



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSTGRADO



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

"Salvador Zubirán"

LINFOMA PRIMARIO INTESTINAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

T E S I S

Para obtener el título de
Especialidad en Gastroenterología

Presenta:

Dr. David García Rangel

Tutor de tesis:

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

MÉXICO D.F. AGOSTO, 2012.



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.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE
POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGIA DEL
DR. DAVID GARCIA RANGEL

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.

DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.

DR. JESUSU KAZUO YAMAMOTO FURUSHO
TUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.

DEDICATORIA

A Dios por darme fuerza y fe para dar lo mejor de mí.

A mi esposa por su amor y apoyo incondicional.

A mis maestros que me han dado el ejemplo para ser mejor.

A toda mi familia que siempre ha creído en mí.

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	15
PACIENTES Y METODOS.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	24
TABLAS.....	25
REFERENCIAS.....	27

RESUMEN

LINFOMA PRIMARIO INTESTINAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

Objetivo: Describir las características clínicas, histológicas, radiológicas y endoscópicas así como tratamiento y pronóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH) de intestino delgado y colon en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Materiales y métodos: De forma retrospectiva se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de LNH desde 1970 a junio 2012. Evaluando características clínicas, bioquímicas e histológicas, así como la respuesta al tratamiento.

Resultados: Un total de 661 expedientes fueron revisados y analizados, de estos el 3% (20 pacientes) presentaban diagnóstico de linfoma no Hodgkin primario de intestino, de acuerdo a los Criterios de Dawson. Un total de 11 (55%) pacientes fueron del sexo femenino y 9 (45%) del sexo masculino, el promedio fue de 47 ± 19.9 años.

El tipo histológico más común fue el LNH difuso de células grandes B (DCGB) con 55% (11 pacientes), seguido del LNH de células T en 20% (4 pacientes), otros linfomas menos frecuentes fueron el LNH tipo Burkitt en 10% (2 pacientes), LNH folicular 5% (1 pacientes), LNH B de la zona marginal 5% (1 paciente) y LNH mediterráneo en 5% (1 paciente). La localización más frecuente fue en íleon 45% (9) pacientes, seguido del duodeno con 25% (5 pacientes), colon derecho 20% (4 pacientes), yeyuno 5% (1 paciente) y recto 5% (1 paciente).

El principal síntoma fue dolor abdominal con una frecuencia de 31.6%, otros síntomas menos frecuentes fueron diarrea en 15.8%, tumoración abdominal, pérdida de peso y sangrado de tubo digestivo en 10.5% y oclusión intestinal en 5.3%. Los niveles de DHL fueron en promedio de 237 ± 182.7 UI/ml. Respecto a los hallazgos de tomografía el 50 % presentó engrosamiento de la pared del colon en la localización de tumor y 25% de intestino delgado. Se realizaron estudios endoscópicos en 13 de los 20 pacientes, 3 enteroscopias, 7 colonoscopias, 10 panendoscopias. Cuatro pacientes fueron tratados únicamente con quimioterapia y el resto fueron tratados con quimioterapia más cirugía, la cirugía fue indicada en 7 pacientes debido a que no se contaban con diagnóstico.

El 85% (17 pacientes) se encontraban vivos en la última revisión documentada en el expediente. Tres pacientes fallecieron debido a las siguientes causas: sepsis, progresión de la enfermedad y neumonía adquirida en la comunidad.

Conclusiones: La frecuencia del LNH primario de intestino fue del 3% de todos los linfomas, la presentación clínica, las características tomográficas así como la histología fueron similares a lo descrito en otras series. Los hallazgos endoscópicos contribuyeron en 30% al diagnóstico. En cuanto al pronóstico los linfomas intestinales que se limitan al tubo digestivo presentaron buen pronóstico.

INTRODUCCION

Los linfomas son tumores malignos sólidos de sistema linfoide y se subdividen en linfomas Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH)¹. El LH se observa muy rara vez en el tracto gastrointestinal. El LNH gastrointestinal es el sitio de afección extraganglionar más común abarcando el 30 a 50 % de todos los casos, sin embargo el LNH gastrointestinal representa el 1 a 4% de los tumores del estómago e intestino delgado de acuerdo a lo descrito por Payrani y cols y el 4 a 20% de todos los linfomas no hodgkin². Los LNH que afectan el tracto gastrointestinal pero en el que la mayor parte de la enfermedad se ubica en los ganglios son tratados como el resto de los linfomas³. El linfoma primario de estómago es el sitio más frecuente seguido por el linfoma de intestino delgado teniendo un 14 a 38%, en el colon la incidencia varía entre 10 y 20%.

El tejido linfoide del tracto gastrointestinal se encuentra en forma de tejido linfoide asociado a mucosa, el cual contiene células B en diferentes estadios de diferenciación, las células T también juegan un papel importante en la presentación con el sistema inmune y por tanto también son fundamentales en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). La transformación maligna puede ocurrir en cualquier estadio de diferenciación llevando a la presentación de linfomas de diferentes características clínicas e histológicas. La organización mundial de la salud ha clasificado a los linfomas en 28 entidades clínico patológicas diferentes⁴.

La definición de linfoma primario extraganglionar, incluyendo el gastrointestinal permanece controversial. Una definición aceptada es que la localización extraganglionar sea el sitio de presentación⁵. Los criterios de **Dawson** para el diagnóstico de linfoma gastrointestinal primario que incluye los siguiente: **1)** ausencia de linfadenopatía periférica, **2)** ausencia de ganglios linfáticos mediastinales grandes, **3)** cuenta normal total y diferencial de leucocitos, **4)** predominio de la lesión localizada en el intestino, con afección ganglionar solo en los sitios vecinos, **5)** sin afección de bazo e hígado^{6,7}.

La frecuencia de Linfoma no Hodgkin gastrointestinal varia de una región a otra así como el nivel socioeconómico, siendo el linfoma intestinal más frecuente en medio oriente y el linfoma gástrico más frecuente en países desarrollados. La frecuencia de linfoma no Hodgkin intestinal en México se desconoce.

