

11201



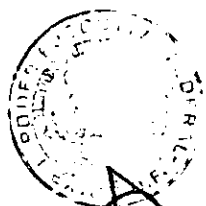
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

29
29

LINFOMAS GASTROINTESTINALES

SECRETARIA DE SALUD **TESIS POSGRADO**
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO **PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD COMO**
COMISION DE ESPECIALIZACION **MEDICO ANATOMOPATOLOGO**



P R E S E N T A :
DRA. DULCE MA. RAYON RIVERA

DIRECCION DE ENSEÑANZA

27/6/88

1998



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

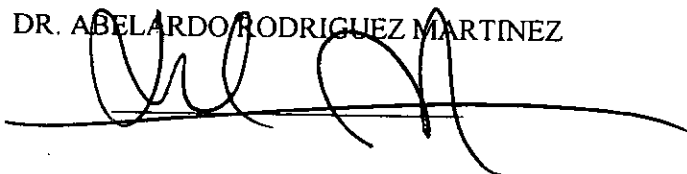
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

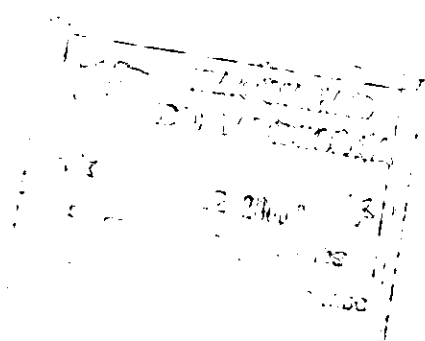
JEFE DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA

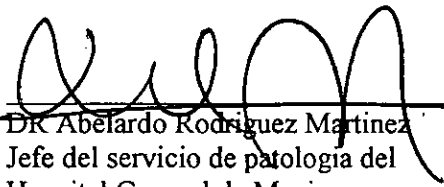
DR. ABELARDO RODRIGUEZ MARTINEZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Abelardo Rodriguez Martinez', written over a horizontal line.

ASESOR DE TESIS

DRA MINERVA LAZOS OCHOA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Minerva Lazos Ochoa', written over a horizontal line.A faint, illegible stamp or signature located in the bottom right corner of the page, possibly containing a date and some text.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Dr. Abelardo Rodríguez Martínez
Jefe del servicio de patología del
Hospital General de México.

D E D I C A T O R I A

A MI MADRE:
POR SU GRAN AMOR Y COMPRENSION

A MI ASESOR DE TESIS
Por su apoyo y entusiasmo

A MIS TIOS
Por su confianza

A GINA:
Por su amistad sincera

A la Sra. Chuy
Por su ayuda

INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIALY METODOS.....	13
JUSTIFICACION.....	14
HIPOTESIS NULA.....	14
HIPOTESIS ALTERNA.....	14
OBJETIVOS.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

LINFOMAS GASTROINTESTINALES

INTRODUCCION

Los linfomas gastrointestinales son extraganglionares y son predominantemente del tipo No Hodgkin ya que la enfermedad de Hodgkin en esta localizacion es extremadamente rara. Hay marcada variación geográfica en la incidencia de los linfomas gastrointestinales primarios ,con muy alta frecuencia en Medio Oriente y en el Oeste de Europa (1,2) En los países del este la mayoría de los linfomas gastrointestinales (50 a 60%) se presentan en estómago y 20 a 30% surgen del intestino delgado. Esto contrasta con lo que ocurre en el Medio Oriente, en donde mas de la mitad de los casos se presentan en el intestino delgado. Los linfomas primarios de intestino delgado ocupan de un 20 a 40% de las neoplasias malignas de esa región, sin embargo son lesiones raras(2,3)

A menudo los linfomas ganglionares involucran el tracto gastrointestinal, por lo que existen criterios estrictos de diagnóstico para de linfomas gastrointestinales primarios, estos son: 1) ausencia de ganglios linfáticos superficiales palpables, 2)adenomegalias mediastinales no detectables mediante radiografía de tórax u otros estudios de gabinete, 3)leucocitos en sangre periférica normales, 4)predominio de lesiones en tubo digestivo con afección solo de ganglios regionales y 5)ausencia de infiltración de hígado y bazo(1.). En la actualidad algunos de ellos estan en discusión debido a que por ejemplo algunos maltomas pueden presentarse como enfermedad en etapa IV y cuadro hematológico leucémico, o la poliposis linfomatoide que generalmente se diagnostica cuando hay infiltración hepática y esplenica.

Los sitios mas comúnmente afectados por linfomas gastrointestinales son: estómago en un 50%, intestino delgado 37%, región ileocecal y recto 13%. Las primeras publicaciones de linfoma primario de intestino delgado(LPID), semejan desde el punto de vista histopatológico a los descritos en la forma ganglionar del padecimiento con algunas características propias debidas a su localización anatómica. Ramot y colaboradores en 1965 describieron un grupo de pacientes con LPID. Poco tiempo después se describió su asociación a síndrome de absorción intestinal deficiente (SRIO) en pacientes de origen judío o árabe y en 1968 se le dio el nombre de linfoma de tipo mediterráneo, para esta presentación de LPID. Poco tiempo después se describió su asociación a la presencia de cadenas pesadas de Ig A en suero y se le denominó enfermedad de cadenas pesadas alfa. En 1976 Lewin y cols. precisaron las principales diferencias entre los dos tipos de linfoma occidental y el del mediterráneo, este último de localización en intestino

delgado proximal, con infiltración de células plasmáticas, atrofia de vellosidades, frecuentemente asociado a SAID y enfermedad de cadenas pesadas alfa, predominando en pacientes de la segunda y tercera década de la vida. En vista de que este tipo de pacientes se ha informado en prácticamente todo el mundo, se abandonó el término de linfoma de tipo mediterráneo por enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, por acuerdo de la OMS. El linfoma de tipo occidental característicamente se localiza en la región ileocecal, se presenta en edades avanzadas, casi no se asocia a SAID ni a producción de cadenas pesadas de Ig A siendo el patrón histológico de tipo monomórfico y semejando a el linfoma de origen ganglionar (4).

Existen controversias acerca de los resultados en la utilización de inmunoperoxidasa para la tinción de inmunoglobulinas intracitoplasmáticas y determinar si los LPID son poli o monoclonales.

En general los linfomas gastrointestinales(LGI) son neoplasias de adultos, la edad varía de serie en serie, pero se presentan entre los 20-60 años. Los individuos afectados por linfomas intestinales (LI)son mas jóvenes que los que presentan linfoma gástrico cuya frecuencia es entre los 35-54 años, los primeros tienen una distribución bimodal. Tanto los linfomas gástricos como los intestinales predominan en varones. No existe sintomatología específica para linfomas que los diferencie de otras neoplasias del tracto gastrointestinal. Los síntomas pueden incluir: pérdida de peso, diarrea, sangrado rectal, dolor abdominal, vomito y constipación. En ocasiones se pueden presentar en forma aguda como perforación u obstrucción intestinal, estas complicaciones se presentan de un 30-60%. Los pacientes con enteropatía por gluten pueden presentarse como recurrencia de sintomatología gastrointestinal a pesar del tratamiento con dieta libre de gluten. Estos síntomas difieren de los que se presentan en linfomas gástricos, ya que éstos presentan sangrado de tubo digestivo alto y es raro que se manifiesten como perforación u obstrucción intestinales(7).

