

# Linfoma primario del intestino delgado: reporte de un caso y revisión de la literatura

## Primary Lymphoma in the Small Intestine: A Case Report and Literature Review

Helena Facundo Navia, MD,<sup>1</sup> María E. Manrique A., MD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología y Clínica El Country. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 28-03-16  
Fecha aceptado: 16-12-16

### Resumen

El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de presentación del linfoma no Hodgkin (LNH) extraganglionar. Sin embargo, los linfomas primarios del tracto gastrointestinal son tumores raros y es mucho más frecuente la afectación de este tracto de manera secundaria en el curso de la enfermedad. Representan del 1% al 4% de los tumores malignos del tracto gastrointestinal, aunque tienen un curso, manejo y pronóstico muy diferente de los adenocarcinomas, por lo que es importante conocerlos y tenerlos en mente como un diagnóstico diferencial posible en el ejercicio clínico diario. Afectan más a los adultos jóvenes, con una mayor frecuencia en hombres (1). Reportamos el caso de una mujer de 47 años de edad con linfoma primario del intestino delgado, diagnosticado luego de múltiples consultas por síntomas abdominales y revisamos la literatura al respecto.

### Palabras clave

Linfoma gastrointestinal primario; linfoma no Hodgkin extraganglionar; intestino delgado.

### Abstract

The gastrointestinal tract is the most frequent site of non-Hodgkin's lymphoma (NH) outside of the lymph nodes themselves. This tract is much more frequently compromised by tumors secondary to primary disease elsewhere in the body than by primary lymphomas of the gastrointestinal tract itself which are rare. They account for only one to four percent of malignant tumors of the gastrointestinal tract. Their development and prognoses are quite different from those of adenocarcinomas, hence their management must differ as well. It is important to understand them and keep them in mind in differential diagnosis in daily clinical practice. Young adults are most frequently affected, and men are more frequently affected than are women. We review the literature and report the case of a 47 year old woman with primary small bowel lymphoma that was diagnosed after several consultations due to abdominal symptoms.

### Key words

Primary gastrointestinal lymphoma, extraganglionic Non-Hodgkin's Lymphoma, small intestine.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma primario gastrointestinal y particularmente el del intestino delgado, que afectan preferentemente a los adultos jóvenes, no tienen un cuadro clínico típico ni hallazgos

patognomónicos en la exploración física o en las imágenes. Por estas características, es un diagnóstico difícil, al que suele llegarse luego de múltiples estudios o en el escenario de una intervención quirúrgica urgente.

Presentamos el caso de una mujer joven, profesional de la Medicina, multiconsultante, con diagnóstico final de linfoma primario del intestino delgado y revisamos la literatura al respecto.

Consideramos que el caso es ilustrativo y que es relevante tener un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico de manera oportuna y certera.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 47 años de edad, médico de profesión, con historia de varios años de episodios de dolor abdominal asociado con vómitos, fiebre y, en ocasiones, con deposiciones diarreicas que se resuelven en 24 a 48 horas. Reporta además astenia, adinamia y somnolencia. Por este cuadro ha tenido múltiples consultas ambulatorias e ingresos al servicio de urgencias y ha sido evaluada con hemograma y marcadores séricos inflamatorios, endoscopia digestiva alta, colonoscopia y radiología convencional abdominal, sin establecer la causa. Ha recibido manejo para un síndrome de intestino irritable. El único antecedente relevante es una nefrectomía derecha por pielonefritis. Particularmente no se documentó en su historia infección por *Helicobacter pylori*, inmunocompromiso, enfermedad celíaca ni enfermedad inflamatoria intestinal, como factores de riesgo para linfoma gastrointestinal.

Ingresa por cuadro de similares características al servicio de urgencias y se decide estudiar con tomografía axial computarizada (TAC) contrastada de abdomen, en la que se observa un engrosamiento de las asas intestinales delgadas, sin evidencia de adenomegalias intraabdominales ni retroperitoneales (figura 1).

