



SANGRADO DIGESTIVO ALTO SECUNDARIO LINFOMA MALT GÁSTRICO ASOCIADO COLANGIOCARCINOMA. CASO CLÍNICO.

Dra. Milagros Salazar González ^{1*}

Dra. Olga Lilia Quintana Tamayo.²

Dr. Jesús Díaz Fondén³

¹Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba. Email: milasantiago1969@gmail.com. Teléf. Móvil: 53687836, Casa: 22683938

²Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba. Email: olgalilia.quintana@nauta.cu. Teléf. Móvil: 55524545, Casa: 22622021

³Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico Saturnino Lora Torres, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba. Email: milasantiago1969@gmail.com. Móvil: 58557222

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: milasantiago1969@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de presentación del linfoma no Hodgkin extraganglionar. Representa el 1 al 4 % de todas las neoplasias gastrointestinales malignas y la forma más frecuente es el tumor de tejido linfoide asociado a la mucosa MALT gástrica, su etiología fundamental es el *Helicobacter pylori*.

Caso clínico: Se describe el caso de un paciente masculino que acudió a realizarse gastroscopia por un cuadro de sangrado digestivo alto. La biopsia gástrica arrojó el diagnóstico de linfoma Malt. Se indicó estudios radiológicos y ultrasonográficos observándose imágenes metastásicas hepáticas y adenopatías peripancreáticas y periaórticas de diferentes tamaño. Se realizó laparoscopia visualizando un hígado metastásico y biopsia hepática compatible con colangiocarcinoma. Se indicó tratamiento erradicador para el *Helicobacter pylori*.



Conclusión: Se concluye como un Linfoma Gástrico Malt en etapa IV con mal pronóstico.

Palabras claves: Linfoma gástrico Malt, metástasis hepática, adenopatías, colangiocarcinoma, Helicobacter pylori.

INTRODUCCIÓN

El linfoma MALT gástrico es una neoplasia infrecuente, con una incidencia anual que oscila entre 0,4 y 0,9 por 100.000 individuos. La infección por Helicobacter pylori está etiopatogénicamente relacionada con el linfoma MALT gástrico.¹

Los linfomas gástricos primarios constituyen más de 10% de los linfomas y más de 5% de las neoplasias gástricas. El estómago es el sitio extraganglionar más común de los linfomas, lo que constituye aproximadamente 20% de todos los linfomas extraganglionares.¹

Los más frecuentes en el estómago son los tejido linfoide asociado a mucosas, que actualmente son denominados linfomas de células B de la zona marginal extranodal y los linfomas de células B grandes difusas.²

El linfoma tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) se presenta más frecuentemente en el tracto gastrointestinal, pero se han descrito en varios sitios extraganglionares, incluyendo los anejos de los ojos, glándulas salivares, tiroides, pulmones, timo y mamas.³

Sin embargo, muchas de las localizaciones en que asientan los linfomas MALT carecen habitualmente de tejido linfoide. Así, por ejemplo, en la mucosa gástrica tiene lugar una interesante paradoja, pues en condiciones normales no se evidencia tejido linfoide organizado sino únicamente escasos linfocitos, aunque, como se ha mencionado, es la localización más frecuente de los linfomas extraganglionares. La clave se encuentra en la aparición del MALT en respuesta a la colonización por Helicobacter pylori. Se presenta el caso de un paciente masculino que acude a realizarse endoscopia digestiva alta con cuadro de melena diagnosticando por biopsia gástrica un linfoma Malt diseminado por contigüidad a parénquima hepático y vías biliares intrahepáticas (colangiocarcinoma).

CASO CLÍNICO



Paciente de 60 años de edad con antecedentes de Diabetes Mellitus Tipo II e Hipertensión Arterial, que es remitido al servicio de gastroenterología del hospital General Santiago Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, provincia Santiago de Cuba por cuadro de sangrado digestivo alto (melena), al interrogatorio refirió síntomas dispépticos muy variados, consistentes en dolor abdominal de preferencia en hipocondrio derecho y epigastrio, inapetencia, flatulencia, diarreas recurrente de un año de evolución.