En la mayor parte de los linfomas intestinales, no se pueden identificar factores predisponentes, sin embargo, es bien conocido, que la enfermedad celíaca representa un factor de riesgo. Se han encontrado cambios en la población de linfocitos T en la mucosa intestinal de pacientes con enteropatía por gluten y éstos son indistinguibles de los que presentan los linfocitos de los linfomas T asociado a enfermedad celíaca(8). Hay algunas series en las que se informa que se han presentado linfomas en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática y enfermedad de Crohn de largo tiempo de evolución; en algunos de ellos mediante reacción de polimerasa en cadena, se han detectado poblaciones linfoides que desarrollan anomalías semejantes, tanto en biopsias con úlceras inflamatorias como en linfomas. Se sospecha que estos casos correspondían desde un principio a

linfomas que simulaban enfermedad inflamatoria intestinal^(9,10). También se originan los LGI en individuos con inmunodeficiencias, como asociados a SIDA, en sujetos sometidos a transplantes de órganos, en pacientes sometidos a quimioterapia ó radioterapia por otras neoplasias malignas.

Los LI pueden presentarse como masa única, masas múltiples, con engrosamiento difuso, con patrón ulcerado o combinados. Los linfomas de bajo grado tienden a ser lesiones nodulares únicas y los linfomas de alto grado son mayores, producen disminución de la luz intestinal y ulceran la pared, el patrón de crecimiento de los linfomas T es en forma de placa, mientras que los de tipo B son nodulares y exofíticos. En algunos casos puede haber numerosas lesiones polipoides que semejan poliposis familiar múltiple, pero que en realidad corresponden a poliposis linfomatoide (11).

El 90% de los linfomas gástricos son primarios y la edad media es a los 58 años, la relación hombre mujer es de 3:2, miden en promedio de 9- 11 cm., son multicéntricos en un 20% y aparecen en todas las partes del estómago con cierta predilección por el segmento distal, la mucosa crece, estrecha la luz e infiltra las capas, las úlceras son frecuentes. Los linfomas se presentan como placa o pólipo. Los ganglios linfáticos perigástricos están involucrados en un 50% de los casos o mas. Con el estudio de biopsia y endoscopia actualmente se diagnostican en etapa temprana. La mitad de los casos se diagnostican cuando han involucrado mucosa y submucosa (linfoma temprano). El estadio, la resección quirúrgica y el grado histológico pueden ser factores pronósticos determinantes, así el patrón folicular y el tipo linfoplasmocitoide de bajo grado tienen mejor pronóstico^(5,12).

En la clasificación de los linfomas gastrointestinales hay gran controversia. Algunos autores han dicho que la clasificación de los linfomas convencionales es adecuada para los linfomas gastrointestinales, sin embargo la mayoría concuerda con que debe ser diferente, ya que el comportamiento biológico, el cuadro clínico, la morfología, el inmunofenotipo y el tratamiento son diferentes. Isaacson y Hall han propuesto dos clasificaciones cuyas diferencias son de terminología más que de concepto. Estas clasificaciones hacen énfasis en definir a los tumores por:

1) Tipo histológico 2) grado histológico 3) inmunofenotipo.

Para la clasificación de los LGI según estudios clínicos se adoptó la clasificación de Ann Arbor, modificada por Mushoff, en la que el estadio I corresponde al linfoma confinado al órgano; el estadio II corresponde a aquéllos que tienen infiltración en ganglios linfáticos regionales; el estadio III, aquéllos que infiltran otros órganos no linfoides del abdomen y el estadio IV se refiere a linfoma generalizado⁽⁴⁾.

Los principales tipos de linfomas gastrointestinales según la nueva versión de la clasificación de Isaacson son los siguientes:

LINFOMAS B LINFOMAS TIPO MALT

Son los más comunes y pueden ser de alto y bajo grado. El estómago es el sitio más afectado. Ocurren predominantemente en viejos, pero han sido informados en pacientes jóvenes. La presentación clínica sugiere un diagnóstico de gastritis o úlcera péptica y no el de una neoplasia. Se ha sugerido que estos tumores se originan de centros germinales y folículos linfoides que aparecen en la mucosa gástrica después de la infección por *Helicobacter Pylori*(13).

Los linfomas de bajo grado son frecuentemente multifocales. Macroscópicamente pueden ser lesiones ulceradas o pueden engrosar los pliegues mucosos(14). Microscópicamente pueden afectar sólo la mucosa o pueden extenderse al resto del intestino, formado por células pequeñas semejantes a centrocitos, algunos de los cuales pueden tener diferenciación plasmocitoide. Inmunofenotípicamente tienen marcadores de células B. Pueden mostrar afección sincrónicamente o metacrónica en otras partes del tracto gastrointestinal o en otras mucosas(15).

Hasta el 9% pueden presentar transformación hacia linfoma de alto grado. En general, estos tumores tienen buen pronóstico, cuando se localizan en estómago la sobrevida promedio a 5 años es de aproximadamente 90%, los originados en el intestino delgado sobreviven durante 5 años del 44 a 75% de los casos.

Los linfomas gástricos de bajo grado ocurren predominantemente en adultos, pero hay casos informados en pacientes jóvenes. La presentación clínica sugiere el diagnóstico de úlcera péptica o gastritis y raramente de una neoplasia. Este tipo de linfoma surge principalmente en el antro e invaden la zona marginal de los centros germinales, se diseminan dentro del tejido e invaden individualmente las glándulas gástricas en forma característica, formando las llamadas lesiones linfoepiteliales, que son agregados de células centrocíticas asociadas con destrucción epitelial. Estas neoplasias pueden ser sobrediagnosticadas como gastritis folicular. Algunos casos las células plasmocitoides contienen inclusiones de inmunoglobulinas citoplásmicas(16,17,18). Inmunohistoquímicamente son CD5, CD10 y bcl-2 negativos y CD43, CD22 positivos(1, 13) y CD21 y CD35 positivos. Las células linfoplasmocitoides a menudo contienen Ig M, con restricción de cadenas ligeras e inclusiones con cuerpo de Dutcher's. Algunas cepas de *Helicobacter Pylori* son más virulentas y sus efectos predisponen a neoplasias malignas tanto carcinomas como linfomas(13). Estas cepas incluyen Cag A, un gene encontrado en aproximadamente 60% de las cepas de *Helicobacter Pylori* y genotipo (citoxina vacuolada) Vac A. Las células neoplásicas centrocíticas (CCL) interactúan con folículos linfoides reactivos en una ruta que pueden aparentar o recordar linfomas

foliculares^(1,16,17) Esto es conocido como colonización folicular y puede ser dividido en 3 tipos: El primer tipo son folículos reactivos reemplazados por células centrocíticas que tienen una apariencia nodular. En el segundo tipo los centros foliculares son reemplazados por células CCL, aunque la zona del manto permanece intacta. Las células intrafoliculares CCL son grandes y más activas que las que rodean el infiltrado difuso, pueden sufrir una transformación blástica, y pueden presentar una apariencia indistinguible de linfoma folicular centrocítico-centroblástica, finalmente en el tercer tipo las células centrocíticas(CCL) sufren diferenciación plasmocitoide.