Se decide la realización de una enteroscopia, que evidencia, a nivel del yeyuno, al menos dos lesiones nodulares subepiteliales de las cuales se toman biopsias (figura 2). Durante el seguimiento y aún sin reporte de patología, la paciente

presenta un nuevo cuadro de dolor abdominal y es llevada a cirugía urgente. Se encuentra un segmento yeyunal comprometido por lesiones tumorales de naturaleza inespecífica, con obstrucción parcial de la luz, por lo que se realiza resección y anastomosis intestinal. La evolución postoperatoria es adecuada y la paciente es dada de alta seis días después. El resultado de la patología confirmó el diagnóstico de linfoma B folicular grado I, en el segmento intestinal, y 5 ganglios linfáticos del mesenterio sin compromiso tumoral. Se realizó la tinción clásica de hematoxilina y eosina (figura 3) y marcadores de inmunohistoquímica (figura 4).

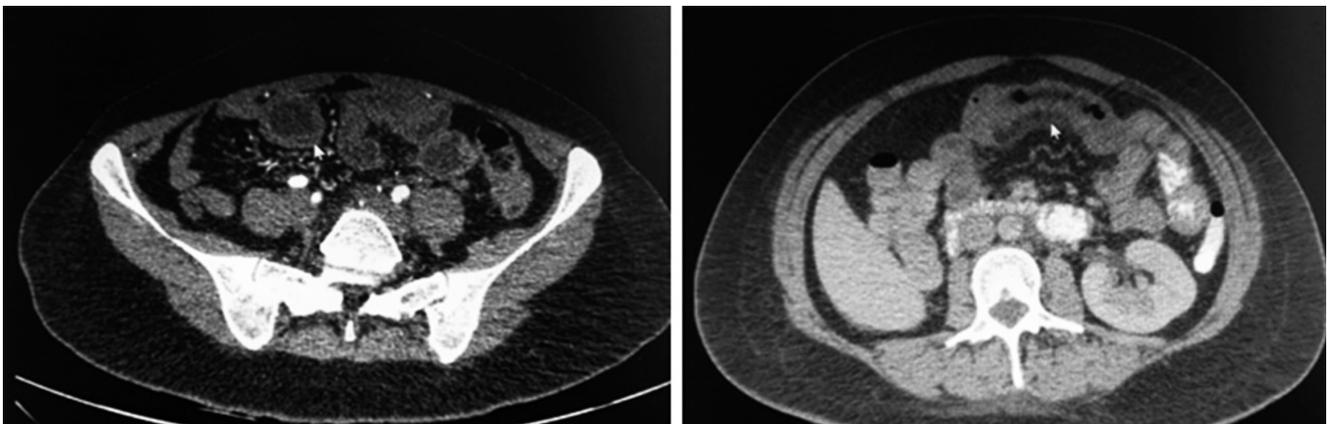
Se completó el estudio con TAC de cuello y tórax, y se descartó compromiso nodal y aspirado de médula ósea sin evidencia de linfoma.

La paciente fue valorada por el servicio de hematología, que decidió iniciar quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona más el biológico rituximab, esquema R-CHOP.

## DISCUSIÓN

El linfoma intestinal (LI) primario es aquel que afecta de manera primaria y principal el tubo digestivo. En la práctica totalidad de los casos, el linfoma intestinal es un linfoma no Hodgkin (LNH). La enfermedad de Hodgkin o linfoma Hodgkin presenta características propias independientes de su localización y es excepcionalmente raro en el tubo digestivo. El tracto gastrointestinal puede afectarse de manera secundaria por un linfoma de otro origen, caso diferente al objeto de esta revisión (2).

Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen la infección por *H. pylori*, la enfermedad celíaca, la enfermedad inflamatoria intestinal y los estados de inmunosupresión asociados con la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con el trasplante de órganos sólidos (3).