Examen Físico

Mucosas: hipocoloreadas y húmedas.

Abdomen: blando, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda en epigastrio e hipocondrio derecho, hepatomegalia de superficie irregular, ligeramente dolorosa a la palpación, no otras tumoraciones, ni visceromegalia.

Complementarios:

Hallazgos de laboratorio: HB 80g/l, Hematocrito: 0,40v/l, Eritrosedimentación: 84mm/h, Proteínas Totales: 74,3g/l, Albúmina: 41%, Globulinas: 307%, resto perfil hepático y renal: Normales

Medulograma: Anemia por déficit de hierro. No infiltración medular.

Hallazgos radiológicos y ultrasonograficos: Rayos x contrastado Estómago y Duodeno: Engrosamiento hacia región antropilórica.

Ultrasonografía Diagnóstica Abdominal: Múltiples imágenes nodulares a forma de ojo de buey, en todo el parénquima hepático, de aspecto metastásicas, con tamaño promedio de 25 a 30mm. Páncreas de tamaño normal con disminución de su ecogenicidad de difícil visualización por la existencia de múltiples adenopatías en epigastrio.

Tomografía Axial Computarizada de Abdomen: Moderada hepatomegalia, múltiples imágenes nodulares hiperdensas a nivel del parénquima hepático de diferentes tamaños, de aspecto metastásicas. Adenopatías peripancreáticas y periaórticas de diferentes tamaño. A nivel de región ante pilórica del estómago irregularidad de la mucosa y no opacificación homogénea del medio de contraste



Hallazgos endoscópicos: Gastroduodenoscopia con biopsia: Se visualizan pliegues engrosados de forma severa, con tendencia a la formación de lesiones elevadas, que no se modifican a la insuflación de aire en antro, cuerpo y cardias. Fig. 1



Fig 1. Linfoma Malt hipertrófico visión endoscópica

Biopsia gástrica: Gastritis crónica severa con metaplasia intestinal y abundantes *Helicobacter pylori*. Infiltrado linfocitario intestinal moderado por linfocitos maduros con áreas focal de hiperplasia linfoide. Pudiera estar en relación con Linfoma Malt, modificado por la inflamación del *Helicobacter*, sugerimos marcadores tumorales.

Laparoscopia con biopsia hepática: Hígado: ambos lóbulos discretamente aumentados de tamaño, color rojo pardo claro, superficie no totalmente lisa, formaciones nodulares de color rojo de diferentes tamaño que oscilan entre milímetros y otras de 2 a 3 cm, cara inferior tendencia a depresión en su centro . Se concluye Hígado metastásico

Biopsia Hepática # 1937: Compatible con un Colangiocarcinoma

Se indicó tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* con: Ranitidina 150 mg: 1 tableta cada 12 horas por 12 semanas; Claritromicina 500 mg: 1 tableta cada 12 horas por 14 días; Metronidazol 250 mg: 1 tableta cada 8 horas por 14 días. Como presentaba una anemia por déficit de hierro se le prescribió: Fumarato ferroso 200 mg: 1 tableta cada 8 horas por vía oral

DISCUSIÓN

Se puede definir como Linfoma MALT o Maltoma a la proliferación neoplásica monoclonal de linfocitos B que infiltran las glándulas gástricas, con típicas lesiones linfoepiteliales. ⁴



Generalmente se presentan entre 50 y 60 años de edad como ocurrió en nuestro paciente; predominando ligeramente en el sexo masculino.

