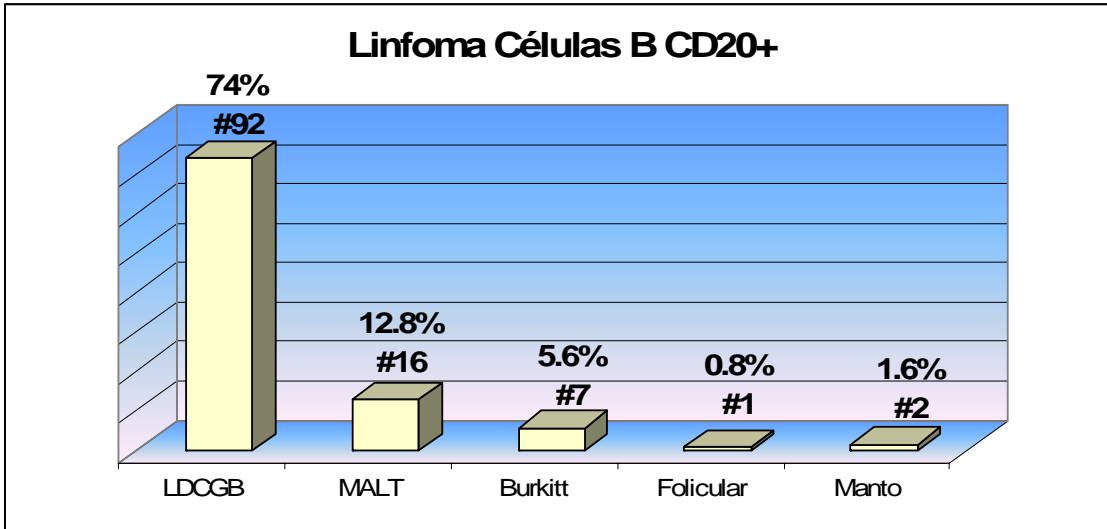


Fig 10. Inmunofenotipo de los linfomas B

De los linfomas de células T los 7 casos fueron del subtipo difuso de células grandes. (Fig 11)

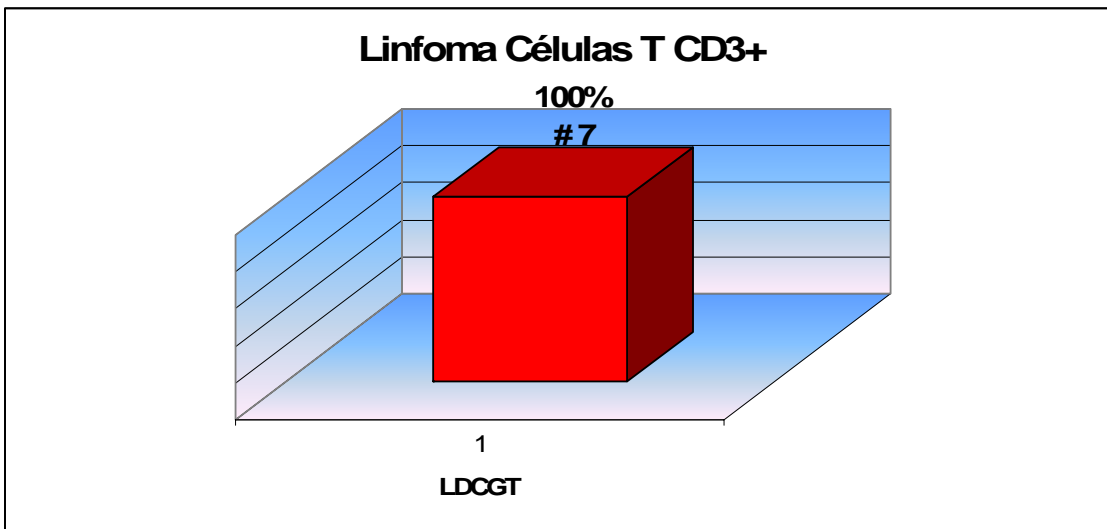


Fig 11. Inmunofenotipo de los linfomas T

8. DISCUSIÓN

El linfoma gastrointestinal primario es una entidad poco frecuente que representa del 11.1 al 34.2% de todos los linfomas No Hodgkin. Estos rangos en las cifras de frecuencia pueden ser debidos a diferentes criterios y definiciones utilizados en los diferentes estudios, así como a variaciones geográficas. (13)

Esta serie de casos de linfoma GI, incluyó todos los casos en los que se reportó involucro histológico del tubo digestivo sin poder determinar con precisión si en algunos de ellos la afección pudiera haber sido secundaria, lo cual es poco probable ya que las alteraciones clínicas y de imagen que llevaron al estudio histológico fueron digestivas.