LINFOMA PRIMARIO DE INTESTINO DELGADO

Aproximadamente el 10% de los linfomas que surgen del tracto gastrointestinal corresponden al intestino delgado. El pico de incidencia se encuentra a los 70 años con predominio en el sexo masculino. La mayoría de los tumores surgen en la parte distal del intestino delgado, probablemente en parte al menos debido a que en esta área se encuentra mayor tejido linfoide especialmente en el íleon terminal.⁸

Los linfomas en intestino delgado pueden dividirse en linfomas de células B y linfomas de células T, los linfomas de células B pueden a su vez ser divididos en enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID) y varios subtipos de enfermedad no inmunoproliferativa del intestino delgado (no EIPID) incluyendo al linfoma de células B de la zona marginal, linfomas difuso de células B grandes (LDCGB), linfoma de células del manto y linfoma de Burkitt. Los linfomas de células T son usualmente enteropatía asociada a linfoma de células T (EATL)¹.

En estómago, duodeno y colon el diagnóstico puede realizarse por biopsias endoscópicas analizadas por un hematopatólogo, en el intestino delgado recientemente ha sido posible gracias al advenimiento de la enteroscopia, la cápsula endoscópica, ha aportado datos, sin embargo aún se requiere la enteroscopia para poder tomar muestras de dicha lesión⁵.

Los linfomas gastrointestinales se ubican más frecuentemente en estómago e intestino delgado, aunque puede verse también con menor frecuencia en colon, faringe y esófago¹.

El tratamiento dependerá del subtipo de linfoma así como de la localización. Los LNH que afectan el tracto gastrointestinal pero en el que la mayor parte de la enfermedad se ubica en los ganglios son tratados como el resto de los linfomas¹. **Hasta ahora existen pocos datos acerca de la presentación clínica y endoscópica que ayuden al diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LNH intestinal por lo que los datos hasta ahora reportados siguen siendo polémicos.**

Estatificación y pronóstico

La estadificación de linfoma gastrointestinal es un tema de debate debido a que existen numerosos sistemas. La valoración y estadificación de los LNH debe realizarse con una historia clínica y examen físico cuidadoso; tomografía computada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, así como PET en caso de LNH de alto grado, el aspirado de médula ósea y en algunos casos de linfoma gastrointestinal el ultrasonido endoscópico también será de utilidad. El anillo de Waldeyer puede estar involucrado en los linfomas del tracto gastrointestinal por lo que deberá de realizarse una exploración minuciosa de la vía aérea superior.^{9,10,11}

El sistema pronóstico de París fue ideado ya que la clasificación modificada de Ann Arbor no evaluaba de forma apropiada los pacientes con enfermedad diseminada o infiltración incurable del tracto gastrointestinal⁶, en la clasificación de París se toma en cuenta las manifestaciones del linfoma a distancia dependiendo del órgano afectado y además la subdivisión dependiendo de si existe o no afección de ganglios (*Tabla 1*). La necesidad de reconocer al linfoma gastrointestinal como una entidad clínica diferente de los linfomas ganglionares fue reconocida por el seminario

de Lugano¹⁰ (Tabla 2). El Índice Pronóstico Internacional ha sido validado para diferentes tipos de linfoma no Hodgkin, que consiste en la clasificación de Ann Arbor, más algunas características clínicas y de laboratorio del paciente (Tabla 3).

Tabla 1. Sistema de clasificación de Paris para el Linfoma gastrointestinal

Tx	Extensión no evaluada
T0	Sin evidencia de linfoma
T1	Linfoma confinado a la mucosa/submucosa
T1m	Linfoma confinado a la mucosa
T2sm	Linfoma que infiltra la submucosa
T2	Linfoma que infiltra la muscular propia o subserosa
T3	Linfoma que penetra la subserosa (peritoneo visceral)
T4	Linfoma que invade estructuras adyacentes u órganos
Nx	Sin evaluación de la afección de los ganglios linfáticos
No	Sin evidencia de afección de ganglios linfoides
N1	Afección de ganglios regionales
N2	Afección de ganglios linfáticos intraabdominales, más allá del área regional
N3	Afección a ganglios linfáticos diseminados
Mx	Diseminación no evaluada
M0	Sin evidencia de diseminación extraganglionar
M1	Afección no continua del tracto gastrointestinal
M2	Afección no continua de otros tejidos u órganos
Bx	Afección de l médula ósea no evaluada
Bo	Sin evidencia de afección a médula ósea
B1	Infiltración linfomatosa de la médula ósea

Tabla 2. Sistema de clasificación de Linfoma de Lugano

Estadio I	Tumor confinado al tracto gastrointestinal Sitio primario único o múltiples lesiones no continuas
I1	Tumor infiltrando mucosa y submucosa
I2	Tumor infiltrando muscularis propia y o subserosa y o serosa
Estadio II	Tumor que con extensión intraabdominal
II1	Local
II2	Distante
Estadio IIE	Penetración de serosa con afección de tejidos y órganos adyacentes, enumerar sitio de afección
Estadio IV	Afección extraganglionar diseminada.

Tabla 3 Sistema de clasificación de Ann Arbor

Estadio I o II E	Órgano linfático único o sitio extraganglionar
Estadio II	Dos o más regiones linfáticas
Estadio II1	Ganglios linfáticos regionales involucrados
Estadio II2	Ganglios linfáticos a distancia involucrados
Estadio III	Ganglios linfáticos involucrados en ambos lados del diafragma
Estadio IV	Enfermedad diseminada

Tabla 4. Índice Pronóstico Internacional

Factores de riesgo	
Ann Arbor estadio III-IV	
1 sitio extraganglionar	
LDH elevada	
Edad >60 años	
Estado de desempeño ≥ 2 (ECOG)	
Bajo riesgo	0-1
Riesgo intermedio	2
Alto riesgo intermedio	3
Alto riesgo	4-5

El pronóstico depende del subtipo de linfoma y las características clínicas, incluyendo el estadio del tumor, edad del paciente, estado del paciente y nivel de DHL.¹²

Linfoma de células B de la zona marginal tipo MALT del Intestino Delgado

Pueden surgir del intestino delgado al igual que del estómago, sin embargo a diferencia de este no se ha documentado una asociación con *Helicobacter pylori*, las características histológicas son similares a las que ocurren en el estómago. El tumor puede presentarse como una lesión anular o exofítica única, con mayor frecuencia en íleon terminal. El tratamiento óptimo no es conocido.

