

Linfoma primario de intestino delgado

José Manuel Ramia, Eloy Sancho, Óscar Lozano, José María Santos y Fernando Garrido
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Santa Bárbara. Puertollano. Ciudad Real. España.

Resumen

Presentamos a 4 pacientes afectados de linfoma no hodgkiniano de intestino delgado. Tres eran varones. En 2 pacientes se inició con un cuadro de abdomen agudo por perforación de la tumoración, y los otros 2 presentaban dolor abdominal y efecto masa. La tumoración se situaba en la zona del íleon (un caso), yeyuno (2 casos) y yeyunoileal (un caso). A todos ellos se efectuó resección del segmento intestinal afectado. En 3 casos se trataba de linfomas B de células grandes y el restante, un linfoma T asociado a celiaquía. Los pacientes han recibido diversas combinaciones de quimioterapia. Únicamente ha fallecido el paciente afectado de linfoma T por progresión de la enfermedad. Se debaten los aspectos clínicos y la estrategia terapéutica de estos tumores.

Palabras clave: *Linfoma primario. Linfoma no hodgkiniano. Intestino delgado.*

PRIMARY SMALL BOWEL LYMPHOMA: REPORT OF FOUR CASES

We present four patients with non-Hodgkin's lymphoma of the small bowel. Three of the patients were men. Two patients presented with acute abdomen due to tumoral perforation and the remaining 2 presented with abdominal pain and other effects of the mass. The tumors were located in the ileum (1 patient), jejunum (2 patients) and jejunoileum (1 patient). All patients underwent resection of the affected segment. Three patients had large B-cell lymphomas and the remaining patient had a T-cell lymphoma associated with celiac disease. Different combinations of chemotherapy were administered. Only the patient with T-cell lymphoma died due to disease progression. Clinical aspects and the therapeutic strategy used in these tumors are discussed.

Key words: *Primary lymphoma. Non-Hodgkin's lymphoma. Small bowel.*

Introducción

Los tumores de intestino delgado (ID) son neoplasias muy infrecuentes¹. Los linfomas son la tercera neoplasia primaria del ID y constituyen entre el 15 y el 20% del total de tumores malignos de ID^{1,2}. Presentamos 4 casos de linfoma de ID, debatimos sus posibles presentaciones clínicas y sus opciones terapéuticas.

realizó tomografía computarizada (TC) abdominal y se observó la presencia de gas extraluminal. Se intervino con la sospecha de perforación de viscera hueca, se apreció un íleon distal engrosado y cubierto de fibrina, y se practicó una resección segmentaria de íleon. En la pieza se observó una lesión de 2 cm que ocupaba el 40% de la circunferencia intestinal de bordes irregulares y sobreelevados, con la región central ulcerada y perforada. El estudio histológico confirmó la existencia de un linfoma B de células grandes. A causa de la edad del paciente, no se efectuaron otros estudios de extensión ni se administró quimioterapia. Cuatro meses después de la intervención, el paciente sigue vivo.

Casos clínicos (tabla 1)

Caso 1

Varón de 87 años que acudió a urgencias por presentar dolor abdominal intenso de 24 h de evolución. A la exploración, presentaba dolor a la palpación en epigastrio e hipocondrios con defensa generalizada. Se

Caso 2

Varón de 58 años que acude por dolor abdominal cólico de un mes de evolución, sin alteración del hábito intestinal, sin náuseas ni vómitos, y pérdida de 4 kg de peso. A la exploración, se palpaba una tumoración bien delimitada, móvil, localizada en vacío e hipocondrio izquierdo de aproximadamente 15 cm. En la TC abdominal, se observaba, próximo al ángulo esplénico del colon, una formación de densidad mixta de 14 cm, que incluía una asa de ID. En la intervención, se halló un tumor que englobaba un asa de ID, el colon descendente y la raíz de mesenterio. Se practicó hemicolectomía izquierda y resección de 60 cm de yeyuno. El diagnóstico histológico fue de linfoma B de células grandes con amplia infiltración del meso y focal de la pared del intestino grueso. Se instauró quimioterapia (régimen PROMACE) y trasplante de progenitores hematopoyéticos. El paciente está vivo y libre de enfermedad a los 30 meses de la intervención.

