

Artículo original

# ***Linfomas Gastrointestinales de Inmunofenotipo B asociados a Enfermedad celíaca, Helicobacter pylori y Virus de Epstein Barr. Aspectos clínicopatológicos y análisis inmunomolecular***

## **B-Immunophenotype Gastrointestinal Lymphomas associated to Celiac Disease, Helicobacter pylori and Epstein Barr Virus. Clinical Pathology and Immunocellular Analysis**

### **Dra. Ana Mariño**

Profesora Agregada de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dra. Sylvia Melesi**

Profesora Adjunta de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dr. Gastón Bonanata**

Residente de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dra. Julia Bernachin**

Asistente de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dr. Manuel Méndez**

Profesora Adjunta de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dra. Cecilia Cajarville**

Residente de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dra. Claudia Bacigalupo**

Residente de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dra. Andrea Astapenco**

Asistente de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **RESUMEN: Arch Med Interna 2011 - XXXIII (1): 01-05**

Los linfomas extranodales se encuentran fundamentalmente localizados a nivel del tracto gastrointestinal, pulmones, esqueleto y piel. Los linfomas gastrointestinales son tumores relativamente poco frecuentes y representan entre 1 y 4% de todas las neoplasias gastrointestinales malignas. El estómago es el sitio más frecuente de presentación. Los linfomas no Hodgkin son el tipo más frecuente observado a nivel extranodal, la forma más frecuente es el Linfoma de tipo MALT y el inmunofenotipo que se asocia es el B en más de 80% de los casos. Sin embargo los Linfomas extranodales del tracto gastrointestinal asociados a Enfermedad celíaca en más de 90% de los casos corresponden a un inmunofenotipo T. Se analizan 8 casos de Linfomas extranodales digestivos de inmunofenotipo B asociados a Enfermedad celíaca en una revisión de 10 años, realizándose el análisis clínico, endoscópico e inmunomolecular. De los 8 casos, 6 correspondieron a mujeres y 2 a hombres. Se demostró la presencia del virus de Epstein Barr en 4 casos.

**Palabras clave:** Linfomas extranodales, Enfermedad celíaca, Linfomas no Hodgkin B

### **SUMMARY: Arch Med Interna 2011 - XXXIII (1): 01-05**

Extranodal lymphomas are mainly localized at the Gastrointestinal Tract, Lung, Skeleton and Skin. Gastrointestinal lymphomas are not frequently found and represent 1 to 4 percent of all gastrointestinal malignant neoplasms. The stomach is the most frequently involved site of the extranodal Non Hodgkin lymphomas and MALT type are the most frequently observed, 80% B immunophenotype. Nevertheless, more than 90% of gastrointestinal lymphoma associated to celiac disease are T immunophenotype. We analyzed 8 cases of B immunophenotype gastrointestinal extranodal lymphoma associated to celiac disease occurring during the last 10 years, taking into account clinical, endoscopic and immunomolecular aspects. Of all 8 cases, 6 of them were women and 2 were men. It was demonstrated Epstein Barr Virus in 4 cases.

**Keywords:** Extranodal lymphomas, Celiac disease, Non Hodgkin B lymphomas.

**Dr. Federico DeSimone**

Asistente de Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dr. Asadur Tchekmedyan**

Profesor Adjunto de Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dra. Ana Pose**

Asistente de Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dra. Martha Nese**

Profesora de Hematología, Clínica de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dra. Lilián Díaz**

Profesora de Hematología, Clínica de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dra. Gisele Acosta**

Profesora de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**INTRODUCCIÓN**

Los Linfomas no Hodgkin primarios del tracto Gastrointestinal se definen por una afectación exclusiva del tubo digestivo o bien son los órganos más afectados y siempre que no se detecten adenopatías periféricas en el examen físico ni ensanchamiento mediastinal en la radiografía simple de tórax<sup>(1)</sup>. También se señala que las biopsias hepáticas y de médula ósea no deben estar infiltradas por el tumor<sup>(2)</sup>. La topografía más frecuente es el estómago, seguido del intestino delgado, con especial predilección por la zona ileal<sup>(3,4)</sup>. El linfoma de intestino grueso es muy raro, con una manifiesta predilección por el ciego, en donde se localiza el 70% de los casos. El linfoma de recto es excepcional, habiéndose observado como otra complicación peculiar de pacientes homosexuales con SIDA. Esta relación de frecuencias se invierte en el Oriente Medio y en algunos países del área mediterránea, en los que es más frecuente el linfoma de intestino delgado que el gástrico. La sintomatología clínica de estos linfomas es inespecífica y simula del carcinoma gástrico, excepto por su lenta evolución. Se presenta síndrome disabsortivo en 12% de los casos, con enteropatía manifiesta dada por episodios de dolor abdominal y diarrea en los de topografía fundamentalmente intestinal. Los hallazgos endoscópicos pueden revelar un engrosamiento de la pared gástrica o intestinal, aumento del espesor de los pliegues gástricos, lesiones ulceradas múltiples o combinaciones de varias de estas lesiones.