La característica histológica de los linfomas MALT de bajo grado son las lesiones linfoepiteliales. En muchas ocasiones el paciente es sometido a cirugía por la presencia de sangrado, obstrucción o perforación. La quimioterapia también ha sido utilizada, pero poco datos están disponibles en cuanto a los regímenes y resultados, sin embargo ya que el crecimiento de este linfoma es muy lento, el tratamiento deberá ir encaminado principalmente a quitar los síntomas más que a la cura. La supervivencia a 5 años se piensa que es mayor de 75%.

Linfoma difuso de células grandes B (LDGB)

La edad media de presentación son los 55 años y al igual que el linfoma de células B de la zona marginal en estómago este tumor se encuentra predominantemente en hombres con características similares a las observadas en el estómago, puede manifestarse por pérdida de peso,

sangrado, obstrucción o perforación. La presentación endoscópica ha sido descrita como úlceras grandes, tumor que protruye o con múltiples úlceras profundas. La mitad de los pacientes tiene enfermedad localizada al momento del diagnóstico

Los tumores con componente de bajo grado tienden a ser multifocales. Los linfomas de células grandes típicamente invaden la lámina propia o más profundamente. El inmunofenotipo de estos linfomas es la expresión de los antígenos CD19, CD20 y CD79a y la falta de expresión de CD5, CD10, CD23 y ciclina D1.¹

Más del 20 a 40% presentan evidencia de derivación de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) El análisis del inmunofenotipo revela uno o más de los antígenos CD19, CD20, CD22, CD79a y CD45. Lesiones con evidencia de tejido MALT de bajo grado no presentan CD10, consistente con que estas han evolucionado desde lesiones de bajo grado de la zona marginal CD10 negativa. Análisis genético muestra reordenamientos del gen de la inmunoglobulina monoclonal.⁶

La cirugía es frecuentemente requerida por las complicaciones del tumor, sin embargo la quimioterapia con antracíclicos y anticuerpos monoclonales anti CD20 (rituximab) y la radioterapia han sido utilizadas con resultados variables. La supervivencia de este tumor es de 40% a cinco años, mucho menor comparado con el linfoma de células grandes B del estómago.⁸

Linfoma de células del Manto (LCM)

Es una enfermedad incurable rara, representando el 5 a 8% de todos los LNH. El LCM gastrointestinal es aun más raro llegando a 4 a 9% de los linfomas de células B gastrointestinales, 77 a 88% de los LCM ganglionares tienen afección microscópica de tracto gastrointestinal. Comúnmente afecta al intestino delgado pero también se puede observar afectando estómago y colon, la edad media de presentación son los 55 años, con discreto predominio en hombres. Previamente el LCM gastrointestinal fue considerado sinónimo de poliposis linfomatosa múltiple ya que frecuentemente se presenta con pólipos malignos revistiendo segmentos del tracto gastrointestinal. Este fenómeno ha sido descrito en otros tipos de linfomas gastrointestinales incluyendo el linfoma folicular y el linfoma MALT. El LCM tiene uno de los peores pronósticos de los LNH de células B con una supervivencia a 5 años tan baja como 27%.

Al igual que otros tipos de linfomas el linfoma de células del manto puede manifestarse como pérdida de peso, hematoquezia, obstrucción o perforación, además se han descrito casos con diarrea y dolor abdominal. La ubicación de los pólipos típicamente se observa en el colon o íleon terminal apareciendo como lesiones polipoides sésiles que varían de 0.2 a 2 cm con tejido circundante de apariencia macroscópica normal, pliegues cerebroides grandes pueden observarse en el estómago, con la enteroscopia se ha logrado caracterizar y biopsiar lesiones en yeyuno proximal detectadas por estudios contrastados. Histológicamente tienen la apariencia de tumores de ganglios linfáticos periféricos de células B.¹³

Estos tumores frecuentemente se encuentran con metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Lugares frecuentes de metástasis son la médula ósea, los ganglios linfáticos y el anillo de Waldeyer. Es un tumor difícil de tratar y es considerado por muchos como incurable^{6,14}. La quimioterapia es el tratamiento más frecuentemente utilizado. La mayoría de las estrategias terapéuticas han sido adoptadas del manejo de otros LNH gastrointestinales de células B tales como aquellos regímenes basados en antraciclicos (CHOP) o en fludarabina (FCM, FC). Debido al pronóstico tan desfavorable la quimioterapia combinada es considerada la primera opción, y aun así solo en pocos casos se logra la remisión completa y cuando se logra la remisión es corta, por lo que posterior a la primera remisión debe considerarse quimioterapia de consolidación más trasplante autólogo o alogénico en casos adecuados¹⁵ El rituximab también tiene actividad contra el LCM mejorando las tasas de remisión completa, comparada con la quimioterapia sola¹⁶. La mediana de sobrevida es de 3 a 5 años.¹³

Linfoma de Burkitt

Es una enfermedad altamente agresiva, frecuentemente se presenta en sitios extra ganglionares o como leucemia aguda. El linfoma de Burkitt se clasifica como "endémica", como se ve en África, o esporádica, el tipo que se observa en los países occidentales¹⁷. El linfoma de Burkitt endémico es más frecuentemente observado en niños, con pico de incidencia a los 8 años de edad. El linfoma de Burkitt esporádico ocurre en adultos en el 50% de los casos. EL virus de Epstein Bar ha sido asociado con el linfoma de Burkitt endémico pero su asociación con el linfoma de Burkitt esporádico es cuestión aún de debate. Existe un incremento en la incidencia en los pacientes con VIH y aquellos que se encuentran inmunosuprimidos.

Los síntomas gastrointestinales son los mismos que los reportados en otros tipos de linfoma intestinal, las lesiones suelen observarse en el íleon como tumoraciones de gran volumen y ulcerados, antes del advenimiento de la enteroscopia el diagnóstico terminaba realizándose solamente a través de la resección quirúrgica.