LINFOMAS GÁSTRICOS TIPO MALT DE ALTO GRADO

Los linfomas de alto grado de células grandes son los linfomas gastrointestinales más frecuentes tanto gástricos como intestinales, se presentan en cualquier edad, más comumente a los 60 años. La mayoría son lesiones solitarias en íleon y con menos frecuencia se presentan en yeyuno y duodeno. Generalmente son exofíticas o exofíticas y endofíticas. Afectan todo el intestino y se asocian a obstrucción y perforación intestinal. La mayor parte cuando se diagnostican presentan infiltración en ganglios regionales. Microscópicamente están constituidos por células grandes de crecimiento difuso, y es raro encontrar lesiones linfoepiteliales, en algunos casos se pueden encontrar áreas de linfoma de bajo grado. El pronóstico depende del grado de invasión y de la extensión, la supervivencia a 5 años es de un 65% para los linfomas gástricos y de un 25- 67% para los LI y por inmunohistoquímica expresan CD44, CD45, y LFA-1(17,18).

Se ha descrito la presencia de células grandes transformadas en células blásticas en linfomas de bajo grado y así como focos obvios de transformación de linfomas de bajo grado en lesiones de alto grado. Citológicamente las células pueden recordar centoblastos (células grandes no hendidas) o plasmoblastos algunas veces son pleomórficas con numerosas formas multinucleadas. Inmunohistoquímicamente muestran inmunoglobulinas citoplasmáticas prominentes y proteína bcl-2 que usualmente son expresadas en linfomas de alto grado ganglionares(FCC), pero no están presentes en los linfomas de alto grado tipo malt. Estudios moleculares han sugerido que el reareglo C-myc puede distinguir los linfomas tipo malt de alto grado. El pronóstico de los linfomas tipo malt de alto grado es más favorable que los de tipo ganglionar

ENFERMEDAD INMUNOPROLIFERATIVA DEL INTESTINO DELGADO O LINFOMA DEL MEDITERRÁNEO (EIPI)

Es un subtipo de linfoma Malt que ocurre casi exclusivamente en el Medio Oriente; aunque hay un pequeño número de casos informados en otros sitios. Están caracterizados por un infiltrado linfoplasmocitario en la mucosa del intestino delgado y síntesis anormal de cadenas pesadas, sin cadenas ligeras. Es una enfermedad de adultos jóvenes y clínicamente se presenta con mala absorción intestinal y dolor. Puede responder al tratamiento con antibióticos de amplio espectro y resolverse así el infiltrado linfoplasmocitario. Esto ocurre principalmente en países con nivel socioeconómico bajo. Se presentan en intestino delgado pero ocasionalmente pueden involucrar el estómago. Histológicamente, se caracterizan por un denso infiltrado linfoide de la mucosa compuesto por células plasmáticas maduras y menos comúnmente linfocitos, son linfomas de tipo B y exhiben todas las características de los linfomas tipo Malt de bajo grado con marcada diferenciación de células plasmáticas. Se reúnen tres estadios:

Estadio A el infiltrado linfoplasmocitario está limitado a la mucosa y a ganglios mesentéricos. En el estadio B el infiltrado linfoide nodular se extiende bajo la muscularis mucosae. El estado C se caracteriza por la presencia de masas linfomatosas y la transformación a linfoma de alto grado. En el estadio B se incrementan las células centrocíticas CCL B que rodean las criptas y forman lesiones linfoepiteliales, los folículos reactivos varían en número, son colonizados por células centrocíticas y pueden ser llamados variante de linfomas foliculares. La transformación a linfomas de alto grado ocurre algunas veces en los linfomas gástricos, excepto que las células frecuentemente muestran características citológicas pleomórficas. Inmunohistoquímicamente se confirma la síntesis de cadenas pesadas, sin cadenas ligeras, por células plasmáticas, células centrocíticas y con transformación blástica. La Ig A es siempre subclase Ig A 1 excepto por casos ocasionales, presentan síntesis de ambas IgA 1 e IgA 2, las células plasmáticas muestran anti CD20. La EIPI tiene un curso prolongado, en las fases iniciales responden al tratamiento con tetraciclinas pero en fases tardías cuando presentan invasión a todo el intestino, se comportan de manera similar al resto de los linfomas B de alto grado (6,19,20,21).

LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO

Término inducido por Combes en 1961. Se presentan en cualquier parte del tracto gastrointestinal, sin embargo cuando se presentan como poliposis linfomatosa múltiple, los tumores más grandes afectan la región ileocecal. Ocurren en adultos mayores de 50 años, es más común en hombres, los síntomas son dolor abdominal, algunas veces acompañan de melena y estudios con bario o endoscopia muestran numerosos pólipos, es una enfermedad poco común. Microscópicamente se encuentran múltiples pólipos, carnosos que miden de 0.5 a cm de eje mayor, aunque en ocasiones se pueden encontrar además úlceras o lesiones exofíticas de gran tamaño. Es común que en el momento del diagnóstico ya haya infiltración en ganglios regionales, hígado, bazo, y médula ósea. Microscópicamente están formados por células pequeñas, monótonas con núcleos hendidos y es raro encontrar lesión linfoepitelial. Inmunofenotípicamente son positivos para CD5, CD35, AFIP 5, 19, 20, 22, 24, Leu 8 y HLADR_(17,18). Estudios moleculares han mostrado arreglos de gene bcl-1 en muchos casos, son linfomas de muy mal pronóstico la sobrevida media es de 4 años. Hasta hace poco se pensaba que el aspecto macroscópico en forma de pólipos, en grandes segmentos del tracto gastrointestinal era exclusivo de linfomas de células del manto, sin embargo ahora se sabe que diferentes tipos de linfoma tanto B como T, pueden adoptar este patrón tan peculiar siendo el linfoma del manto el tipo más común, de manera que ahora la poliposis linfomatosa múltiple se debe ver como una forma macroscópica de un linfoma con aspectos microscópicos variados^(11,14).

LINFOMA BURKITT

Es un tumor que se presenta en niños y es raro en adultos sobre todo en la región ileocecal, en casos muy raros se encuentra en estómago. Clínicamente se manifiesta con dolor abdominal y síntomas obstructivos o intususcepción; son de alto grado y se diagnostican en estadios avanzados involucrando todas las capas del estómago. Microscópicamente se presenta como tumor exofítico con o sin ulceración, que frecuentemente infiltra los ganglios regionales. Microscópicamente esta formado por células pequeñas no hendidas, de cromatina granular, con numerosas mitosis entre las que hay numerosos macrófagos dispersos, lo que le da el patrón en cielo estrellado característico. Hay una infiltración difusa de la pared del estómago con tendencia a permear o infiltrar las fibras musculares. En el ileon terminal estos tumores pueden tener un patrón nodular, apoyando evidencia de linfoma de origen B. Inmunohistoquímicamente son CD10 positivos. En la tercera parte de los casos esporádicos se encuentra el genoma del virus de Epstein Barr en las células neoplásicas. Estos tumores son de alto grado de malignidad por lo que crecen rápidamente y requieren quimioterapia como tratamiento. Tanto los endémicos como los esporádicos, muestran traslocación cromosómica e involucran el locus del oncogen C-myc, en el cromosomas 14 y 22(1,22,23)

LINFOMAS T

Se presentan en adultos, se diferencian de los linfomas B porque frecuentemente se presentan como perforación intestinal espontánea, predominan en yeyuno y generalmente muestran lesiones multifocales; son muy raros (24).