Clínicamente son asintomáticos en la mayoría de los casos y cuando producen síntomas estos son generalmente inespecíficos, predominando el malestar abdominal, dispepsia, retención gástrica debido a obstrucción o empeoramiento de la motilidad gástrica, anorexia, pérdida de peso y anemia debido a pérdida de sangre proveniente de ulceración. De ahí la dificultad y el reto que supone su diagnóstico en una fase suficientemente precoz, en la que todavía no se haya producido la progresión hasta un linfoma de alto grado o su diseminación. En el paciente, el síntoma de presentación fue las deposiciones melénicas. Gisbert y colaboradores en su estudio de casos⁵ mostraron que esta forma puede aparecer en el 11% de los pacientes.

La exploración física no suele revelar alteraciones. No obstante, cuando se trata de un linfoma de alto grado las manifestaciones clínicas pueden ser más evidentes. Así, en estadios más avanzados se puede identificar hepatomegalia y/o otros signos asociados a la anemia secundaria a sangrado digestivo como la palidez cutánea mucosa,⁵ presente en este caso.

La imagen endoscópica es inespecífica, pudiendo manifestarse como úlceras de aspecto neoplásico, masas polipoides asociadas o no a úlcera, erosiones múltiples, pequeños nódulos, aumento de los pliegues gástricos o eritema difuso. Por ello, es necesario un alto índice de sospecha para su diagnóstico.⁶

Las características endoscópicas del linfoma MALT observadas en el paciente fueron pliegues engrosados de forma severa; tipo hipertrófico. La literatura revisada reseña que cuando los pliegues están agrandados, esto se debe al modelo de crecimiento infiltrativo subepitelial de los linfomas.⁶ Las lesiones endoscópicas se localizaron en el antro gástrico y es de destacar que se observó una afectación difusa de la cavidad gástrica, lo que coincide con lo que se describe. El diagnóstico se establece mediante el examen histológico de las biopsias obtenidas durante la endoscopia digestiva superior.

Arroyo Herrera⁷ en su artículo relata que la mayoría se detecta en paciente en los cuales la gastroscopia muestra inflamación no específica, úlceras, erupciones ya presentadas en anteriores ocasiones, y el mayor problema es el diferenciarlo de gastritis asociada a *Helicobacter pylori*.



La infección por *Helicobacter pylori* es el principal factor de riesgo para el desarrollo del linfoma MALT gástrico de bajo grado, ha sido clasificado como un carcinógeno clase I por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁷

El estómago normal carece de tejido linfoide organizado, siendo la infección crónica por la bacteria *Helicobacter pylori* la responsable de la aparición de tejido MALT en la mucosa gástrica.⁸

En un estudio realizado en México⁹ la presencia de *Helicobacter pylori* fue estudiada por observación directa de las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina, así como, Giemsa; encontrándose predominantemente en linfomas tipo MALT en 13 casos (81,2%).

El proceso comienza con una colonización e inflamación aguda de la mucosa gástrica por el *Helicobacter pylori* con destrucción de foveolas gástricas. El *Helicobacter pylori* se aloja en ellas creando una nube de amonio gracias a que posee una enzima, la ureasa, para defenderse del medio ácido. Allí actúa extracelularmente sobre las vacuolas de mucina, provocando en muchos casos una erosión de la mucosa.⁹

La inflamación aguda evoluciona a una inflamación crónica, con aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Inicialmente puede existir una gastritis antral difusa y los linfocitos emigran al territorio gástrico, hasta los capilares de la lámina propia. En el curso de la gastritis crónica pueden aparecer folículos linfoides y agregados linfáticos en la base de la mucosa gástrica, lo que constituye el llamado tejido MALT. ⁹ Este es el substrato anatómico necesario para que se desarrolle un linfoma MALT.

En el Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba, el examen histológico de tejido gástrico mediante biopsia endoscópica es el más utilizado para confirmar la existencia de la bacteria.

Las muestras estándar de biopsia endoscópica pueden no ser adecuadas para confirmar el diagnóstico o los hallazgos histológicos ser equívocos, especialmente cuando la extensión es principalmente submucosa. Puede ser necesario realizar biopsias más profundas o tomar muestras de biopsia por lazo de una masa polipoide o de un pliegue felpudo prominente, para garantizar el diagnóstico.