El sello distintivo de esta enfermedad es la translocación del gen c-Myc, más comúnmente resultante de t (8; 14), aunque otras translocaciones han sido descritas.¹⁷ Histológicamente el linfoma de Burkitt se compone de pequeñas células no hendidas. Hay nucléolos prominentes y la cromatina es de apariencia granular, los macrófagos suelen estar presentes dando la apariencia de "cielo estrellado".¹⁸

Una quimioterapia agresiva y combinada de corta duración es la piedra angular del tratamiento, incluyendo citarabina, ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y doxorubicina, han mejorado el pronóstico alcanzado en niños con enfermedad avanzada hasta 75% a 89% de sobrevida libre de enfermedad a dos años.¹⁹ El síndrome de lisis tumoral es frecuente en estos tumores. Las tasas de remisión a largo plazo oscilan del 50 a 90%, dependiendo del estadio de la enfermedad, en pacientes con enfermedad avanzada el trasplante de médula ósea puede ser de utilidad²⁰. En pacientes con VIH la terapia antirretroviral ha mejorado el pronóstico⁷.

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID)

También conocido como linfoma de cadena pesada alfa o Linfoma Mediterráneo, es un linfoma de células B tipo MALT caracterizado por una infiltración de un grupo de células plasmáticas que frecuentemente secreta inmunoglobulinas de cadenas pesadas alfa²¹. Esta enfermedad ocurre predominantemente en el medio oriente, en la cuenca del Mediterráneo, aunque también ha sido reportado en menor cantidad en Asia, centro y sur de América^{22,23}.

Como en el linfoma MALT del estómago el IPSID se cree que se origina de una infección, la evidencia que soporta esta teoría es que la prevalencia es mayor en niveles socioeconómicos bajos, con bajos niveles de higiene y que responde al manejo con antibióticos. *Campylobacter jejuni* ha sido asociado con esta enfermedad ya que se ha aislado del intestino de pacientes con esta enfermedad. *Gardia lamblia* también ha sido aislada en estos pacientes y se cree que pueda tener un papel en la génesis de este tumor^{24,25}.

Los síntomas predominantes son diarrea la cual puede ser de gran volumen debido a que el tumor invade extensamente la pared abdominal, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y anorexia. Los estudios revelan frecuentemente datos de mala absorción intestinal, un hallazgo que puede ser considerado característico en estos pacientes es la presencia de la proteína de cadenas pesada alfa, la cual puede ser observada hasta en 70% de los pacientes, cuando la enfermedad progresa de la fase prelinfomatosa hasta la fase de linfoma hasta desaparecer^{26,27}.

En el examen endoscópico los pliegues mucosos pueden observarse engrosados con nodulaciones y ulceraciones. En los exámenes de bario el intestino puede observarse los pliegues mucosos engrosados, frecuentemente con la luz intestinal dilatada.

Las células malignas suelen encontrarse en las capas profundas de la mucosa, lo cual llega a hacer difícil el diagnóstico mediante biopsias endoscópicas. Requiriendo en muchas ocasiones de laparotomías exploradoras, histológicamente es similar al linfoma de células B de la zona marginal con infiltración de células plasmáticas.

Dado que el IPSID es relativamente poco frecuente no existe un consenso acerca de cual debe de ser el tratamiento. Para estadios tempranos, sin invasión a capas profundas el uso de antibióticos permite la regresión del tumor. El régimen antibiótico debe ser activo contra *Campylobacter jejuni* y posiblemente contra *G lamblia* y debe de ser administrado por lo menos 6 meses. La recaída es frecuente²⁸.

Para estadios más frecuentes la quimioterapia y en ocasiones la radioterapia junto con el apoyo nutricional son los regímenes de elección con respuestas del 33 a 71%²¹. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años es de 43%. En pacientes sin mejoría a los 6 meses o que alcanzan la remisión completa, deberán recibir quimioterapia la más utilizada es aquellos que contienen CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vinorelbina y prednisona)²⁹.

Enteropatía asociada a Linfoma de Células T (EALT)

Es la forma más común de linfoma de células T, sin embargo comprende solo el 1% de todas las variedades de Linfoma No Hodgkin y 10 a 25% de los tumores de intestino delgado, ocurre generalmente como secuela de enfermedad celiaca, el linfoma de células T no asociado con enfermedad celiaca es extremadamente raro¹⁵. La supervivencia a dos años es 15 a 20%. De acuerdo a la clasificación de la OMS la EALT se puede dividir en dos. La diferenciación entre estos dos grupos es primeramente basada en diferencias morfológicas, inmunofenotipo y perfil genético.^{30,31}

La EALT tipo I es el más común y está asociado a la enfermedad celiaca, ocurre entre la sexta y séptima década de la vida. Los pacientes con enfermedad celiaca tienen hasta 40 veces más posibilidades que la población general de desarrollar linfoma intestinal, y solo 2 a 5 % de los pacientes con enfermedad celiaca son diagnosticados con linfoma intestinal con un intervalo de 2 meses a más de 5 años entre el diagnóstico de enfermedad celiaca y el inicio del linfoma. A pesar de que la enfermedad celiaca es más frecuente en mujeres, 64% de los pacientes con EALT tipo I son hombres.³²

La enfermedad celiaca refractaria se considera una lesión precursora de EALT tipo I. Esta es definida como una enteropatía clínica e histológica persistente a pesar de una dieta estricta sin gluten por al menos 12 meses, posterior a una resolución previa. La enfermedad celiaca refractaria también es subdividida en dos, la tipo uno es una condición benigna con una población de células policlonales, fenotípicamente normal, probablemente no relacionada con el desarrollo subsecuente de linfoma, en tanto que el tipo II es caracterizado por una población monoclonal de linfocitos intraepiteliales con un fenotipo anormal (CD4/CD89). 50 a 60% de la enfermedad celiaca refractaria tipo II desarrollarán EALT Tipo I dentro de los siguientes 5 años³³.

La yeyunitis ulcerativa en pacientes con enfermedad celiaca debe levantar sospecha de progresión a linfoma. La ulceración yeyunal en el escenario de enfermedad celiaca debe ser vista con extrema precaución y deberá ser investigada a fondo.

La histología de la EALT Tipo I muestra una morfología variable, inmunofenotípicamente las células tumorales usualmente son CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8+/-

La EALT Tipo II es igualmente agresiva, causando obstrucción intestinal u obstrucción, por ello es frecuentemente diagnosticada con laparotomía, la distribución geográfica difiere de la EALT tipo I y no existe asociación con la enfermedad celiaca.

Histológicamente podemos observar células neoplásicas de tamaño medio o pequeño, con solo un borde de citoplasma, el inmunofenotipo es CD3+, CD4-, CD8+, CD56+ y TCRβ+. Genéticamente muestra delección en 16q12.1 y amplificaciones de 9q31.3 pero más habitualmente rasgos de amplificación de 8q24 (MYC).