En nuestra serie de casos el linfoma GI comprendió el 8.5% de todos los linfomas reportados en ese periodo de 10 años en nuestra institución. El linfoma gástrico fue el más frecuente; la edad media de los pacientes con linfomas gastrointestinales fue de 58.3 años y hubo un predominio en el sexo masculino; hallazgos también reportados en otras series occidentales (13); aunque en algunos estudios realizados en Austria y en Finlandia el predominio fue en el sexo femenino. (13)

La gran mayoría de los LNH GI son de células B, el más frecuente es el linfoma difuso de células grandes, seguido del linfoma extraganglionar de zona marginal de células B de tipo MALT clasificado actualmente así por la OMS. (9)

En nuestra serie el 74% de los linfomas B fueron difusos de células grandes, cifras ligeramente mayores a las reportadas en la literatura. No tenemos una explicación para este aumento en la frecuencia.

Este estudio epidemiológico demuestra que en una población seleccionada en México las características epidemiológicas son similares a las descritas por la literatura occidental, permitiendo de esta forma utilizar algoritmos de diagnóstico, estadificación y tratamiento similares a lo descrito en la literatura occidental. (Fig 12)

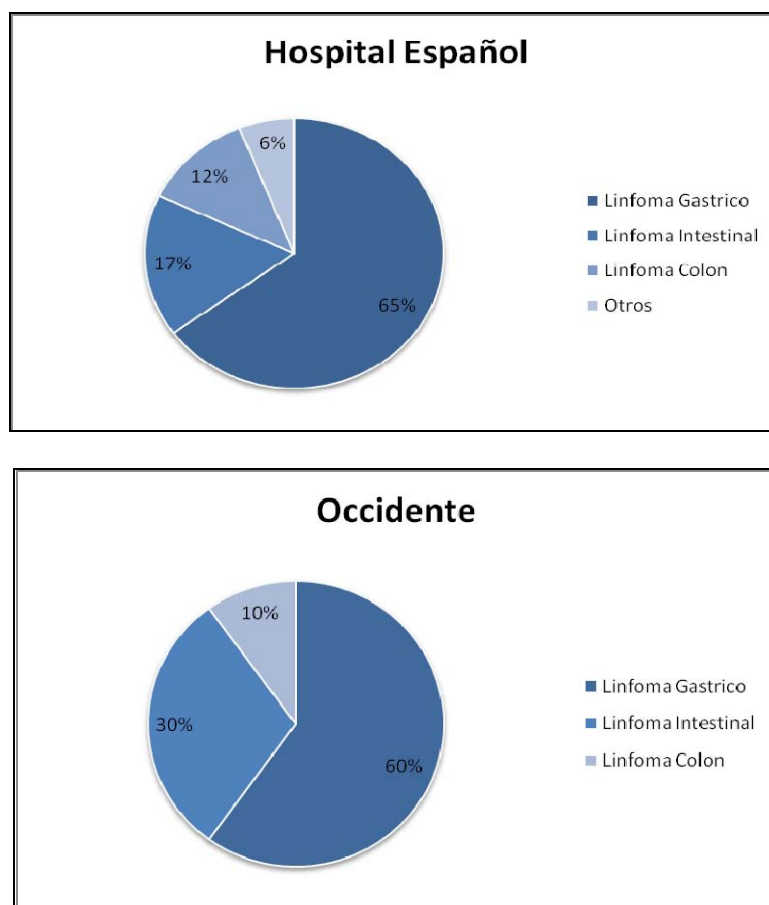


Fig 12. Frecuencia y localización de linfomas GI en el HE en comparación a otros estudios (37,38,39)

9. CONCLUSIONES

- De todos los procesos linfoproliferativos gastrointestinales en el Hospital Español, el LNH comprende el 100% de los casos.
- Es una enfermedad predominante en mayores de 50 años de edad, con predominio en hombres (1.5:1)
- La localización más frecuente es el estómago, con el 65% de todos los casos.
- La segunda localización más frecuente es en el intestino delgado, con el 17% de los casos, con mayor frecuencia de afección del duodeno e íleon.
- Los linfomas de células B son los más frecuentes, con un 95% y los linfomas de células T comprenden únicamente el 5%.
- El linfoma de células B más frecuente es el difuso de células grandes, que comprende el 74% de todos los casos.
- El linfoma de células T más frecuente es el difuso de células grandes que comprende el 6% de todos los casos.
- La frecuencia observada en esta serie de casos es muy similar, tanto en localización como inmunofenotipo a la observada en las series de otros países occidentales (Estados Unidos y Europa). La morfología de los linfomas en esta serie de casos muestra una mayor frecuencia de linfoma difuso de células grandes tipo B a la reportada en la literatura occidental.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84:1361–1392.
2. Isaacson P, Ming-Qing Du. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005; 205: 255-274.
3. Ferrucci P, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years?. *British Journal of Haematology* 2006; 136: 521-538.
4. Gurbuxani S, Anastasi J. What to Do When You Suspect Gastrointestinal Lymphoma: A Pathologist's Perspective. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 5:417-421.
5. Greenlee R, Hill-Harmon M, Murray T, Thun M: Cancer Statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51:15–36.
6. Morgner A, Schmelz R, Thiede C, et al. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(26): 3554-3566.
7. Carrasco C, Hernandez A. Patología de los linfomas gástricos. *Cuad Cir* 2002; 16: 87-91.
8. Mark Feldman, Lawrence Friedman, Marvin Sleisenger. Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th edition. 2006.
9. Hamilton S.R, Aaltonen L.A. (Eds): WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the digestive System. IARC Press: Lyon 2000.
10. Ferry JA. Lymphoid tumors of the GI tract. Pg 523-551. In: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM. Surgical pathology of the gastrointestinal tract, liver, biliary tract and páncreas. 2004.
11. Gocke C, Borowitz M. Gastrointestinal Lymphomas. Seventh Annual Current Topics in Gastrointestinal and Liver Pathology. 2007
12. Howdle PD, Jalal PK. Primary small bowell malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJM* 2003;5:345-353.
13. Amer M, El-Akkad S. Gastrointestinal Lymphoma in Adults: Clinical Features and Management of 300 Cases. *Gastroenterology* 1994; 106: 846-858.