**Figura 1.** Imagen de TAC que muestra engrosamiento mural de las asas delgadas.



**Figura 2.** Imagen de enteroscopia que muestra nódulos subepiteliales en yeyuno.

Clásicamente se establecieron cuatro criterios (criterios de Dawson) para el diagnóstico de un linfoma gastrointestinal (4):

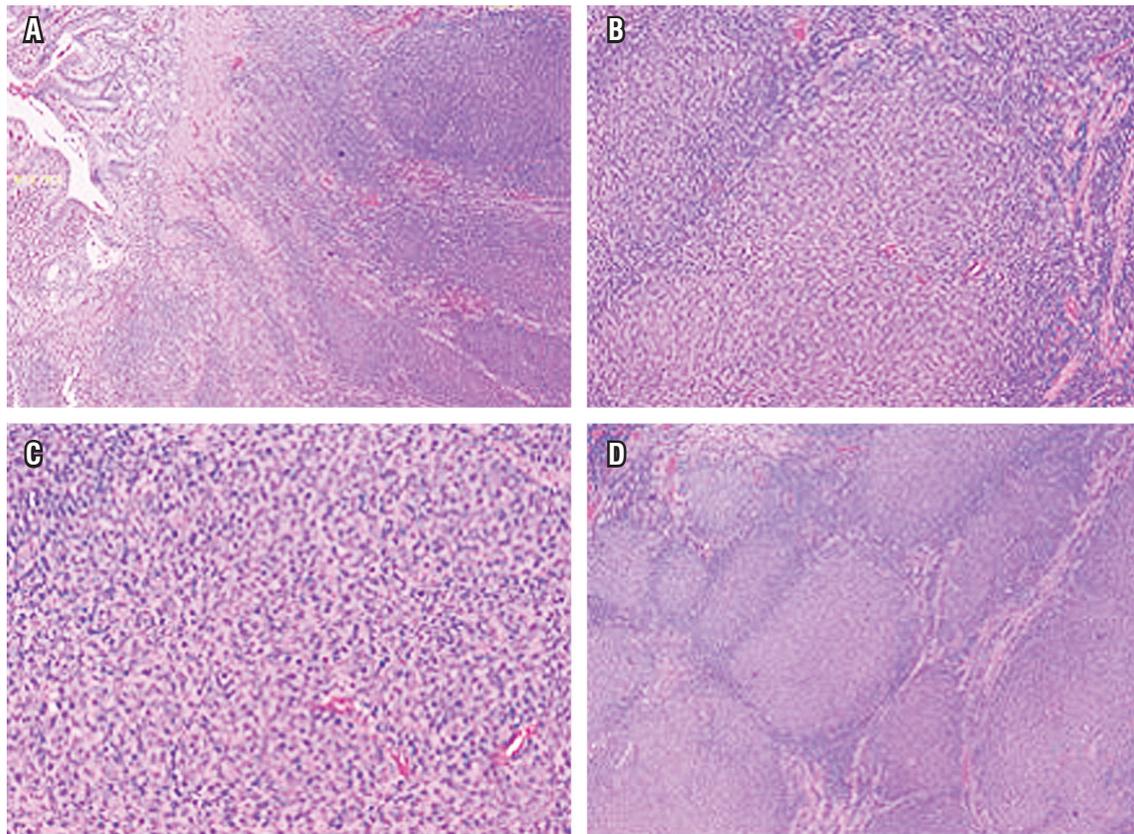
- Ausencia de adenopatía palpable en la exploración clínica

- Ausencia de adenopatías mediastínicas en una radiografía de tórax
- Recuento diferencial leucocitario normal
- Demostración de que la enfermedad se limita al intestino y ganglios adyacentes, sin afectación hepática ni esplénica.