LINFOMAS T ASOCIADOS A ENTEROPATIA (LTAE)

Ocupan cerca de la mitad de los linfomas T, se presentan alrededor de los 60 años ,con ligero predominio en varones .Clínicamente tienen una historia de pocos meses o años con dolor abdominal, pérdida de peso y un pequeño porcentaje tienen historia de enfermedad celíaca desde la infancia. Se pueden presentar como una emergencia con perforación, obstrucción o hemorragia. Frecuentemente afectan el yeyuno y pueden ser multicéntricos. Las lesiones con frecuencia adoptan la forma de úlceras superficiales, de apariencia benigna o bien pueden ser lesiones nodulares superficialmente ulceradas sin la formación de grandes masas tumorales; la extensión a ganglios mesentéricos es característica. Microscópicamente puede encontrarse en otros sitios, incluyendo el hígado ,el bazo y la médula ósea. Microscópicamente pueden mostrar abundante infiltrado inflamatorio mixto que suele incluir numerosos eosinófilos con macrófagos entre los que se encuentran células neoplásicas de núcleo grande o de tamaño intermedio con núcleos vesiculares y nucléolos prominentes aislados o en acúmulos, cuadro morfológico que antes se conocía como yeyunitis ulcerativa; en algunos casos pueden ser muy pleomórficos, con células multinucleadas parecidas a las de Reed-Sternberg que recuerdan a histiocitos malignos, por lo que antes se pensaba que correspondían a histiocitosis maligna intestinal (6,25). En algunos casos se puede observar epiteliotropismo. Este tipo histológico corresponde a la mayor parte de los linfomas tipo T asociados a enteropatía, son tumores de alto grado. Hay pocos casos de linfomas de células pequeñas de bajo grado de malignidad. La mucosa del yeyuno vecina al tumor característicamente muestra atrofia de las vellosidades y linfocitosis intraepitelial que puede ser intensa, aunque en algunos casos este cambio no es muy aparente sobre todo si los pacientes han sido tratados con dieta libre de gluten. Pueden involucrar ganglios linfáticos que muestran infiltración de los sinusoides y la paracorteza. Inmunofenóticamente estos tumores tienen marcadores de células T, generalmente son CD3,CD7,CD8 positivos y HML-

1(17,18) positivo este último es un marcador de linfocitos intraepiteliales que es positivo tanto en células neoplásicas como en los linfocitos que se encuentran en las áreas vecinas al tumor, lo que sugiere que este tipo de linfoma, se origina en los linfocitos intraepiteliales. Algunos autores piensan que de hecho los linfocitos intraepiteliales que se encuentran en los casos de enfermedad celiaca son malignos desde que inicia la enfermedad y que los LTAE en realidad presentan transformación hacia linfomas de alto grado, de un linfoma de bajo grado preexistente. Los casos de histiocitosis maligna son CD30 positivos. Los LTAE tienden a diseminarse a múltiples sitios, es frecuente que en el momento del diagnóstico ya haya infiltración microscópica en otros sitios, por lo que son lesiones de muy mal pronóstico. En los casos donde predominan las células parecidas a las células Reed-Sternberg CD30 es característicamente positivo(18).

LINFOMAS T NO ASOCIADOS A ENTEROPATIA

Son tumores de adultos que se presentan como masa palpable, sangrado o perforación. Macroscópicamente pueden tener aspectos variables, desde lesiones exofíticas con o sin úlceras, placas ulceradas, áreas de estenosis o pueden mostrar cambios isquémicos y perforación, sobre todo los que muestran lesiones angiocéntricas. Microscópicamente muestran aspectos diferentes; pueden estar formados por células pequeñas, intermedias o grandes con o sin anaplasia. En algunos casos hay epiteliotropismo y otros pueden mostrar crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo que se asocia a infartos intestinales. Inmunohistoquímicamente son CD 4 positivos, algunos muestran positividad para CD56 (marcador de células NK). Se ha detectado en el genoma del virus de Epstein Barr en las células neoplásicas. Son muy agresivos, sobre todo los de células NK^(16,20,23).

El tratamiento de los linfomas gastrointestinales ha sido muy discutido, se han utilizado quimio y radioterapia, como medidas alternativas o bien combinándolas con cirugía. Los pacientes tratados con resección quirúrgica radical seguidas de quimioterapia y radioterapia tienen mejor sobrevida que los tratados con solo un método. La sobrevida general a 10 años es de 50%.

Los factores más importantes que influyen en la sobrevida de los LGI son: Edad, tamaño del tumor, estadio clínico, ausencia de perforación intestinal, grado histológico y reseabilidad del tumor^(1,2,27).

MATERIAL Y MÉTODOS

En forma retrospectiva ,se revisaron todas las biopsias gástricas e intestinales que se estudiaron en la Unidad de Patología del Hospital General de México en un período de 10 años (1987-1997), así como las autopsias que se realizaron durante el mismo período. Los casos fueron incluidos sin importar la edad, el sexo, la procedencia o si habían recibido tratamiento previo .Se recolectaron las laminillas teñidas en hematoxilina y eosina de todos los casos con el diagnóstico histológico de linfoma gástrico o intestinal con sus respectivos bloques de parafina. De cada caso se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico clínico, sitio, tamaño, forma, diagnóstico histológico anterior, órganos infiltrados por linfoma, cuadro clínico y tratamiento empleado. Cada caso se estudio microscópicamente simultáneamente por dos observadores, las variables obtenidas fueron: Tipo histológico, presencia o ausencia de lesión linfoepitelial, tipo de gastritis, presencia de Helicobacter Pylori, infiltración hepática, esplénica o médula osea. El tipo histológico se obtuvo aplicando los criterios de Issacson.

Se eliminaron los casos en los que no fue posible identificar histológicamente el órgano residual.

JUSTIFICACION

Se desconoce la frecuencia de los linfomas gástricos e intestinales en nuestra población. Este estudio pretende identificar los linfomas gástricos e intestinales, que se presentaron en los últimos 10 años en el Hospital General de México de 1987-1997. Se determinaran las características histológicas, la edad de presentación, el sexo, la estirpe histológica y la asociación con *Helicobacter Pylori*. Así mismo se realizarán estudios de inmunohistoquímica para marcadores B y T , para establecer el tipo de linfoma, pero esto se llevará acabo en un estudio posterior, por el momento nuestro estudio se basará en las características histológicas ,teñidos en HE, PAS,HC,WS,y los casos que ya cuenten con estudio de inmunohistoquímica.