Correspondencia: Dr. J.M. Ramia.
General Perón, 22 3C. 28020 Madrid. España.
Correo electrónico: jose_ramia@hotmail.com

Manuscrito recibido el 18-10-2005 y aceptado el 9-5-2006.

TABLA 1. Casos clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	87	58	44	51
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón
Clínica	Abdomen agudo por perforación	Dolor abdominal + masa abdominal + pérdida de peso	Diarrea + masa abdominal	Abdomen agudo por perforación
Analítica	Normal	Normal	Normal	Normal
TC inicial	Neumoperitoneo	Masa tumoral que afecta al ID y al colon	Masa centroabdominal en hipogastrio y región pélvica	No
Localización	Íleon distal	Yeyuno	Yeyuno-íleon	Yeyuno
Cirugía	Resección intestinal	Hemicolectomía izquierda + resección intestinal	Resección intestinal	Resección intestinal
Tipo cirugía	Urgente	Programada	Programada	Urgente
AP	Linfoma B de células grandes	Linfoma B de células grandes	Linfoma B de células grandes (tipo MALT)	Linfoma T asociado a celiaquía
Positividad IHQ	CD45, CD20, CD79A, CD99 (aberrante), vimentina y BCL-6 (focal)	CD45, CD20, CD79A	ND	CD30, CD2, CD3, CD7, CD54R
Afectación ganglionar	No	Sí	Sí	No
Infiltración mesenterio	No	Sí	Sí	No
Estudios de MO y cariotipo	No realizado	Normal	Normal	Normal
Morbilidad postoperatoria	No	No	No	No
QT	No	PROMACE + TASPE	CHOP. Tras recidiva: CVP + TASPE	PROMACE + TASPE
Situación clínica	Vivo	Vivo	Vivo	Fallecido
SV total	4 M	30 M	68 M	24 M
SV libre enfermedad	4 M	30 M	12 M	20 M

AP: antecedentes personales; ID: intestino delgado; IHQ: inmunohistoquímica; MO: médula ósea; QT: quimioterapia; SV: supervivencia; TASPE: trasplante de progenitores hematopoyéticos; TC: tomografía computarizada. CVP, CHOP y PROMACE son siglas de regímenes de QT.

Caso 3

Mujer de 44 años, de origen magrebí, que había presentado múltiples episodios prolongados de diarrea no filados. Acude por presentar diarrea y dolor abdominal cólico localizado en hipogastrio. A la exploración se apreció una gran masa que ocupaba hipogastrio y ambas fosas ilíacas. En la TC se observa una masa centroabdominal que incluía varias asas de ID. En la laparotomía, se observó una tumoración de ID que atrapaba varias asas y se extendía al mesenterio, con implantes múltiples en la serosa del ID y adenopatías mesentéricas. Se realizó resección de 70 cm de yeyuno e íleon. El estudio histológico fue de LNH de tipo B de células grandes (tipo MALT) de alto grado con infiltración mesentérica. Inició tratamiento con poliquimioterapia CHOP (6 ciclos). A los 12 meses acudió a urgencias por dolor abdominal cólico de 5 días de evolución cada vez más intenso. A la exploración abdominal, presentaba defensa y dolor generalizado, y se apreciaba una masa de consistencia pétreo, pero móvil, localizada en el hipogastrio. En la analítica destacaba una leucopenia (2.100 leucocitos con 48% neutrófilos), y el resto de los parámetros eran normales. En la radiografía de abdomen se apreciaba dilatación de asas de ID con valores hidroaéreos. Se interviene a la paciente y se halla una masa que engloba varias asas de ID a unos 20 cm de la válvula ileocecal y a 10 cm de la anastomosis previa, adenopatías mesentéricas y retroperitoneales periaórticas. Se practicó una nueva resección de 70 cm de ID. El estudio histológico confirmó la existencia de una tumoración ulcerada de 10 cm con infiltración mesentérica compatible con linfoma MALT. Se le administraron 6 ciclos de régimen CVP y trasplante de progenitores hematopoyéticos. A los 68 meses la paciente está viva y desde hace 3 años presenta una pequeña masa asintomática periaórtica de 3 cm que no ha aumentado de tamaño y que la paciente ha declinado que se le realizara una biopsia.