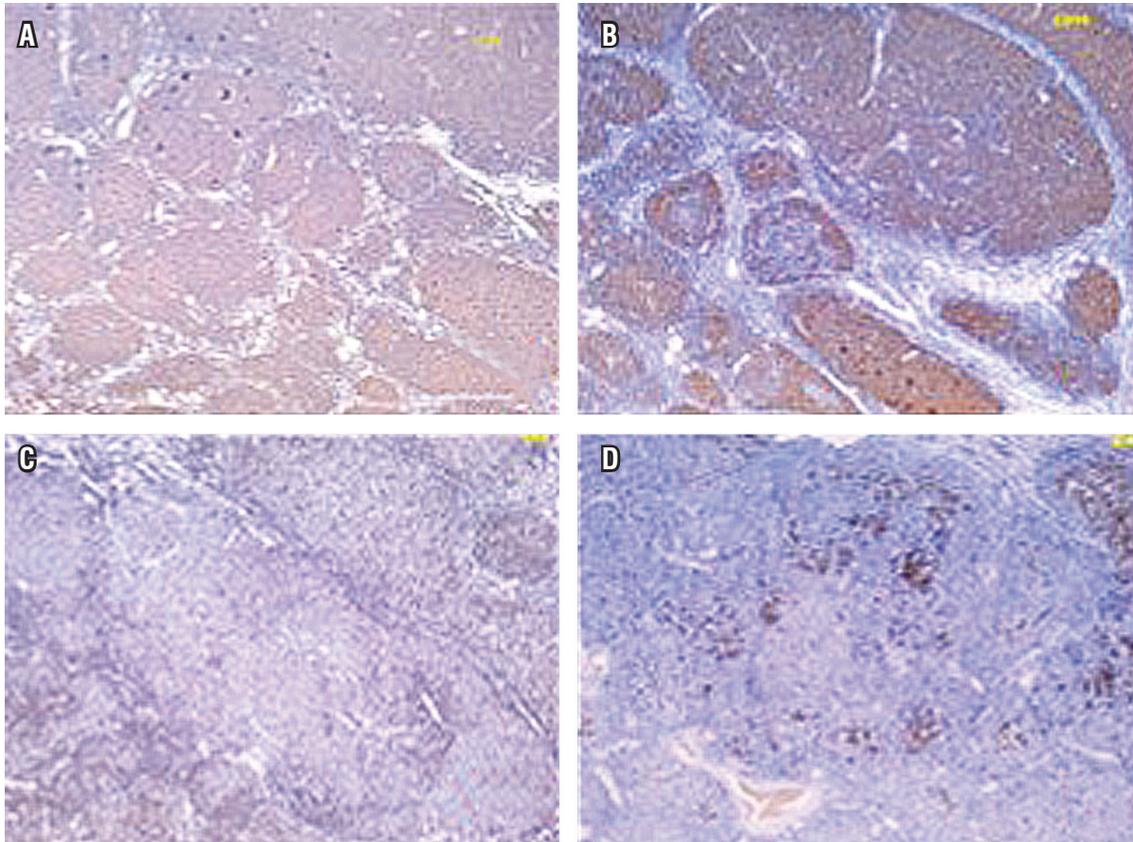
El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de linfoma extranodal; es decir, aquel que surge en un sitio diferente a los ganglios linfáticos y que da cuenta del 4% al 20% de todos los linfomas NH, la mayoría de ellos de estirpe celular B y que surge en el tejido linfoide asociado con mucosas (MALT) (5). La afectación por linfomas de células T es menos frecuente y tiene presentación heterogénea (6, 7).

Se ha dicho clásicamente que el sitio más frecuente de linfoma gastrointestinal es el estómago, seguido por el intestino delgado, colon, ciego, esófago y afectación múltiple (8, 9); sin embargo, Ha encontró en su revisión de 61 casos que la afectación del intestino delgado estaba presente del 20% al 54% de los linfomas gastrointestinales primarios (10). El sitio menos frecuente es el recto (11).

Existen múltiples propuestas clasificatorias a lo largo de la historia (12, 13); no obstante, la Organización Mundial de



**Figura 3.** A. 4x: mucosa normal a la izquierda y linfoma a la derecha. B. 4x: vista panorámica del linfoma. C y D. 3x y 20x: acercamiento de los nidos de los linfocitos tumorales.



**Figura 4.** A. CD20 es un marcador de linaje B; los linfocitos tumorales son positivos. B. CD10, marcador de centros germinales de los folículos linfoides de tejido normal. Las células tumorales son positivas, por ello se denomina *linfoma folicular*. C. CD3, marcador de linfocitos T; los linfocitos tumorales son negativos (azul) en el centro de los nódulos; hay linfocitos T acompañantes positivos en la periferia (café). D. Ki67, marcador de proliferación celular; en este caso, 30%.

la Salud (OMS) promueve la clasificación guiada por el consenso mundial de 2008 (14). Los tipos más frecuentes son:

- Linfoma B tipo MALT de zona marginal extranodal
- Linfoma T intestinal asociado con enteropatía
- Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID) y denominada también *IPSID* (incluye lo antes denominado: enfermedad de cadenas pesadas alfa y linfoma mediterráneo)
- Linfomas asociados con inmunodepresión.