El diagnóstico de estos tumores es mediante el estudio biopsico que debe ser realizado profundamente dado que se trata de lesiones submucosas y habitualmente se requieren

múltiples biopsias para certificar el diagnóstico. Los linfomas digestivos son lesiones multicéntricas por lo cual el examen endoscópico debe ser minucioso. Lo ideal es muestrear estas lesiones con 10 tomas biópsicas.

Histológicamente la forma más frecuente de Linfoma en los países occidentales es el tumor linfoide asociado a las mucosas, conocido con la sigla MALT. Estas lesiones se caracterizan por tener un inmunofenotipo B. Es rara la asociación de estas neoplasias B con Enfermedad celíaca lo cual hace interesante la comunicación que se presenta.

**OBJETIVO**

Analizar la presentación clínica, endoscópica e inmunomorfológica, así como la distribución por sexo y edad de una serie de estos tumores. Determinar la vinculación con la Enfermedad celíaca, la infección por el Helicobacter pylori y el virus de Epstein Barr.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se efectuó la revisión de las láminas correspondientes a los 8 casos pesquisados del archivo diagnóstico de la Cátedra de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas en los 10 últimos años. De los 8 casos analizados todos se asociaron a Enfermedad celíaca, seis de los casos que se discuten se topografiaron en el intestino delgado, en la primera porción del duodeno. Los dos restantes tenían un compromiso gástrico. Seis de los casos analizados se presentaron en mujeres y dos en hombres. Las edades oscilaron entre 27 y 65 años. Para la clasificación morfológica e inmunofenotípica se utilizó la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud correlacionada con la Clasificación de P. Issacson para los Linfomas extranodales<sup>(1-5)</sup>. Los síntomas clínicos más frecuentes fueron repercusión general, que se presentó en todos los casos, dolor abdominal, diarrea y síndrome febril en dos de los casos reportados. En todos los casos la endoscopía reveló mucosa duodenal con atrofia discreta y disminución de los pliegues mucosos. En el duodeno las lesiones se presentaron como erosivas, con engrosamiento mucoso y ulceraciones múltiples. A nivel gástrico las lesiones endoscópicas se presentaron con pliegues engrosados de aspecto cerebriforme. Las biopsias fueron múltiples en todos los casos y debieron ser repetidas en dos de ellos pues las primeras muestras evidenciaron solamente alteraciones inflamatorias.

Los dos casos estudiados de Linfoma Gástrico presentaron asociación con el Helicobacter pylori y Virus de Epstein Barr positivo. Morfológicamente las lesiones correspondieron a Linfomas de tipo MALT de bajo grado. Los casos de Linfomas duodenales correspondieron dos de ellos a Linfomas foliculares y cuatro a Linfomas de tipo MALT de bajo grado, en dos de los casos se demostró positividad para el virus de Epstein Barr, las biopsias gástricas de estos pacientes demostraron infección por Helicobacter pylori.

Los casos de Linfoma MALT presentaban una morfología similar tanto a nivel gástrico como a nivel del duodeno caracterizándose por una erosión del epitelio de revestimiento, muchas veces permeado por linfomononucleares, infiltrado de macrófagos, plasmocitos y algunos PMN de tipo eosinófilo. A nivel de las vellosidades duodenales todo el eje vellositario se encontraba infiltrado por la población linfoide que se caracterizaba por presentar células de pequeña talla, ovoides, de núcleos regulares, algunas clivadas de tipo "centrocipto like", plasmocitos y células de tipo monocitoide. Los casos de Linfomas foliculares presentaron un patrón de tipo mixto folicular y difuso constituido por células de pequeña y media-

**Tabla I. Distribución etaria por sexo y según positividad para H. Pylori y EVB.**

Edad (años)	Nº de casos (hombres)	Nº de casos (mujeres)	Total	Casos H. pylori +	Casos EVB +	Total	
						EVB+	HP+
21-27	0	1	1	1	1	1	1
28-34	1	1	1	1	1	1	1
35-41	0	0	0	0	0	0	0
42-48	0	1	1	0	2	2	0
49-55	0	4	4	0	0	0	0
56-62	1	0	1	0	0	0	0
Total	2	6	8	2	4	4	2

na talla con aspecto linfocitoide, centrocitos y centroblastos dispersos así como algunas células de tipo inmunoblastico.