No existe un tratamiento estándar para ninguno de los subtipos. A pesar del tratamiento multimodal, 80% recaen en el curso de 5 años, con una supervivencia de 8 a 20%. Como la denutrición es común, la alimentación enteral o parenteral es frecuentemente necesaria. Una dieta libre de

gluten no mejora los resultados de la EALT en enfermedad celiaca sin embargo puede proteger contra la desnutrición adicional por lo que deberá llevarse a cabo.

En contraste con otros linfomas gastrointestinales, la resección quirúrgica es altamente recomendada debido a la alta posibilidad de perforación. Algunos datos sugieren que la terapia basada en combinación de antraciclicos como el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) es benéfica debido al curso agresivo de la enfermedad.

Linfoma folicular (LF)

Es el segundo tipo más frecuente de LNH en todo el mundo formando el 20% de todos los nuevos casos de linfomas. El tracto gastrointestinal (GI) generalmente se ve afectado en presencia de enfermedad ganglionar diseminada. El LF primario de tracto gastrointestinal representa el 1 a 4% de los LNH gastrointestinales y esta aumentando debido a la evolución de nuevas técnicas endoscópicas. El LF puede ocurrir en cualquier sitio del tracto gastrointestinal, con predilección por el duodeno y el íleon³⁴. Algunos datos sugieren que el LF del tracto GI puede representar una enfermedad distinta al LF debido a que tiene subtipos y un curso distintos^{35,36}.

Es una enfermedad de células B de centro germinal (centrocitos y centroblastos) usualmente con patrón folicular. Típicamente las células neoplásicas expresan marcadores de células B CD19, CD20, CD22, CD79a, y son BCL2+, BCL6+, CD10+, CD5+ y CD43-. La característica citogenética del LF es la t(14;18)(q32;q21) la cual está presente en el 90% de los casos³⁷. La expresión de IgA y $\alpha 4\beta 7$ han sido descritos en pequeñas series de LF GI.^{37,38}

El LF es diagnosticado frecuentemente como una linfadenopatía periférica, la mediana de edad es de 59 años, con ligero predominio en hombres³⁹. Es comúnmente encontrado en fases avanzadas, 40 a 70% se encuentran afectando la médula ósea al diagnóstico⁴⁰. El Índice Pronóstico Internacional de Linfoma Folicular (FLIPI) es una adaptación del IPI para LNH de alto grado¹², categorizando a los pacientes en 3 grupos de riesgo basados en la presencia de factores de mal pronóstico incluyendo estadio avanzado, >4 sitios ganglionares, edad mayor a 60 años, DHL incrementada, niveles de hemoglobina <12g/dl⁴¹. La transformación a linfoma de alto grado es una complicación reconocida que se presenta hasta en 3% por año.¹⁵

El LF GI primario es frecuentemente una enfermedad multifocal, confinada al tracto gastrointestinal. La mayoría de los casos son detectados como un hallazgo incidental en la endoscopia. El pronóstico es excelente con muchos pacientes requiriendo solo vigilancia activa. La regresión espontánea es un fenómeno bien documentado.^{42,43}

El manejo debe de ser individualizado de acuerdo al curso clínico de la enfermedad. Debido a la naturaleza incurable de la enfermedad y al tiempo largo de sobrevida. Aquellos con grado histológico más alto, estadio avanzado o pronóstico pobre son frecuentemente tratados con quimioterapia más rituximab, Múltiples regímenes usados en otros linfomas de células B han demostrado actividad en el LF incluyendo CHOP y CVP. Todos los pacientes que alcanzan una

respuesta con la terapia sistémica generalmente reciben tratamiento de mantenimiento con rituximab por 2 años. La radioterapia es usada para enfermedad localizada con respuesta sostenida. El trasplante autólogo de células madre o trasplante alogénico puede ser utilizado en enfermedad más agresiva⁴³⁻⁴⁵

Linfomas de intestino delgado poco comunes:

El linfoma extraganglionar de células T NK, tipo nasal es una entidad patológica distinta. La mayoría de los casos reportados no tienen afección de esprue celiaco o sensibilidad al gluten. El manejo óptimo para estos trastornos no ha sido determinado. La mayoría de los pacientes se someten a cirugía recibiendo terapia adyuvante^{46,47}

JUSTIFICACION

La frecuencia real en México de Linfoma no Hodgkin intestinal se desconoce, por otro lado tampoco se ha descrito el curso clínico y las características paraclínicas que podrían ayudar a distinguir entre los diferentes tipos de linfoma intestinal así como el pronóstico y tratamiento.

OBJETIVO

Describir las características clínicas, histológicas, endoscópicas y radiológicas así como tratamiento y pronóstico de Linfoma No Hodgkin de intestino delgado y colon en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal y descriptivo.

La investigación fue realizada de la revisión de expedientes de la base de archivo clínico del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con código de Linfoma de Hodgkin de donde se tomaron las variables de interés.

MATERIALES Y MÉTODOS:

De forma retrospectiva se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de LNH desde 1970 a diciembre del 2010. Evaluando características clínicas, bioquímicas e histológicas, así como la respuesta al tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de la consulta externa de Gastroenterología del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
- Diagnóstico de Linfoma no Hodking primario de intestino de acuerdo a los criterios de Dawson.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con información incompleta en el expediente.
- Que no cumplieran con los criterios de Dawson.