Ciertos subtipos histológicos muestran predilección por algunas localizaciones: el linfoma MALT en el estómago, el de células del manto en el íleon terminal, yeyuno y colon; el linfoma de células T asociado con enteropatía en el yeyuno y el linfoma folicular en el duodeno (15).

La distribución de los LNH gastrointestinales varía en las distintas poblaciones. Mientras en Norteamérica predominan los de tipo MALT y el difuso B de célula grande, en Oriente Medio y la cuenca mediterránea predomina la EIPID de intes-

tino delgado; en África, el LNH de Burkitt intestinal es cincuenta veces más frecuente que en Estados Unidos (2).

En el intestino delgado, los LNH de células B predominan en el íleon y el de células T es más frecuente en el yeyuno asociado con la enfermedad celíaca. Diferentes formas básicas vistas en los estudios de radiología son posibles: nódulos mucosos únicos o múltiples, engrosamiento focal o difuso de la pared intestinal o dilatación aneurismática de un segmento, con o sin adenomegalias mesentéricas. Los diagnósticos diferenciales por imagen son principalmente el adenocarcinoma y los tumores estromales. Un aspecto generalizado o multifocal, la ausencia de obstrucción a pesar gran volumen tumoral y la ausencia de hipervascularización son señales que apuntan hacia un linfoma. En el colon, particularmente en el ciego y recto, las lesiones pueden ser masas polipoides, infiltraciones circunferenciales, masas ulceradas, haustras engrosadas y nódulos mucosos (16). La cápsula endoscópica es una herramienta útil cuando se sospecha, por clínica e imágenes radiológicas,

una patología primaria del intestino delgado o una afectación del mismo por patología sistémica, como es el caso de la enfermedad de Crohn. En la detección de tumores ha mostrado ser ligeramente superior a la enteroscopia, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa (17). En este caso se prefirió la enteroscopia por la disponibilidad inmediata de la misma.

De cualquier manera, aunque no es este el caso, cuando hay sospecha de linfoma intestinal, la cápsula tiene limitaciones, puesto que no hay imágenes patognomónicas para el diagnóstico y no permite la toma de biopsias (18). También es importante considerar el riesgo de obstrucción intestinal por retención de la cápsula, que puede presentarse entre el 0,75% y el 3,6% de los casos. Son factores de riesgo la presencia de estenosis, trastornos de la deglución, fístulas y clínica previa sugestiva de obstrucción (19).

El entero-TAC es un medio diagnóstico de primera línea ante sospecha de patologías del intestino delgado. En cuanto a sus ventajas, se cuentan la buena disponibilidad y la fácil realización por parte de los tecnólogos en muchas instituciones, además de la familiaridad de las imágenes para los clínicos (20). Una alternativa de alta calidad y sin exposición a la radiación es la enterorresonancia. Ambos estudios tienen buen rendimiento para el diagnóstico de lesiones del intestino delgado y particularmente para la detección de alteraciones parietales en íleon, que es el segmento más frecuentemente afectado en LNH (21).

Los dos tipos más frecuentes de linfomas primarios del intestino delgado son el MALT y el linfoma B difuso de célula grande (DLBC). Pueden presentarse con afectación duodenal, ileal y menos frecuentemente yeyunal, que es el caso en mención. El aspecto de las lesiones por enteroscopia es diverso. Pueden verse úlceras parcialmente cicatrizadas, múltiples lesiones polipoideas o una estenosis única en el yeyuno. Cuando la afectación es ileal, se han descrito cinco patrones: engrosamiento de pliegues mucosos, patrón nodular, infiltrativo, ulcerativo y mosaico. Para el DLBC igualmente se han descrito al menos cinco patrones: polipoide, ulcerativo, poliposis múltiple, infiltrante difuso y mixto. Este linfoma está más frecuentemente asociado con perforación que otros tipos en el intestino delgado (22).