Caso 4

Varón de 51 años que acudió a urgencias por presentar dolor abdominal desde hacía 72 h, acompañado de náuseas y vómitos. A la exploración, presentaba una defensa abdominal generalizada con signos de irritación peritoneal. Se intervino al paciente y se observó un cuadro de peritonitis purulenta difusa por perforación de un tumor de 4 cm localizado en el yeyuno. Se realizó una resección de 20 cm de ID. La mucosa intestinal presentaba una zona ulcerada de bordes irregulares con perforación central. El informe del estudio histológico fue LNH tipo T de células de tamaño intermedio-grande con núcleos escotados y nucléolo prominente (CD 30+), que infiltraba la totalidad del espesor de la pared intestinal, con un índice proliferativo elevado (MIB1 = 40%) y escasa positividad para p53 (10%). El ID circundante presentaba signos de enteropatía celíaca (atrofia vellositaria de grado IV, infiltrado T masivo de lámina propia, presencia de abundantes células B posgerminales y CD138+). Se trató al paciente con quimioterapia (régimen PROMACE) y trasplante de progenitores hematopoyéticos. A los 24 meses de la intervención el paciente ha fallecido por progresión de la enfermedad.

Discusión

Los tumores de ID son muy infrecuentes, suponen menos del 2% de todas las neoplasias gastrointestinales, con una prevalencia en la población de sólo del 0,6%^{1,2}.

Este hecho llama la atención, ya que el ID representa más del 75% de la longitud del tubo digestivo². Los linfomas son la tercera neoplasia primaria del ID por orden de frecuencia, tras adenocarcinomas y tumores carcinoides, y constituyen entre el 15 y el 20% del total de tumores malignos de ID^{1,2}.

Los LNH primarios gastrointestinales representan el 10-20% del total de LNH, y son el lugar extraganglionar más frecuente de presentación del LNH²⁻⁴. La afectación secundaria por linfomas de otras localizaciones es más frecuente que los LNH primarios³. La mayoría de los LNH de ID son linfomas B de grado intermedio o alto, y la variante histológica más frecuente (55%) es el linfoma B difuso de células grandes²⁻⁵. La mayoría de los LNH de ID son estadios I y II¹⁻³. Se ha demostrado la asociación entre la enfermedad celíaca y el LNH de ID tipo T de alto grado, con un riesgo relativo de 3^{4,6}.

El linfoma primario de ID se define como un linfoma con síntomas primarios atribuibles a la afectación intestinal o la presencia de una masa en el ID, y debe cumplir los criterios de Dawson: que no haya adenopatías periféricas ni mediastínicas patológicas, el recuento leucocitario y la biopsia de médula ósea deben ser normales, la enfermedad está confinada al ID sin afectación hepatoesplénica, y si se identifican adenopatías durante la laparotomía, deben estar situadas en la zona locorregional^{2,3}. Nuestros casos cumplían los criterios enumerados.

Clásicamente se afirmaba que los LNH de ID afectaban mayoritariamente al sexo masculino. Tres de los pacientes presentados son varones (75%), pero en la amplia serie de Ha et al³ se aprecia una ratio 1:1. La localización más frecuente de aparición del LNH de ID es en el íleon terminal (40%), seguido del yeyuno¹. El 75% de estos tumores son mayores de 5 cm², pero los 2 casos que se iniciaron con perforación eran de menor tamaño.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal (80%)¹. Otros síntomas son: la alteración del hábito intestinal (15%), la existencia de una masa abdominal palpable (15%), melenas (15%), pérdida de peso, fatiga y fiebre¹⁻³. Debido al carácter inespecífico de los síntomas, el retraso diagnóstico es habitual². En un porcentaje elevado de pacientes asintomáticos o paucisintomáticos, el cuadro se inicia bruscamente mediante perforación, obstrucción o hemorragia^{2,7}. El 5-15% de los casos de LNH de ID²⁻⁴ se presenta como abdomen agudo por perforación intestinal, como sucedió en los nuestros. Los pacientes que presentamos no referían dolor abdominal previo ni otra sintomatología que hiciera sospechar en una neoplasia de ID, y la afección se inició con un abdomen agudo compatible con perforación de víscera hueca. Creemos que es importante reseñar que los 2 pacientes con tumor perforado presentaban lesiones pequeñas, localizadas y sin afectación regional; por el contrario, los otros 2 pacientes en los que la afección no se inició bruscamente, presentaban tumores grandes con afectación de varias asas de ID y ganglios locorregionales.