DEFINICIONES OPERATIVAS DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

Los criterios de Dawson para el diagnóstico de linfoma gastrointestinal primario que incluye los siguientes:

- 1) Ausencia de linfadenopatía periférica.
- 2) Ausencia de ganglios linfáticos mediastinales grandes.
- 3) Cuenta normal total y diferencial de leucocitos.
- 4) Predominio de la lesión localizada en el intestino, con afección ganglionar solo en los sitios vecinos.
- 5) Sin afección de bazo e hígado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados son presentados en proporciones, porcentajes y promedios \pm desviación estándar. Se considero estadísticamente significativo a los valores con $p \leq 0.05$. Se utilizó el programa SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

Se solicitó el registro de todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no hodgkin (LNH) desde enero de 1990 hasta junio de 2012, existentes en la base de datos del departamento de archivo clínico del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, obteniendo un total de 661 expedientes los cuales fueron revisados y analizados, de estos el 3% (20 pacientes) presentaban diagnóstico de linfoma no hodgkin primario de intestino, de acuerdo a los Criterios de Dawson. Un total de 11 (55%) pacientes del fueron del sexo femenino y 9 (45%) del sexo masculino, el promedio de edad fue de 48 años, la edad mínima al diagnóstico fue de 12 años y la máxima de 82 años. A pesar de que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran (INCMNSZ) no es un hospital que atiende población infantil en el caso de la paciente de 12 años el diagnóstico fue realizado ya que fue enviada para estudio de colonoscopia por sospecha de tumoración intestinal y posteriormente continuó en vigilancia en nuestro Instituto. (Tabla 1)

El tipo histológico más común fue el LNH difuso de células grandes B (DCGB) con 55% (11 pacientes), seguido del LNH de células T en 20% (4 pacientes), otros linfomas menos frecuentes fueron el LNH tipo Burkitt en 10% (2 pacientes), LNH folicular 5% (1 pacientes), LNH B de la zona marginal 5% (1 paciente) y LNH mediterráneo en 5% (1 paciente). (Tabla 2)

La localización más frecuente fue en íleon 45% (9) pacientes, seguido del duodeno con 25% (5), colon derecho 20% (4) pacientes, 5% (1 paciente) yeyuno y 5% (1 paciente) recto.

El principal síntoma fue dolor abdominal en el 31.6%, otros hallazgos fueron diarrea en 15.8%, tumoración abdominal, pérdida de peso y sangrado de tubo digestivo 10.5% y oclusión intestinal en 5.3%. Los niveles de DHL fueron en promedio de 282 UI/l (valor normal de 105 - 333 UI/l) el valor máximo fue de 719 y el mínimo de 109. El valor promedio de beta 2 microglobulina fue de 3.09, el máximo de 9.5 y 0.9 (valor normal en adultos: <0.27 mg/dL). Tres pacientes se encontraban con infección por VIH, dos de ellos con SIDA C3.

Se realizaron estudios endoscópicos en 14 de los 20 pacientes. En 3 pacientes se llevó a cabo enteroscopia, encontrando lesiones significativas en los tres pacientes y en dos se logró el diagnóstico definitivo mediante la biopsia el tercer paciente requirió de LAPE, los tres presentaron diagnóstico de linfoma de células T. A ocho pacientes se les realizó colonoscopia en 5 pacientes el estudio fue diagnóstico. Se realizó panendoscopia a 13 pacientes, encontrando lesiones significativas en 4, proporcionando el diagnóstico definitivo en dos de ellos.

Los hallazgos endoscópicos más comúnmente observados fueron: tumoración ulcerada en 20% (4) de los pacientes, mucosa de aspecto nodular en 20% (4) pacientes, lesión poliploide en un paciente con diagnóstico de LNH B de la zona marginal, un paciente con la mucosa congestiva friable en duodeno, con diagnóstico de LNH mediterráneo y un paciente con úlceras aftoides en yeyuno con diagnóstico de LNH de células T, un paciente presentó compresión duodenal al cual se le realizó resección y se corroboró el diagnóstico de LNH DCGB. (*Tabla 3*)

Respecto a los hallazgos de tomografía el 50 % presentó engrosamiento de la pared del colon en la localización de tumor y 25% de intestino delgado, el principal diagnóstico diferencial por este método fue de adenocarcinoma. La tasa de supervivencia global fue de 91 meses, sin embargo 18 pacientes se encontraban vivos al momento de realizar la revisión de los expedientes. Solamente 2 pacientes no requirieron intervención quirúrgica, todos recibieron quimioterapia y ninguno fue candidato a radioterapia. La quimioterapia más utilizada fue el CHOP en 11 pacientes todos con diagnóstico de LNH DCGB e Hiper CVAD en 2 pacientes con LNH tipo Burkitt. Un paciente con LNH de células T recibió tratamiento con COP y una paciente tetraciclina para tratamiento del linfoma mediterráneo.

Las enfermedades asociadas más frecuentemente fueron VIH 5 pacientes (25%), tuberculosis intestinal en 2 (10%) de los pacientes, un paciente (5%) con amiloidosis intestinal (*Tabla 4*)

El 85% (17 pacientes) se encontraba vivo en la última revisión documentada en el expediente. Un paciente falleció durante la inducción de la quimioterapia por sepsis, un

paciente falleció por progresión de la enfermedad y otro por neumonía adquirida en la comunidad durante la fase de vigilancia del linfoma.

DISCUSION

Este es el primer estudio en población mexicana que investiga las características clínicas, endoscópicas y radiológicas de LNH primario intestinal. Los LNH primarios de intestino descritos en esta revisión fueron escogidos de acuerdo a los criterios de Dawson⁶, ya que la ausencia de linfadenopatía periférica, ausencia de ganglios linfáticos mediastinales grandes, cuenta normal total y diferencial de leucocitos, predominio de la lesión localizada en el intestino con afección ganglionar solo en los sitios vecinos y sin afección de bazo e hígado, descarta de forma más confiable la posibilidad de que la neoplasia se haya originado en otro sitio, sin embargo hizo la búsqueda de este diagnóstico difícil, encontrando una prevalencia de 3% de todos los LNH atendidos en el Instituto, la cual no es muy diferente de la reportada en una serie en población China por Bo Li y colaboradores encontraron una prevalencia del 1.9% de todos los LNH, en otras series la frecuencia oscila entre 2 a 20%^{3,46}. La edad promedio observada fue de 47 ± 19.9 años además de una discreta tendencia del sexo femenino con el 55%, similar al reportado en el estudio en población China en el que la edad promedio fue de 44 años, sin embargo en contraste, en esta serie el 65% de los pacientes eran del sexo masculino⁴⁶.

La estirpe histológica fue muy variada siendo el LNH difuso de células grandes B la neoplasia más frecuente con el 55% y la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado y el linfoma folicular los más raros, lo cual difiere de la serie de Bo Li siendo el linfoma tipo MALT más frecuente con 50% de los casos y el LNH DCGB ocupó el segundo lugar con 42%, sin embargo en lo reportado en otras revisiones el LNH DCGB es el más frecuente oscilando entre 47 y 81%⁴⁸.