Con respecto a la estadificación de los linfomas gastrointestinales, también hay varias propuestas. Mencionamos aquí la de Ann Arbor, modificada por Musshoff, que ha sido ampliamente utilizada en múltiples reportes previos (23, 24):

- Estadio I: tumor limitado al tubo digestivo, sea de localización única o con múltiples lesiones contiguas
- Estadio II: tumor con extensión intraabdominal a ganglios:
  - II1: ganglios locales, paragástricos o paraintestinales
  - II2: ganglios distantes (mesentéricos, paraaórticos, paracavos, pélvicos o inguinales)

- Estadio III: penetración de la serosa, con afectación por contigüidad de órganos o tejidos adyacentes
- Estadio IV: afectación intestinal difusa o existencia de afectación supradiafragmática o medular.

La presentación clínica del linfoma gastrointestinal está frecuentemente asociada con dolor, masa, perforación y obstrucción. Este cuadro inespecífico, que se inscribe en el escenario del abdomen agudo, es un desafío diagnóstico, pues no existen características clínicas patognomónicas y los hallazgos de imagen son variados e inespecíficos (25). El diagnóstico se realiza frecuentemente luego de la exploración quirúrgica (26-28).

El tratamiento de los linfomas del tracto gastrointestinal está en relación con las características particulares del paciente, el tipo y estadio tumoral. La resección quirúrgica y la quimioterapia han sido y siguen siendo los pilares del tratamiento. La radioterapia para lesiones localizadas de importante volumen o imposibles de reseccionar ha tenido históricamente algún papel; sin embargo, particularmente para el caso del intestino delgado, ha sido abandonada por la frecuente afectación multisegmentaria y los riesgos de enteritis posradiación. El manejo biológico con rituximab ha mostrado beneficio, especialmente el linfoma difuso de células B (15). Cabe anotar que el linfoma folicular grado I, que es el de nuestra paciente, suele tener un curso indolente, pero puede mostrar transformación a DLBC. Para este último, el tratamiento quimioterapéutico fundamental es la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, conocido como *esquema CHOP*, y que se combina con rituximab, *esquema R-CHOP*. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico obtenido por ingeniería genética, que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína que se expresa en los linfocitos B (28, 29).

El pronóstico está relacionado con varios factores como la edad, el subtipo histológico, el estadio al momento del diagnóstico y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos. Aunque la literatura refiere el estadio de la enfermedad como el factor pronóstico más importante para sobrevivir, se ha observado que la perforación en el debut de la enfermedad es un factor deletéreo claramente asociado con mortalidad temprana en el curso del tratamiento (30-32).

## CONCLUSIÓN

El tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de presentación de los linfomas no Hodgkin (LNH) extraganglionares, siendo el estómago, seguido por el intestino delgado y el colon, el más frecuentemente afectado. Aunque suele haber un sitio primario y principal de afectación, el compromiso multisegmentario es frecuente. La

presentación es bizarra y dependerá de la localización, siendo los cuadros más frecuentemente asociados con dolor, obstrucción, perforación y sangrado lo que los hace indistinguibles en la clínica de otras neoplasias más frecuentes en el tracto digestivo, e incluso de patologías inflamatorias subagudas y crónicas. Cuando se asocian con síntomas sistémicos constitucionales, el diagnóstico se orienta más probablemente a patología neoplásica. Es necesario mantener un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico de manera oportuna.

## Agradecimiento

A la doctora Marta Lucía Cadena, patóloga, por su invaluable ayuda y asesoría.