HIPÓTESIS NULA

Los linfomas gastrointestinales , afectan cadenas ganglionares superficiales y mediastinales, por ello resulta indistinguible un linfoma gastrointestinal de un linfoma ganglionar. Los LGI, representan un 90 % de todos los linfomas, no existen diferencias geográficas en cuanto al órgano afectado (estómago ò intestino),la edad, el sexo y el pronóstico es igual.

HIPÓTESIS ALTERNA

Los linfomas gastrointestinales pueden afectar cadenas ganglionares pero necesitan cumplir algunos requisitos para considerarlos como primarios como son: ausencia de ganglios linfáticos superficiales palpables y mediastinales no detectables mediante radiografía de tórax u otros estudios, predominio de lesiones de tubo digestivo con afección solo de ganglios linfáticos regionales. Los LGI representan solo 4-12 % de todos los linfomas. Existen variaciones en países del Este, en donde la mayoría de los LGI se presentan en estómago (50-60 %)y el resto en intestino delgado (20-30 %) Esto resulta contradictorio en el Medio Oriente en donde más de la mitad de los casos se presentan en intestino delgado. En cuanto a la edad de presentación, estirpe histológica y sexo varían según el tipo de linfoma. Por último el pronóstico depende del tipo de linfoma y el estadio clínico

OBJETIVOS

- 1.-Conocer la frecuencia de los linfomas gástricos e intestinales en el Hospital General de México.
- 2.-Cuantos linfomas gástricos se relacionan con *Helicobacter pylori*, gastritis crónica activa y gastritis folicular.
- 3.-Identificar la edad de presentación y el sexo.
- 4.- Tipo de linfoma más común.
- 5.-Sintomatología más frecuente.
- 6.-Identificar el tratamiento empleado.
- 7.-Identificar el número de casos en los que el diagnóstico clínico fue igual al diagnóstico anatómico.
- 8.- Identificar el número de casos diagnosticados clínicamente como procesos infecciosos, úlcera gástrica , neoplasia de origen a determinar, úlcera rectal, leucemia, carcinoma y otros .
- 9.- Identificar el número de casos en los cuales se hizo diagnostico de linfoma en biopsia endoscópica.
- 10.- Identificar el número de casos en los que el diagnóstico se realizó únicamente con laminillas de revision.

RESULTADOS

En el período comprendido entre 1987 y 1997 se obtuvieron 22 autopsias y 81 biopsias, diagnosticados como LGI. De estos casos 59 resultaron linfomas gástricos y 44 linfomas intestinales (gráfica 1), de los 103 casos de linfomas, 58 casos correspondieron a mujeres y 45 a hombres (gráfica 2), la edad de presentación osciló de 5 a 90 años con una media de 60 años (gráfica 3).

De acuerdo a la clasificación metodológica de los linfomas, 69 (66.9%) correspondieron a linfomas de tipo malt de alto grado, en 21 de ellos se encontraron áreas de bajo grado, 27(26.2%) a linfomas tipo malt de bajo grado de malignidad; 2 (1.9%) a linfoma T asociado a enteropatía (LTAE); 1 (0.97%) a linfoma T no asociado a enteropatía (LTNAE); 2 (1.9%) a linfoma Burkitt esporádico; 1 (0.97%) a linfoma de células del manto y 1(0.97%) a poliposis linfomatosa (gráfica 4).

Respecto a los diagnósticos, de los 103 LGI, en 20 (19.4%) linfomas el diagnóstico histológico de la revisión actual no concuerda con el diagnóstico histológico anterior, (gráfica 5), pero en 77(74.7%) casos el diagnóstico no varió. También encontramos 25 (24.2%) linfomas con variación en el diagnóstico clínico y el diagnóstico histológico anterior, 2 (1.9%) fueron diagnosticados clínicamente como proceso infeccioso, 26 (25.2%) como carcinoma, 1 (0.97%) linfoma como leucemia, 12 (11.6%) como probable carcinoma o linfoma, 1 (0.97%) como neoplasia hepática, 23 (22.3) linfomas como neoplasia de origen a determinar, 8 (7.7%) como úlcera gástrica, 1(0.97%) linfoma como neoplasia rectal, 1 (0.97%) linfoma como neoplasia diferente al órgano afectado (gráfica 6).

Respecto a los 27 maltomas gástricos 26.2% se encontró gastritis folicular con gastritis crónica activa en 3 (1.9%) casos, gastritis crónica activa en 5(4.08%) casos, gastritis crónica activa con metaplasia intestinal en 1 (0.9%) caso, H.Pylori con gastritis crónica no activa en 2(1.9%) casos y H.pylori con gastritis crónica activa en 16(15.5%).

De los 103 linfomas, sólo encontramos 32 casos con infiltración en otros órganos, que representan un 31%, entre autopsias y resecciones quirúrgicas, distribuidos de la siguiente manera: 24.2% en ganglios regionales, 3.8% en hígado y 2.9% en bazo (gráfica 8). Del total de los linfomas sólo en 22 (21.3%) pudimos confirmar el tamaño de la lesión, que varió de 1 a 10 cm con una media de 5.5cm (gráfica 9), de acuerdo a las características macroscópicas del tumor encontramos 27 (26.2%)

lesiones ulceradas, 31(30%) polipoides, 10 (9.7%) en placa y 34 (33%) combinadas (gràfica 11).

Respecto a la sintomatología obtuvimos lo siguiente: 81(78.6%) linfomas con dolor abdominal, 68 (66%) con pérdida de peso, 53 (51.4%) con nausea y 39(37.8%) con vómito, (gràfica 10).

El tratamiento empleado en esta revisión, de los 103 linfomasGI fue el siguiente: quirúrgico 20(19.4%), quimioterapia 8(7.7%), quimioterapia más radioterapia 26(25.2%), quirúrgico más quimioterapia 5(4.8%), ninguno 18 (17.4%) (gràfica 12).

Solo 5 (4.8%) casos contaban con estudio de inmunohistoquímica, de éstos 3 fueron linfomas B y 2 linfomas T.

DISCUSION

En este estudio retrospectivo de 10 años de linfomas GI, se corroboró que este tipo de neoplasia es de adultos en la mayoría de los casos, la edad en nuestro estudio fluctuó entre los 5 a 90 años, con una media de 60 años; para los linfomas gástricos y para los linfomas intestinales media de 20 años, esto es igual a lo ya publicado. En nuestro estudio se presentaron más casos en mujeres que en hombres, con proporción de 1.3: 1, estos datos difieren de lo informado en otras series, ignoramos a que se deba esta diferencia.

De acuerdo a la clasificación de Issacson, los linfomas B de bajo grado tipo Malt, son menos frecuentes que los de alto grado, que son de buen pronóstico. En nuestra serie representaron el 26.2% del total. En los linfomas de tipo malt en 3 de ellos encontramos gastritis folicular más gastritis crónica activa, en 5 gastritis crónica activa, en 1 gastritis crónica activa más metaplasia intestinal, en 2 H. Pylori más gastritis crónica no activa y en 16 se identificó H. Pylori más gastritis crónica activa en las áreas de mucosa gástrica sin neoplasia (gráfica 7).