La endoscopia tiene un papel importante en el diagnóstico y seguimiento de los tumores del tracto gastrointestinal, sin embargo, el aspecto endoscópico llega a ser muy variable y en algunas ocasiones los cambios muy sutiles, Taal y colaboradores encontraron que 27 de 51 casos de LNH gástricos las lesiones fueron reportadas mediante endoscopia como benignas y en 38% del total las lesiones fueron diagnosticadas como LNH en el primer estudio histopatológico, los hallazgos más frecuentemente reportados en esta serie fue la

ulceración en 51%, masa polipoide en 25% e infiltración difusa en 18%. En el presente estudio se realizaron estudios endoscópicos en 70% de los pacientes, el diagnóstico de esta neoplasia fue realizado en 30% a través de algún estudio endoscópico en conjunto con el estudio histológico, lo cual se acerca mucho a lo reportado en la serie de LNH gástricos, sin embargo con la dificultad que implica el que las lesiones se encuentren en intestino, en 15% utilizando la enteroscopia, posicionando a la endoscopia como una herramienta cada vez más importante para el diagnóstico de esta neoplasia, además de sugerir que el uso cada vez más frecuente de nuevos métodos endoscópicos como enteroscopia y la video cápsula puedan llevar a cabo diagnósticos más oportunos ya que los hallazgos endoscópicos son inespecíficos⁴⁹.

La tomografía mostró en más de la mitad de los casos engrosamientos en la pared intestinal, siendo útil en la orientación de patología intestinal, sin embargo es necesario mencionar que el diagnóstico definitivo solo fue posible mediante el estudio histológico y en 30% la cirugía fue necesaria para tener una adecuada muestra para patología. El tratamiento con quimioterapia fue de utilidad en todos los pacientes, solo requirieron cirugía aquellos pacientes que presentaban duda diagnóstica o urgencia quirúrgica (obstrucción o perforación intestinal).

Aun cuando esta descrita la asociación con VIH⁴⁸, en la serie reportada en este trabajo solo se observó a 4 pacientes con este diagnóstico, representando el 20% de la población con linfoma intestinal, los cuales se encontraban en tratamiento con antirretrovirales y recibieron un diagnóstico y tratamiento oportuno por lo que probablemente aunque fue la enfermedad más frecuentemente asociada no se relacionó con mayor mortalidad, por otro lado los cuatro pacientes se encontraban con más de 100 linfocitos CD4 lo que explica en parte el que estos pacientes se encuentren en la posición óptima para recibir tratamiento.

El 85% de los pacientes se encontraban vivos al momento de la última revisión en el hospital con un promedio de seguimiento de 90 meses ya que algunos pacientes dejaron de asistir debido a que habían pasado varios años en vigilancia sin evidencia de

reactivación. Ninguna de las muertes de los pacientes fue debida a progresión de la enfermedad, lo que le confiere a esta neoplasia un muy buen pronóstico, debe de señalarse que esta serie corresponde a un hospital de tercer nivel donde se cuenta con médicos especialistas en todas las áreas e incluyendo hematólogos, hematopatólogos, endoscopistas y gastroenterólogos, lo que posiblemente haya contribuido a un diagnóstico oportuno de estas neoplasias, sin embargo la realidad puede ser diferente en el resto del país donde la mayoría de los hospitales carecen de alguno o de todos los especialistas necesarios para que el diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia donde el diagnóstico se retrasa o nunca se realiza. La muerte de un paciente fue debida a que se encontraba en fase avanzada de la enfermedad con invasión local a vías biliares y en otro a sepsis inducida por la quimioterapia.

La sobrevida global de los estados avanzados de linfoma de intestino delgado primario es de 25 a 30%⁴⁸, lo que al parecer contrasta con lo reportado en este trabajo, sin embargo probablemente se deba a los criterios utilizados para incluir a los pacientes en este estudio en donde se excluyó a pacientes que se encontraran con enfermedad avanzada.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio que reporta las características clínicas, endoscópicas y radiológicas en una población Mexicana de los Linfomas No Hodgkin (LNH) primarios de intestino de acuerdo a los criterios de Dawson, representando el 3% de los linfomas no Hodgkin reportados del total de pacientes con LNH en un Hospital de tercer nivel, similar a lo descrito en poblaciones de otros países.

La asociación con VIH fue en 25% de los linfomas intestinales. Los hallazgos clínicos, radiológicos y endoscópicos corresponden con lo descrito en otras series

La endoscopia representó en 30% de los pacientes el método diagnóstico, siendo en 10% la enteroscopia el método diagnóstico junto con la histología, lo que sugiere que los avances endoscópicos puedan ayudar el diagnóstico oportuno de nuevos linfomas.

Anexos y tablas

Características generales de la población

Característica	N=20
*Sexo	
Masculino	9 (45%)
Femenino	11 (55%)
**Edad en años	47 \pm 19.9
*Localización	
Duodeno	4 (20%)
Yeyuno	1 (5%)
Íleon	9 (45%)
Colon derecho	5 (25%)
Colon izquierdo	1 (5%)
*VIH	5 (25%)
*Enfermedad celiaca	2 (10%)
**DHL	237 \pm 182.7
**β 2 microglobulina	3.09 \pm 3.1
**Hb	12.4 \pm 2.2

**Se muestra número de pacientes y porcentajes, ** se muestra promedio y \pm derivación estándar. VIH virus de inmunodeficiencia humana, DHL deshidrogenasa láctica.*

Tabla 2

Diagnóstico Histológico	N=20
LNH Difuso de células grandes B	11 (55%)
Linfoma de células T	4 (20%)
Linfoma De Burkitt	1(5%)
Enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado(Linfoma mediterráneo)	1(5%)
LNH Folicular	1(5%)
LNH B de la zona marginal	1(5%)

Tabla 3

Hallazgos endoscópicos	
Tumoración ulcerada en mucosa de aspecto nodular	4 (20%)
Lesión polipoide	4 (20%)
ulceras aftoides	1 (5%)
normal	1(5%)
	5

3 pacientes fueron sometidos a enteroscopia, los cuales ya tenían colonoscopia y panendoscopia sin lesiones significativas, 8 pacientes a colonoscopia y panendoscopia y 5 panendoscopia únicamente.