#### **Clasificación de los Linfomas Gastrointestinales, Peter Isaacson**

##### **LINFOMAS B**

1. Linfomas MALT
  - Bajo grado
  - Alto grado con o sin componente de bajo grado
  - IPSID
  - Bajo/alto grado
2. Linfomas del manto (poliposis linfomatosa)
3. Linfoma Burkitt o Burkitt like
4. Otros linfomas de alto o bajo grado que semejan a los nodales.

##### **LINFOMAS T**

1. Linfoma intestinal asociado a enteropatía
2. Linfoma anaplásico de células grandes
3. Linfoma angiocéntrico
4. Linfoma T periférico no específico
5. Linfoma histiocítico verdadero
6. Linfoma de células reticulares
7. Linfoma de células foliculares dendríticas.

##### **Microscopía óptica**

El estudio morfológico se efectuó a partir de bloques de parafina seccionados cada 2 micras con montaje del material en silano para estudio inmunohistoquímico para tipificar las lesiones. Se realizó en todos los casos histoquímica convencional para hematoxilina y eosina, Giemsa, Pas, Wilder.

##### **Inmunohistoquímica**

Todos los casos se tipificaron para descartar el origen T o B de la célula de origen con ACL, CD20, CD3, CD5, CD43, CD10, Bcl-2, Bcl-6, Ki-67, MUM-1, P53, EBV.

## **RESULTADOS**

De los 8 casos de Linfomas, 6 ocurrieron en hombres (75%, rango etario de 33 a 69 años) y 2 en mujeres (25%, rango etario de 22 a 58 años) (Tabla I). Todos los casos se diagnosticaron en material de biopsias múltiples y profundas realizadas endoscópicamente.

De los 8 casos estudiados, 6 se topografiaron en el duodeno y 2 en el estómago. Todos los casos presentaron infección por Helicobacter pylori en las biopsias gástricas. Se detectó la presencia del Virus de Epstein Barr en los dos úni-

cos casos de topografía gástrica y en dos de los casos de duodeno (Tabla I). Los tumores gástricos se presentaron con el aspecto endoscópico de pliegues hiperplásicos cerebriformes, mientras que las lesiones duodenales fueron úlceras, engrosamiento de la pared y erosiones superficiales múltiples. Histológicamente todos los tumores asociaban en las biopsias de duodeno grados de atrofia variable con marcada regeneración con los caracteres de una Enfermedad celíaca asociada. En ninguno de los casos se conocía el diagnóstico de enfermedad celíaca previa. El inmunofenotipo reveló en todos los casos que se trataba de Linfomas de origen B positivos para los marcadores B (Tabla II, Figura 1).

**Tabla II. Tipo histológico y topografía.**

Tipo histológico Inmunofenotipo	Topografía	
	Duodeno	Estómago
Linfoma tipo MALT-B	4	2
Linfoma folicular-B	2	
Total	6	2

## **DISCUSIÓN Y COMENTARIOS**

La anatomía patológica de estos linfomas ha sufrido en esta última década una revisión conceptual profunda. Mientras que hace unos años se consideraba el origen "histiocitario" de estos linfomas como el más frecuente, hoy sabemos que el 80% de estos tumores es de origen linfocitario B. Los linfomas gástricos son de bajo grado de malignidad en aproximadamente la mitad de los casos, y de alto grado en la otra mitad. En algunas series predominan las lesiones de alto grado<sup>(6-7)</sup>. En el intestino delgado es manifiesto el predominio de tumores de células grandes DLBCL de tipo inmunoblastico predominantemente. Los linfomas intestinales que aparecen en el curso de una enfermedad celíaca habitualmente son Linfomas de inmunofenotipo T, sin embargo se ha visto asociación con Linfomas no Hodgkin de tipo B como los casos que se analizan en esta casuística<sup>(8-11)</sup>.