Una vez que el diagnóstico se ha confirmado histológicamente, el resto de las pruebas van dirigidas a establecer la extensión de la enfermedad.



El medulograma en este paciente fue negativo a infiltración neoplásica. Se conoce que el 10 al 15% de los linfomas tipo MALT, tienen riesgo de transformarse en linfoma de alto grado y de afectar a la médula ósea.⁸

La Tomografía Computarizada del Abdomen y el Ultrasonido Abdominal son útiles para identificar la infiltración de ganglios linfáticos regionales, la extensión del tumor a estructuras contiguas o metástasis a distancia. En este caso en particular fue necesario realizar laparoscopia con biopsia hepática por la existencia de imágenes metastásicas hepáticas previas a diagnóstico definitivo del paciente que arroja un colangiocarcinoma lo que evidencia la diseminación por contigüidad del tumor a vías biliares intrahepáticas.

Además del grado histológico es muy importante la clasificación de los linfomas MALT según su estadio tumoral. Clasificación de Lugano y/o Ann- Arbor modificado o la más moderna de Paris¹⁰ que puede predecir la respuesta a la erradicación de *Helicobacter pylori*.

En la estadificación del tumor generalmente en el estadio I la enfermedad está limitada al estómago, y el estadio II implica la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma. En el estadio III, hay ganglios infiltrados en ambos lados del diafragma. El estadio IV define una enfermedad diseminada.^{10, 11}

En el caso descrito se llega a un diagnóstico definitivo: Linfoma Malt gástrico tipo hipertrófico (incidencia 23,5%) que se ha propagado a ganglios linfáticos intraabdominales con metástasis a distancia por contigüidad, a parénquima y vías biliares hepáticas (Etapa IV).

En la actualidad se dispone de varias posibilidades terapéuticas para los linfomas MALT gástricos, que incluyen: tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*, quirúrgico y oncológico con quimioterapia y/o radioterapia.⁸

En los pacientes en Etapa IV como el descrito; el tratamiento es la erradicación de *Helicobacter pylori*, sea este positivo o incluso en los casos en que este no se detecte se debe administrar tratamiento erradicador inicialmente. Sólo se iniciara tratamiento adyuvante quimioterápico en caso de clínica presente (sangrado, progresión, afectación función de órganos, etc.) y ante la falta de consenso y de estudios; con agentes únicos como rituximab o Inmunoquimioterápico (clorambucil, bendamustina). En el caso de pacientes asintomáticos el seguimiento se debe hacer con gastroscopia



cada 6 meses los dos primeros años y después cada 1-2 años. La cirugía sólo está indicada en casos de las infrecuentes complicaciones (obstrucción al tránsito, perforación o hemorragia severa).¹²⁻¹⁵

La radioterapia con intención curativa se reserva para los pacientes con enfermedad localizada en la pared gástrica que no responden a la erradicación de *Helicobacter pylori*. Estos pacientes representan el 20-30% de todos los pacientes erradicados.¹²⁻¹⁵