## REFERENCIAS

- Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: A clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma*. 2006;47(10):2140-6.
- López A, Villarubia J. Linfomas intestinales. En: Ponce J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología. Valencia: Fundación AstraZeneca; 2011. p. 327-34.
- Pellisé M, Castells A. Tumores del intestino delgado. En: Montoro M, Garcia JC. Gastroenterología y hepatología. Asociación Española de Gastroenterología. Madrid: Jarpyo Editores; 2012. p. 435-42.
- Dawson MP, 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;49:80-9.
- D'Amore F, Brincker H, Grønbaek K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(8):1673-84.
- Molina R, Jiménez A, López JL, et al. Linfoma T primario intestinal: a propósito de dos casos con revisión de la literatura. *An Med Int (Madrid)*. 2002;19:457-9.
- Vaquero L, Alvarado M, Arias L, et al. Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía y sin relación con enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(1):17-21.
- Varghese C, Jose C, Subhashini J, et al. Primary small intestinal lymphoma. *Oncology*. 1992;49:340-2.
- Shirsat HS, Vaiphei K. Primary gastrointestinal lymphomas-A study of 81 cases from a tertiary healthcare centre. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):290-2.
- Ha C, Cho MJ, Allen P, et al. Primary nonHodgkin's lymphoma of the small bowel. *Radiology*. 1999;211:183-7.
- Fernández MM, Macho FM, Vela CG, et al. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular aplicados a su diagnóstico. 7.º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2005. Disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/541.pdf>.
- Shepherd NA, Hall PA, Coates PJ, et al. Primary malignant lymphoma of the colon and rectum. A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations. *Histopathology*. 1988;12(3):235-52.
- Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Human Pathol*. 1994;25(10):1020-9.
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
- Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):697-707.
- Frapas E. Lymphomas: basic points that radiologists should know. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:131-44.
- Caunedo A, Herreras JM. Papel de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de las enfermedades digestivas. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(11):427-33.
- Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, et al. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(3):407-15.
- Delvaux M, Gay G. Capsule endoscopy: technique and indications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(5):813-37.
- Upegui D, Derek O, Segura W, et al. Uso de entero-TC para evaluar patología del intestino delgado: experiencias y hallazgos en 90 pacientes. *Rev Col Radiol*. 2010;21(1):2818-25.
- O'Brien A. Evaluación imaginológica del intestino delgado por TC y RM. *Rev Med Clin Las Condes*. 2013;24(1):109-15.
- Vetro C, Romano A, Amico I, et al. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: from diagnosis to follow-up. 2014;20(36):12993-13005.
- Yin L, Chen CQ, Peng CH, et al. Primary small-bowel non-Hodgkin's lymphoma: a study of clinical features, pathology, management and prognosis. *J Int Med Res*. 2007;35(3):406-15.
- Guzmán M, Quispe M, Quiroga G, et al. Linfoma primario de Colon descendente: comunicación de un caso. *Rev Gastroenterol Perú*. 2005;25(2):210-5.
- Ghai S, Pattison J, Ghai S, et al. Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27(5):1371-88.
- Ramía JM, Sancho E, Lozano Ó, et al. Linfoma primario de intestino delgado. *Cir Esp*. 2007;81(1):46-8.
- Paz R, Herrera R. Linfoma intestinal. Caso clínico. *Rev Diag Imagem*. 2008;3(1):52-4.
- Grande C. Actualización del tratamiento del linfoma difuso de células grandes B. Cuadernos de Hematología. Hospital Universitario Doce de Octubre [internet]. 2011. Disponible en: [www.leucemiaylinfoma.com/modulos/CH/2011/Capitulo\\_3-II\\_2011.pdf](http://www.leucemiaylinfoma.com/modulos/CH/2011/Capitulo_3-II_2011.pdf).

29. Assar AN. Primary small intestinal lymphoma presenting as a groin abscess. *Saudi J Gastroenterol.* 2009;15(1):64-5.
30. Campos Rojas A, Monterroso V, Regocez Z, et al. Linfomas del tracto gastrointestinal: reporte de 19 casos. *Rev Costarricense Cien Med.* 1994;15(1/2):3-14.
31. Albújar B, Diaz P, Tantaleán R. Linfomas gastrointestinales primarios: cuadro clínico patológico y sobrevida. *Rev Gastroenterol Perú.* 1995;15(2):141-51.
32. Vaidya R, Habermann TM, Donohue JH, et al. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol.* 2013;24:2439-43.