Los linfomas MALT comprenden entre 7 y 8% de todos los linfomas de fenotipo B. El tracto gastrointestinal es el más frecuentemente afectado y de éste, el estómago (más de 50% de todos los linfomas extranodales MALT son gástricos). La media de edad de aparición está por encima de los 60 años y son ligeramente más frecuentes en mujeres.

Los linfomas MALT surgen de linfocitos que recapitulan a los de la zona marginal de las placas de Peyer, son de

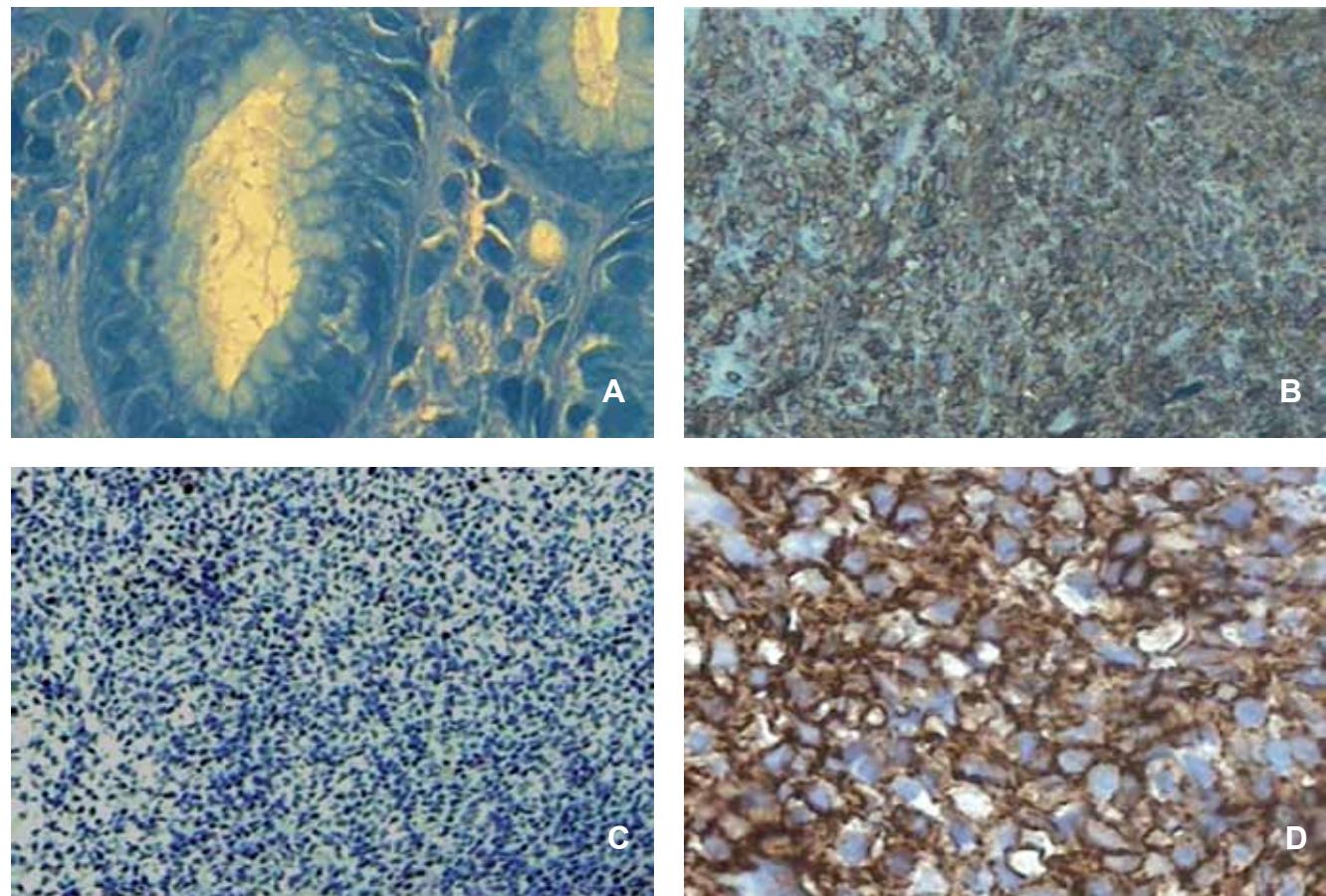


Fig. 1. a) *Helicobacter Pylori*. Giemsa, 40x. b) Positividad para el antígeno común leucocitario (ACL). c) Negatividad para C3. d) Positividad para CD20 en el componente celular proliferante.

fenotipo B y están muy relacionados epidemiológicamente con el *H. Pylori*; estos linfomas habitualmente no se asocian a Enfermedad celíaca.