El diagnóstico se puede realizar mediante múltiples métodos de imagen (tránsito intestinal, ecografía abdominal, resonancia magnética, TC, gammagrafía, etc.), aunque la rentabilidad diagnóstica de todos ellos es baja, o por técnicas endoscópicas (cápsula endoscópica, ecoendoscopia, enteroscopia, etc.)^{2-5,7-9}. La cápsula endoscópi-

ca, además de ser un excelente método diagnóstico, permite el estudio de la totalidad del ID, con lo que podemos descartar una afectación multifocal del linfoma y también efectuar controles, durante el seguimiento, sobre los resultados que hemos obtenido con los tratamientos adyuvantes⁸. En los casos que se inician como abdomen agudo, el diagnóstico se lleva a cabo en la laparotomía, como ocurrió en 2 de nuestros pacientes.

La cirugía es el pilar central del tratamiento, y consiste en la resección quirúrgica del segmento de ID, acompañada posteriormente de radioterapia y/o quimioterapia^{1,2}. La terapéutica a aplicar difiere según los estadios. En los estadios IE, la resección del segmento de ID es suficiente⁷; en los estadios II, la cirugía debe complementarse con quimioterapia y/o radioterapia³. Las ventajas de la quimioterapia es que disminuye el riesgo de recidiva extraabdominal. Los regímenes empleados han sido múltiples, aunque para el linfoma B, el CHOP es el más empleado⁷. Los pacientes con biopsia obtenida sin haber efectuado laparotomía pueden tratarse inicialmente sin cirugía, pero el riesgo de perforación intestinal es elevado².

La supervivencia global a 5 años de los LNH de ID es cercana al 60%, pero oscila entre el 25% de los linfomas T al 75% de los linfomas B^{2,5}. Sólo el estadio clínico parece tener importancia pronóstica en los análisis multivariantes efectuados sobre supervivencia en el LNH de ID^{1,5}. Los parámetros siguientes parece que implican un pronóstico peor: el tamaño tumoral (mayor de 10 cm), un alto grado histológico, el estadio tumoral superior a IIE, la histología inmunoblástica, la aneuploidía, los linfomas T, la edad, la presentación como abdomen agudo (especialmente la perforación) y la multifocalidad^{2,3,5,9}. El único paciente de nuestro estudio con linfoma T asociado a celiaquía ha fallecido por progresión de la enfermedad.

Como conclusión final, debemos recordar que la baja prevalencia de los linfomas de ID dificulta la existencia de ensayos aleatorizados que permitan obtener una correcta evidencia científica⁴.

Bibliografía

1. Talamonti M, Goetz L, Rao S, Joehl R. Primary cancers of the small bowel. *Arch Surg*. 2002;137:564-71.
2. Gill SS, Heumann DM, Mihos AA. Small intestinal neoplasms. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:267-82.
3. Ha CS, Cho MJ, Allen PK, Fuller LM, Cabanillas F, Cox JD. Primary non hodgkin lymphoma of the small bowel. *Radiology*. 1999;211:183-7.
4. Crump M, Gospodarowicz M, Shephard FA. Lymphomas of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol*. 1999;26:324-7.
5. Sanchez F, Garcia JA, Alonso JD, Acosta J, Carrasco L, Pinero A, et al. Prognostic factors in primary gastrointestinal non Hodgkin's lymphoma: a multivariate analysis of 76 cases. *Eur J Surg*. 1998;164:385-92.
6. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology*. 2005;128:s79-s86.
7. Sanli Y, Adalet I, Turkmen C, Kapran Y, Berberoglu K, Cantez S. Primary lymphoma of the small bowel detected with red blood cell scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2005;30:490-1.
8. Caunedo A, Rodríguez M, García JM, Gómez J, Guerrero J, Herreras JM, et al. Utilidad de la cápsula endoscópica en pacientes con sospecha de patología de intestino delgado. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:10-21.
9. Rawis RA, Vega KJ, Trotman BW. Small bowel lymphoma. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6:27-34.