Tabla 4

Enfermedades asociadas	N=20
Enfermedad celiaca	1(5%)
VIH	5(25%)
TB Intestinal	2(10%)
Amiloidosis	1(5%)

BIBLIOGRAFIA

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease-2 Volume Set E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features and Print E-Book*: A Saunders Title; 2010.
2. Lee J, Kim WS, Kim K, et al. Intestinal lymphoma: exploration of the prognostic factors and the optimal treatment. *Leukemia & lymphoma*. Feb 2004;45(2):339-344.
3. Paryani S, Hoppe RT, Burke JS, et al. Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 1983;1(11):682-688.
4. Jaffe ES. *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Vol 3: larc; 2001.
5. Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. Feb 2010;24(1):3-12.
6. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. Feb 14 2011;17(6):697-707.
7. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *The British journal of surgery*. Jul 1961;49:80-89.
8. Domizio P, Owen RA, Shepherd NA, Talbot IC, Norton AJ. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *The American journal of surgical pathology*. May 1993;17(5):429-442.
9. 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*. Oct 1997;113(4):1087-1090.
10. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. May 1994;5(5):397-400.
11. 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). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Dec 1999;10(12):1433-1440.
12. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *The New England journal of medicine*. Sep 30 1993;329(14):987-994.
13. Kuldau JG, Holman PR, Savides TJ. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Lymphoma Endoscopic Oncology. In: Faigel DO, Kochman ML, eds: Humana Press; 2006:139-149.
14. Ruskone-Fourmestraux A, Delmer A, Lavergne A, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology*. Jan 1997;112(1):7-16.
15. Hawkes EA, Wotherspoon A, Cunningham D. Diagnosis and management of rare gastrointestinal lymphomas. *Leukemia & lymphoma*. May 22 2012.

16. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. Apr 1 2005;105(7):2677-2684.
17. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. Nov 15 2004;104(10):3009-3020.
18. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Nov 1 2000;18(21):3707-3721.
19. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 1996;14(3):925-934.
20. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leukemia & Lymphoma*. Apr 2004;45(4):761-767.
21. Fine KD, Stone MJ. Alpha-heavy chain disease, Mediterranean lymphoma, and immunoproliferative small intestinal disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis, and differential diagnosis. *The American journal of gastroenterology*. May 1999;94(5):1139-1152.
22. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood*. Mar 15 2005;105(6):2274-2280.
23. Hermans MM, Klinkhamer P, Stronkhorst A, Creemers GJ. Malabsorption syndrome in a patient of Mediterranean origin; immunoproliferative small intestinal disease. *The Netherlands journal of medicine*. May 2001;58(5):208-213.
24. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *The New England journal of medicine*. Jan 15 2004;350(3):239-248.
25. Seligmann M, Danon F, Hurez D, Mihaesco E, Preud'homme JL. Alpha-chain disease: a new immunoglobulin abnormality. *Science*. Dec 20 1968;162(3860):1396-1397.
26. Salem P, el-Hashimi L, Anaissie E, et al. Primary small intestinal lymphoma in adults. A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle East. *Cancer*. May 1 1987;59(9):1670-1676.
27. Iwata M, Koyama M, Kato K. [A case of pure cerebello-thalamic syndrome (author's transl)]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. Jul 1979;19(7):452-456.
28. Akbulut H, Soykan I, Yakaryilmaz F, et al. Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease: a Turkish experience. *Cancer*. Jul 1 1997;80(1):8-14.
29. Salimi M, Spinelli JJ. Chemotherapy of Mediterranean abdominal lymphoma. Retrospective comparison of chemotherapy protocols in Iranian patients. *American journal of clinical oncology*. Feb 1996;19(1):18-22.
30. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. Apr 25 2009;373(9673):1480-1493.
31. van de Water JM, Cillessen SA, Visser OJ, Verbeek WH, Meijer CJ, Mulder CJ. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. Feb 2010;24(1):43-56.
32. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. Feb 1999;12(2):151-158.

33. Isaacson PG. Relation between cryptic intestinal lymphoma and refractory sprue. *Lancet*. Jul 15 2000;356(9225):178-179.
34. Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, et al. Gastrointestinal follicular lymphoma: review of the literature. *Journal of gastroenterology*. Apr 2010;45(4):370-388.
35. Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *The American journal of surgical pathology*. Feb 2002;26(2):216-224.
36. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Apr 10 2011;29(11):1445-1451.
37. Swerdlow S, Campo E, Harris NL. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*: France: IARC Press, 2008; 2008.
38. Bende RJ, Smit LA, Bossenbroek JG, et al. Primary follicular lymphoma of the small intestine: alpha4beta7 expression and immunoglobulin configuration suggest an origin from local antigen-experienced B cells. *The American journal of pathology*. Jan 2003;162(1):105-113.
39. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Aug 1998;16(8):2780-2795.
40. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. Jun 1 1997;89(11):3909-3918.
41. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. Sep 1 2004;104(5):1258-1265.
42. Tondini C, Giardini R, Bozzetti F, et al. Combined modality treatment for primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: the Milan Cancer Institute experience. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Dec 1993;4(10):831-837.
43. Waisberg J, Andre EA, Franco MI, Abucham-Neto JZ, Wickbold D, Goffi FS. Curative resection plus adjuvant chemotherapy for early stage primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective study with emphasis on prognostic factors and treatment outcome. *Arquivos de gastroenterologia*. Jan-Mar 2006;43(1):30-36.
44. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Mar 1 2006;64(3):928-934.
45. Zinzani PL, Magagnoli M, Pagliani G, et al. Primary intestinal lymphoma: clinical and therapeutic features of 32 patients. *Haematologica*. May-Jun 1997;82(3):305-308.
46. Li B, Shi YK, He XH, et al. Primary non-Hodgkin lymphomas in the small and large intestine: clinicopathological characteristics and management of 40 patients. *International journal of hematology*. May 2008;87(4):375-381.
47. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 15 2003;21(14):2740-2746.

48. Stanojevic GZ, Nestorovic MD, Brankovic BR, Stojanovic MP, Jovanovic MM, Radojkovic MD. Primary colorectal lymphoma: An overview. *World journal of gastrointestinal oncology*. Jan 15 2011;3(1):14-18.
49. Taal BG, Boot H, van Heerde P, de Jong D, Hart AA, Burgers JM. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut*. Oct 1996;39(4):556-561.