Son linfomas de bajo grado de malignidad, pero pueden progresar a linfomas de células grandes (de tipo centroblástico o inmunoblástico). Estos linfomas tienen un componente celular heteromorfo constituido por células de pequeña y mediana talla de tipo monocitoide B, células de tipo "centrocito like", y un componente variable de células plasmocitoides. Se observan a menudo PMN de tipo esosinófilo en la superficie del epitelio y la presencia de lesión linfoepitelial, definida por la destrucción de las estructuras glandulares por las células tumorales B. El Linfoma Folicular representa arrededor de 20% de los Linfomas no-Hodgkin en el adulto y de ellos alrededor de 70% de los Linfomas de bajo grado de malignidad. Tiene un leve predominio en el sexo femenino y habitualmente se presenta en pacientes con edad superior a los 55 años. Los LF primitivos gastrointestinales son muy raros y suelen derivar de los primitivamente nodales que luego se extienden al aparato digestivo. Son tumores que derivan del centro germinal de los folículos linfoides, por ello también llamados linfomas centrofolículares, por lo que por definición son de fenotipo B. El término "folicular" engloba dos conceptos fundamentales: los tumores crecen, sobre todo al comienzo, formando "nódulos" y están constituidos por células centrofolículares que tienen un fenotipo específico. Morfológicamente las células que lo componen son de pequeño tamaño como

son los centrocitos y células de mediano y gran tamaño de tipo centroblasto, imitando las células de los centros germinales normales. Según el número de centroblastos presentes, tanto la REAL como la OMS en sus clasificaciones han dividido en tres grados a los LF. Los pacientes con enfermedad celíaca tienen un riesgo mayor de desarrollar un linfoma y este riesgo aumenta luego de 10 años de diagnosticada la enfermedad. El 97% de los linfomas en los celíacos son T, y de alto grado de malignidad. En los linfomas foliculares tanto el patrón de predominio celular como el arquitectural tienen implicancia pronóstica, siendo de peor pronóstico los de mayor grado y más agresivos los difusos que los foliculares. La transformación a linfoma difuso de células grandes ocurre entre 25 y 35% de los linfomas foliculares y entonces la evolución es muy rápida y suele aparecer resistencia al tratamiento, con lo que el pronóstico es muy malo. El pronóstico de los linfomas primitivos gastrointestinales está relacionado fundamentalmente con la infiltración en la pared del órgano. Los Linfomas gástricos que presentan una extensión que compromete solo las capas superficiales del órgano se benefician habitualmente de la terapéutica antihelicobacter pylori y regresan tanto desde el punto de vista inmunomorfológico como inmunomolecular. Sin embargo aquellos linfomas gástricos que evaden la muscular propia del órgano tienen una resistencia terapéutica a la erradicación del *Helicobacter pylori* y este tratamiento habitualmente debe asociarse a otros métodos terapéuticos.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Issacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa -associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-462.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW y cols. Pathology and genetics: Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Kleihues P, Bobin L, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2001.
3. Shirin H, Kravtsov V, Shahmurov M y cols. 27kip1expression is inversely related to the grade of gastric MALT lymphoma. *Int J Gastrointestinal Cancer* 2005; 35: 25-32.
4. Koch P, Del Valle F, Berdel WE y cols. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the german multicenter study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3861-3873.
5. Kohno S, Ohshima K, Moneda S y cols. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification. *Histopathology* 2003; 43: 135-143.
6. Krol ADG, Le Cesne S, Snijder S y cols. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Annals of Oncol* 2003; 14:131-139.
7. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978; 42: 693-707.
8. Dawson IP, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49: 80-89.
9. Aviles A, Nambo MJ, Neri N y cols. Mucosa-Associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach. *Med Oncol* 2005; 22: 57-62.
10. Franco M, Rugge M, D'Andrea E y cols. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori: scratch and win. *Scandinavian J Gastroenterol* 2005; 40:115-119.
11. Makishima H, Ito T, Kodama R y cols. Intestinal Diffuse Large B Cell lymphoma Associated with Celiac Disease. A Japanese Case. *Int. J. Hematol.* 2006: 83:63-65.