Los linfomas B de alto grado de células grandes son los más frecuentes, tanto gástricos como intestinales, se presentan a cualquier edad. La mayoría son lesiones solitarias, en íleon y con menos frecuencia en yeyuno y duodeno, son exofíticas o exo y endofíticas, afectan todo el intestino, se asocian a obstrucción o perforación, generalmente presentan infiltración en ganglios regionales. Microscópicamente son de crecimiento difuso, están formados por células grandes, en unos es raro encontrar lesiones linfoepiteliales, en algunos casos se pueden observar áreas de linfoma de bajo grado; el pronóstico depende del grado de invasión y de la extensión. La supervivencia es de aproximadamente de 65 % para los gástricos y del 25 al 67 % para los originados en intestino. En nuestro estudio encontramos 69 casos de este tipo de linfoma, de éstos solo 13 presentaron lesión linfoepitelial y 16 (15.5 %) presentaron áreas de linfoma de bajo grado, la mayoría fueron lesiones gástricas.

Los linfomas de células del manto se presentan en cualquier parte del tracto gastrointestinal, sin embargo, cuando se presentan como poliposis linfomatosa los tumores más grandes afectan más frecuentemente la región ileocecal. Es raro que se presenten en adultos mayores de 50 años, la sintomatología se caracteriza por

dolor abdominal, melena ocasional y macroscópicamente se encuentran abundantes polipos carnosos que van de 0.5cm a 2cm de eje mayor en ocasiones puede haber úlceras, y en el momento del diagnóstico se observa infiltración en ganglios regionales, hígado, bazo y médula ósea. Microscópicamente están formados por células pequeñas monótonas, con células hendidas y es raro encontrar lesión linfoepitelial; son células B inmunofenotípicamente son CD 45 positivos, el pronóstico es malo, la supervivencia es de 4 años. En nuestro estudio encontramos 1 caso que se presentó en una mujer de 39 años con linfoma intestinal con infiltración en ganglios regionales, los síntomas encontrados fueron dolor abdominal, melena y distensión abdominal; el tamaño de la lesión fue de 2 cm y el tratamiento empleado fue quirúrgico.

Poliposis linfomatosa múltiple Este tipo de linfoma se caracteriza por infiltración de grandes segmentos del tracto gastrointestinal, en forma de polipos. En el intestino, el tumor está localizado en la mucosa y submucosa y rara vez afecta la muscularis mucosae es común la diseminación, extraintestinal. Antes se creía que era sinónimo de linfoma de células del manto, ahora se sabe que diferentes tipos de linfoma, tanto de células B como de células T, pueden adoptar un patrón peculiar siendo el linfoma de células del manto el más común. De manera que la poliposis linfomatosa múltiple se debe ver como una forma microscópica de linfoma con aspectos microscópicos variados. En nuestro estudio encontramos un caso de este tipo de linfoma en una mujer de 53 años, con sintomatología caracterizada por melena, dolor abdominal y pérdida de peso con diagnóstico clínico de pólipos gástricos en la autopsia se encontraron múltiples pólipos localizados tanto en el estómago como en intestino delgado como en el colon; en ellos se identificó el linfoma B de alto grado de malignidad que infiltraba ganglios linfáticos mesentéricos, peripancreáticos y perigástricos así como hígado y bazo.

EL linfoma de Burkitt esporádico es muy raro y clásicamente se presenta como un tumor de la región ileocecal, en niños y adultos jóvenes. Inmunofenotípicamente son B, CD 10 positivos y una tercera parte de los casos se encuentra el genoma del virus de Epstein Barr en las células neoplásicas; crecen rápidamente y el tratamiento es quimioterapia. En nuestro estudio obtuvimos dos casos, el primero correspondió a una mujer de 15 años y el segundo a una mujer de 31 años de edad, las localizaciones fueron en íleon y en ano respectivamente, la sintomatología fue dolor abdominal y obstrucción intestinal. Macroscópicamente se presentaron como lesiones exofíticas, ulceradas, el tratamiento empleado fue resección amplia y quimioterapia respectivamente.

Linfomas T se presentan en adultos. En algunos casos hay epiteliotropismo. Son de alto grado y hay muy pocos casos de linfoma de células pequeñas de bajo grado, la mucosa vecina al tumor presenta atrofia de vellosidades y linfocitosis intraepitelial.

ESTAS TESIS NO DEBE
SER VISTAS EN
NUESTRO SALÓN DE LA BIBLIOTECA

Es frecuente que en el momento del diagnóstico haya infiltración microscópica en hígado, son de mal pronóstico. En nuestro estudio se obtuvo un caso, se trató de un hombre de 73 años de edad, con la sintomatología de dolor abdominal, pérdida de peso, y perforación intestinal a quien se le realizó resección intestinal a quien se le realizó resección intestinal amplia.

Linfoma T no asociado a enteropatía (LTNAE) es un tumor que se presenta en personas adultas como un tumor abdominal palpable, sangrado o perforación, macroscópicamente pueden tener aspectos variables: pueden ser exofíticos con o sin úlceras, en placa, con cambios isquémicos y perforación. Microscópicamente pueden estar formados por células pequeñas, intermedias o grandes con o sin anaplasia en algunos casos hay epiteliotropismo, son muy agresivos. En nuestro estudio se obtuvieron 2 casos de este tipo de linfoma, el primer caso se trató de un niño de 6 años y el segundo de un hombre de 42 años, con cuadro clínico caracterizado por dolor, distensión abdominal y náusea. El tratamiento empleado fue quirúrgico combinado con quimioterapia y radioter

CONCLUSIONES

- 1.- Los linfomas gastrointestinales representan el .04% del material quirúrgico (165.986) y el 0.2% (8,390) de autopsias del Hospital General de México.
- 2.- El 57.3% de los linfomas GI estan localizados, en el estómago, 40.8% en intestino delgado, 0.9% en colon y 0.9% en ano.
- 3.- El 66.9% de los LGI corresponde a lesiones de alto grado de malignidad.
- 4.- En 27(26.2%) de los maltonas existió lesión linfoepitelial y en 13(12.4%) de los linfomas de alto grado.
- 5.- Hubo predominio del sexo femenino sobre el masculino en proporción de 1.3 al 1.
- 6.- En 25(23.8%) casos hubo concordancia entre el diagnóstico clínico y el anatomopatológico.
- 7.- 85.4% casos se diagnosticaron por medio de biopsia endoscópica y 15 por medio de resección quirúrgica.
- 8.- El tratamiento empleado más frecuentemente fué el quirúrgico.