Concluimos que los pacientes con linfoma MALT que presentan una respuesta terapéutica completa tras la erradicación de *Helicobacter pylori* tienen un pronóstico excelente, con supervivencias globales y libres de enfermedad a los 10 años del 90 y 86%, respectivamente.⁵ No siendo así en el caso descrito etapa IV con mal pronóstico. En estos casos la sobrevida a los 5 años alcanza solo el 30%.⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pérez JM, Aguilar C, Álvarez JL, Augusto M, Báez PA, Bates RA, et al. Generalidades sobre linfomas. Rev Hematol Mex. 2018[citado 11/6/2021]; 19(4): 174-188
2. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 19ª ed. México: McGraw-Hill; 2016.
3. Alvarado Ferllini M, Soto Taborda T, Herrera Rodríguez A A. Linfoma MALT: un diagnóstico diferencial de edema periorbitario: reporte de un caso .Rev Médica Sinergia Costa Rica. 2020[citado 11/6/2021]; 5 (5). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/414/847>
4. Li H, Collins R. Linfomas digestivos. En: Sleissenger F, Feldman M, Lawrence S, Lawrence F, Brandt S, eds. Enfermedades digestivas y hepáticas 10.a ed. Madrid: Elsevier; 2018. p. 471-86.
5. Gisbert J P, Aguado B, Luna M, Nistal S, Asenjo LM, Reina T, Acevedo A, Arranz R. Linfoma MALT gástrico: características clínicas y prevalencia de la infección por *H. pylori* en una serie de 37 casos. Rev esp. enferm.dig. Madrid sep. 2006. [citado 11/6/2021]; 98 (9). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082006000900003&script=sci_arttext&tlng=es
6. Chávez Vega R. Tumores benignos y malignos del estomago. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN. Gastroenterología y Hepatología clínica. t 3. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. p. 938 -964.



7. Arroyo Herrera K. Linfoma asociado a mucosas. Rev Médica Sinergia Costa Rica. Septiembre 2018[citado 11/6/2021]; 3 (9). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2018/rms189b.pdf>
8. Gimeno García AZ, Nicolás D, Quintero E. Linfoma gástrico e Intestinal. En: Castells A, Balaguer F. Cáncer digestivo: patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención. Barcelona: Elsevier España; 2015. vol I(10) : p. 141- 155 .Disponible en <http://www.booksmedicos.org>
9. Teco Cortes JA, Grube Pagola P, Alderete Vázquez G. Linfoma gástrico primario. serie de 28 casos: ¿es el linfoma malt el único que se presenta? Acta gastroenterología Latinoamericana. México [citado 11/6/2021]; 2017. Vol. 47 (4). Disponible en: <https://actagastro.org/linfoma-gastrico-primario-serie-de-28-casos-es-el-linfoma-malt-el-unico-que-se-presenta/>
10. Albarrán Severo B et al. Guía de Linfomas. Asociación Castellano-Leonesa de hematología y Hemoterapia. IMEDISA Artes Gráficas .España [citado 11/6/2021]; 2020: p.50-57. Disponible en: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ygpOIS6HYwJ:https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/varios/guias-recomendaciones/doc/V2-Guia-linfomas-CyL-2020.pdf+%&cd=15&hl=es&ct=clnk&gl=cu>
11. L. M. Asenjo, J. P. Gisbert. Elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico. Rev Gastroenterología. España [citado 11/6/2021]; 2018: (11) p 1-5. Disponible en: https://www.siicsalud.com/pdf/ao_gastro_11_20218.pdf
12. Carrasco L C, Hernández T A. Patología de los linfomas gástricos. Cuadernos de Cirugía. Argentina 2018 [citado 11/6/2021]; 16(1) p. 87-91. Disponible en <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2210>
13. Mauricio Sarmiento M. Síndromes linfoproliferativos gastrointestinales. Rev Gastroenterol. Latinoam.Chile. 2018[citado 11/6/2021]; Vol 29, Supl Nº 1: S 21-S 23. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2018s1000.03.pdf>
14. Rodríguez Rodríguez H, Cruz Hernández Z, Pérez González T. Linfoma MALT gastrointestinal sincrónico. Arch. cuba. gastroenterol. [Internet]. 2020 [citado 28 Jun 2021]; 1(2). Disponible en: <http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/17>



15. Cenicerós Cabrales AP, Sánchez Fernández P. Linfoma difuso de células grandes B gástrico perforado: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterología México. 2019 [citado 11/6/2021]; 84 (3) : 412-414 (Julio – Septiembre 2019). Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-linfoma-difuso-celulas-grandes-b-articulo-S0375090618301629>