14. Atalay C, Kanhöz M, Demir S, et al. Primary Gastrointestinal Tract Lymphomas. *Acta chir belg* 2003; 103: 616-620.
15. Kita H. EUS to predict cure of gastric mucosa-associated lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65: 97-98.
16. Cortelazzo S, Rossi A, Roggero F, et al: Stage-modified international prognostic index effectively predicts clinical outcome of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. International extranodal lymphoma study group (IELSG). *Ann Oncol.* 1999;10:1433–1440.
17. Ruskoné-Formestaux A, Dragosics B, Morgner A. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 2003; 52:912–916.
18. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al: Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. MALT Lymphoma Study Group. *Gastroenterology.* 1997;113:1087–1090.
19. Azarm T, Kalantari H, Alimoghadam K, et al. Primary Gastric Lymphoma: Clinicopathologic Study of Gastric Lymphoma Cases and the Treatment Option of Choice. *IJHOBMT* 2005; 6: 18-22.
20. Yoon S, Coit D, Portlock C, et al. The Diminishing Role of Surgery in the Treatment of Gastric Lymphoma. *Annals of Surgery* 2004; 240: 28-37.
21. Farinha P, Gascoyne R. *Helicobacter pylori* and MALT Lymphoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1579-1605.
22. Parsonnet J, Isaacson P, Path F. Bacterial Infection and MALT Lymphoma. *N Engl J Med* 2004; 350(3):213-215.
23. Christine A. Iacobuzio-Donahue, Elizabeth A. Montgomery. *Gastrointestinal and Liver Pathology.* 2005
24. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler M, et al. Primary Gastric B cell Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191-1202.
25. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-7.
26. Koch, P., Probst, A., Berdel, W.E., et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23: 7050–7059.

27. Ibrahim EM, Ezzat AA, Raja MA, et al: Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: Clinical features, management, and prognosis of 185 patients and diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10:1441–1449.
28. Staudt L. Molecular Diagnosis of the Hematologic Cancers. *N Engl J Med* 2003; 348: 1777-85.
29. Redondo E. Linfoma Intestinal Primario. *Revista de la ACAD* 2007; 3: 89-94.
30. Salem PA, Nassar VH, Shahid MJ, et al: Mediterranean abdominal lymphoma, or immunoproliferative small intestinal disease. Part I: Clinical aspects. *Cancer* 1997; 40:2941.
31. Catassi C, Bearzi I, Holmes G. Association of Celiac Disease and Intestinal Lymphomas and Other Cancers. *Gastroenterology* 2005;128: S79–S86.
32. Chun-Wei F, Chun Ch, Jeng-Yi W et al. Primary Colorectal Lymphoma. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:1277-1282.
33. Wong MT, Eu KW. Primary colorectal lymphomas. *Colorectal Dis*. 2006; 8(7):586-91.
34. Wei-Shou H, Yao J, Syh-Shen C. Primary Colorectal Lymphoma in Taiwan. *Cancer* 1992; 70:575-580.
35. Doolabh N, Anthony T, Simmang C, Bieligg S, et al. Primary colonic lymphoma. *J Surg Oncol*. 2000;74(4): 257-62.
36. Cai S, Cannizzo F, Dunn K, et al. The role of surgical intervention in non-Hodgkin's lymphoma of the colon and rectum. *The American Journal of Surgery* 2007;193: 409–412.
37. Koch P, Del Valle F, Berdel W, et al. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: I .Anatomic and Histologic Distribution, Clinical Features, and Survival Data of 371 Patients Registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3861-3873.
38. Zinzani P, Magagnoli M, Pagliani G, et al. Primary Intestinal Lymphoma: Clinical And Therapeutic Features Of 32 Patients. *Haematologica* 1997; 82:305-308.
39. Kolve ME, Fischbach W, Wilhelm M. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: requirements for diagnosis and staging. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 63-68