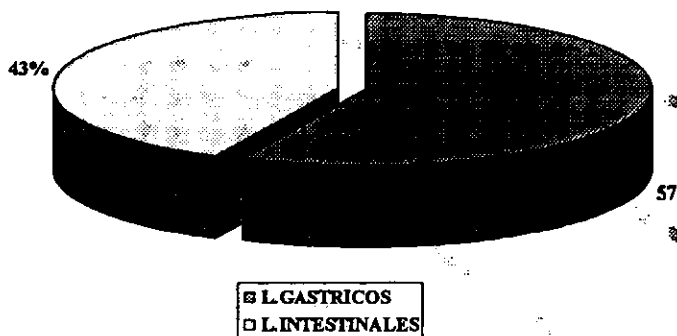
BIBLIOGRAFIA

- 1.- Isaacson P: Gastrointestinal lymphomas Hum pathol 1994; 25: 1020 – 1029.
- 2.- Angeles A .Arturo, curso de patologia de tubo digestivo, 1997; 52 – 61.
- 3.- Hall PA, Levison A, Malignant lymphoma in the gastrointestinal tract Sem Diag Pahol , 1991;8: 163 - 177.
- 4.-Del Real O. Nuñez V, Vàsquez J. Linfoma primario de intestino delgado,informe de 18 casos Revista invest clinic (mex) 1983; 35: 127 – 134.
- 5.- Rotterdam H, Sheahan D: Biopsy Diagnòsis of the digestive tract Raven Press 1997;1: 162 – 173 (2ª. Ediciòn).
- 6.-Hall P, Levison D. Malignant lymphoma in the gastrointestinal tract sem Diagnostic, Pathol 1991; 8 (3): 163 – 177.
- 7.- Rodaszkiwicz, Dragosias B, Bauer P: Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa- associated lymphoid tissue factors relevant to prognosis Gastroenterol 1992; 102: 1628 – 1638.
- 8.-Chandran R, Hemanth R, Chaturved, H: Primary gastrointestinal lymphoma: 30 year experience at the cancer institute, Madras, India J. Surg Oncol 1995; 60: 41- 49.
- 9.- Saraga P, Hurlimann J. and Ozzelb L: Lymphomas and pseudolymphomas of alimentary tract : Human Path 1981 ;12: 713 – 723.
- 10.- Arista J. Gonzalez M, Mantilla A. et al inmunoproliferative small intestinal disease in Mexico report of four cases and review of the literature. J clin Gastroenterol 1994; 18: 67 – 71.

- 11.-Cornes J: Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract *Cancer* 1961; 14: 249 – 257.
- 12.-Isaacson P.: Lymphomas of mucosa – associated lymphoid tissue (malt) *Histopathol* 1990; 16: 617 – 619.
- 13.- Magid H Amer and El-Akkad S: Gastrointestinal lymphoma in adults clinical features and management of 300 cas, *Gastroenterol* 106:846 – 858.
- 14- Arista J. N:Hiperplasias y neoplasias linfoides de la mucosa gastrica asociada a *Helicobacter Pylori* *Patologia* 1997; 35:100- 103.
- 15.-Robert ME, Frank C. Longtine J.et al: Diffuse colonic mantle cell lymphoma in a patient with presumed ulcerative colitis *Am J surg pathol* 1996; 20 (8): 1024 – 1031.
- 16.-Michael J. L Deepak, John D K, James A. G: Immunophenotypic and genotypic characterization of primary Non- Hodgkin's lymphoma of gastrointestinal tract *Modern Pathol* 1990; 3: 423 – 428.
- 17.-Hall P, Levison D. Malignant lymphoma in the gastrointestinal tract *sem Diagnostic, Pathol* 1991; 8 (3): 163 – 177.
- 18.- Rosai J. Malignant lymphoma and related disorders, 1996; 11: 693 – 696.
- 19.-Kraus J. Lewin M.D., Appelman Tumors of the esophagus and stomach *Armed Forces Institute of Pathology* 1996; third serie 357-390.
- 20.- Marie E, Robert, Frank C. Kuo, Janina A. Longine: Diffuse colon mantle cell lymphoma in a patient with presumed ulcerative colitis 1996; *Am surg Pathol*,20 (8): 1024 – 1031.

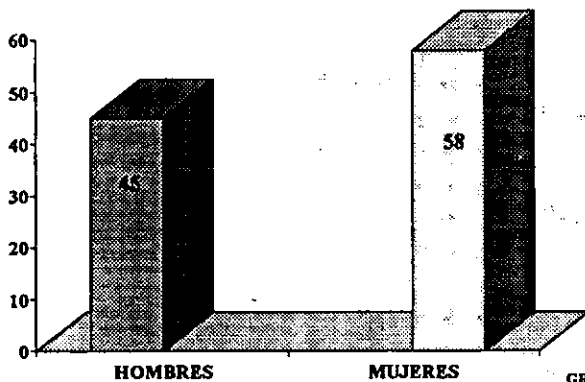
- 21.- Isaacson P. and Dennis H: Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515 – 25224.
- 22.- Park H M. Tokunaga, Chan W: Epstein Barr virus – Associated gastric lymphoma in Hong Kong Chinese Human Pathol 1994; 25: 947 – 952.
- 23.-N.A. Shepherd, P.A. Hall P.J. Coates: primary malignant lymphoma of the colon and rectum a histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations *histopatol* 1988; 12: 235 – 252.
- 24.- Domizio P, Owen R.A, Shepherd N. A : Primary lymphoma of the small intestine *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (5): 429 –442.
- 25.- Hermann R Panahont A, Barcos M: Gastrointestinal involvement in Non Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1980; 46: 215 – 222.
- 26.- Spencer J, Mac Donald T. Diss TC et al:Changes in intraepithelial lymphocyte subpopulations in celiac disease and enteropatia associated T cell lymphoma (malignant histiocytosis of the intestine) *Gut* 1989; 30; 339 – 346.
- 27.- Hiratawa K, Fuhigami T, Nakamura S, et al: Primary gastrointestinal T. Cell lymphoma resembling multiple lymphomatous polyposis. *Gastroenterol* 1996;111: 778 – 782.
- 28.- Yues J S, Brousse N, Poter F : Focal malignant lymphoma in gastric pseudolymphoma . *Cancer* 1986;57: 1330 – 1336.
- 29.-Arista J, Lome C. Diffuse small lymphoplasmatic lymphoma of the gastrointestinal tract associated with massive intestinal amyloidosis. *Rev Inv Clin* 1993; 45: (1):71 – 75.
- 30.-Mantilla A, Lazos M: Linfomas intestinales.Informe de 10 casos.patologia 1996; 34: 285 – 290.

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



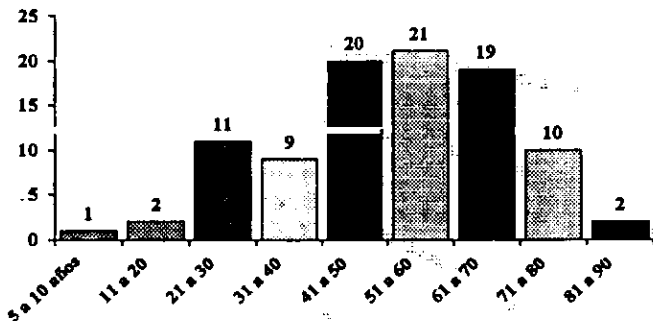
GRAFICA 1

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



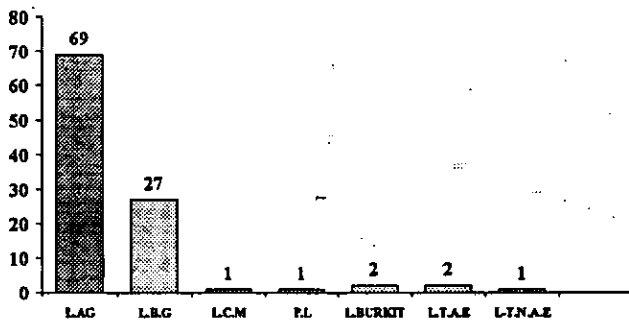
GRAFICA 2
SEXO

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



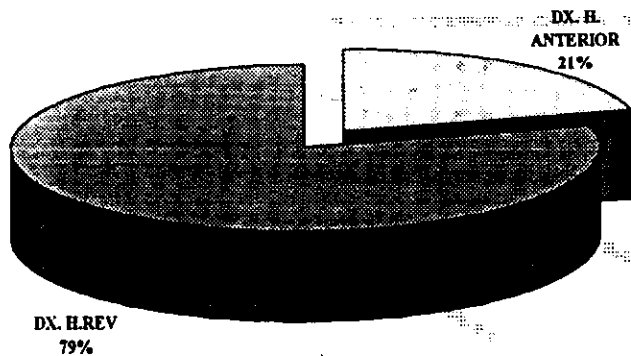
GRAFICA 3
EDAD DE PRESENTACION

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



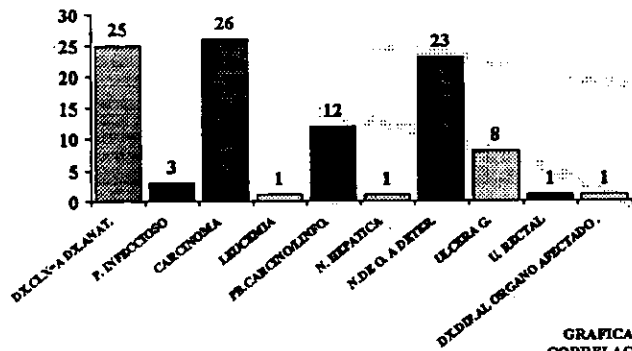
GRAFICA 4
TIPOS HISTOLOGICOS

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



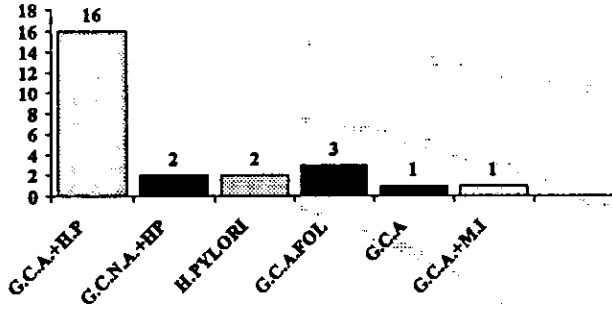
GRAFICA 5

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



GRAFICA 6
CORRELACION ANATOMOCLINICA

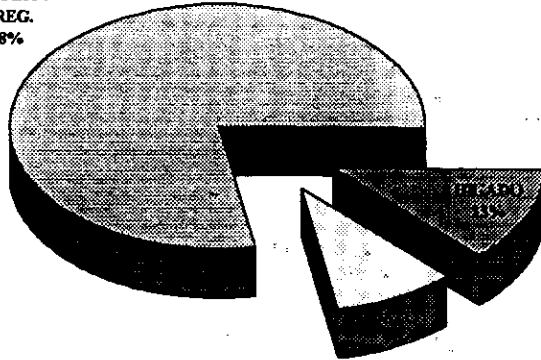
LINFOMAS GASTROINTESTINALES



GRAFICA 7

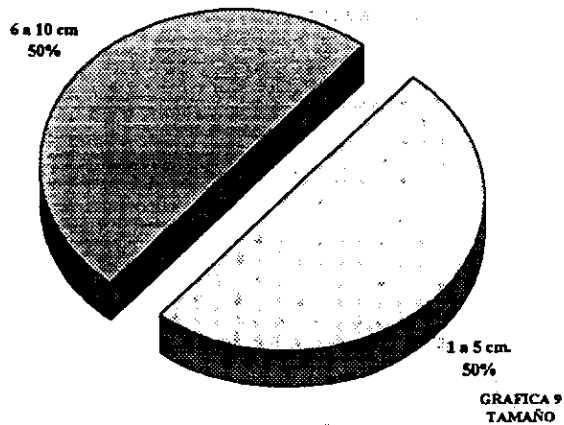
LINFOMAS GASTROINTESTINALES

GANGLIOS
L.REG.
78%

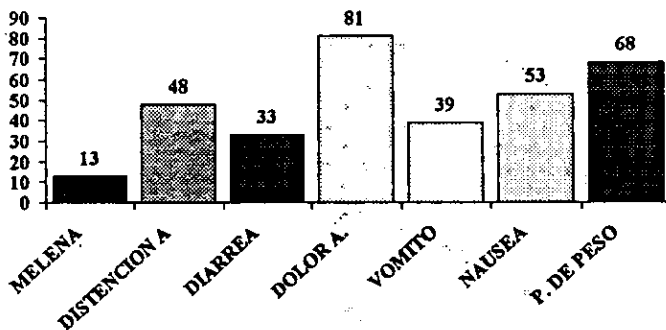


GRAFICA 8
SITIOS DE MESTASTASIS

LINFOMAS GASTROINTESTINALES

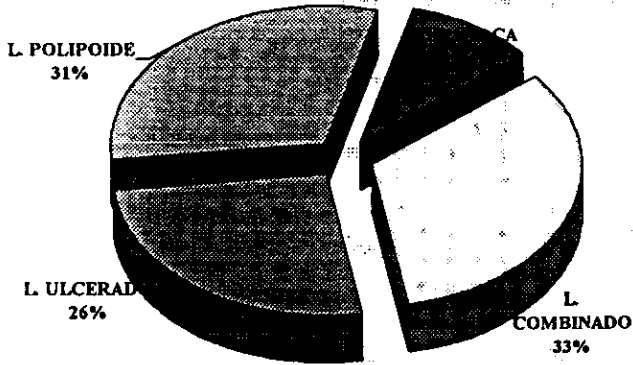


LINFOMAS GASTROINTESTINALES



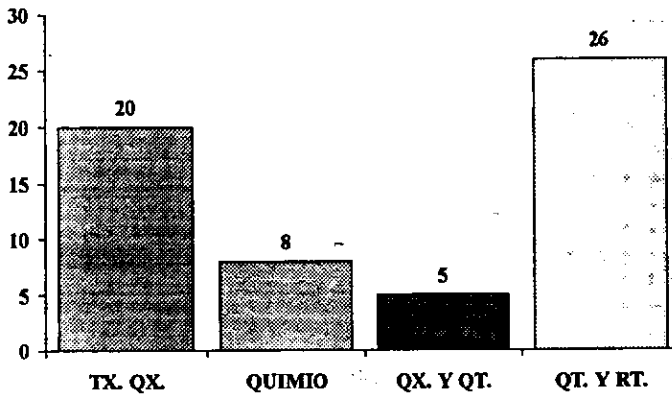
GRAFICA 10
SINTOMATOLOGIA

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



GRAFICA 11
TIPOS MACROSCOPICOS

LINFOMAS GASTROINTESTINALES



GRAFICA 12
TRATAMIENTO EMPLEADO