



Linfomas gástricos tipo Malt: experiencia en la Unidad de Gastroenterología del HSJD y revisión de la literatura

Martín Alonso Gómez, MD, Residente IV, Unidad de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios. Oscar Gutiérrez, MD, Profesor Titular, Universidad Nacional de Colombia.

DEFINICIÓN

Los linfomas gástricos tipo MALT se originan en el tejido linfoide asociado a la mucosa. En 1983 Isaacson (1), denominó así a estos tumores porque derivan de un tejido linfoide organizado similar a las placas de Peyer el cual normalmente no está presente en la mucosa gástrica. Hacen parte de los linfomas gastrointestinales primarios y se clasifican en alto o bajo grado de acuerdo a sus características histológicas. Para decir que un linfoma gástrico es primario y no el resultado de una metástasis, se requieren ciertas condiciones señaladas desde 1961 por Dawson (2) modificadas de acuerdo a los avances tecnológicos:

- Ausencia de adenopatías periféricas.
- Compromiso principalmente del estómago.
- Cuadro hemático normal.
- Histología confirmatoria.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la enfermedad se ha informado desde los 14 hasta los 93 años, el promedio de edad es de 55 años para los de bajo grado y 65 años para los de alto grado (3). La razón hombre mujer es de 1.5: 1 y generalmente se diagnostican en estadios tempranos (4). Aunque en Colombia no existen

estudios, un trabajo cooperativo reciente mostró una frecuencia inusitada del 4% de casos de pacientes a quienes se les realizó endoscopia digestiva en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá (5).

La verdadera incidencia de estos tumores es incierta con fuertes variaciones regionales. Algunas zonas europeas como el norte de Italia, presentan mayor número de casos, al parecer relacionados con la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* (6). En general se considera que en los países occidentales es donde más casos se presentan (7). Representan el 5% de todos los linfomas No Hodgkin, del 30 al 45% de todos los linfomas extraganglionares y del 3 al 10% de las neoplasias gástricas, siendo el segundo tumor después del adenocarcinoma (8). Con el mejor conocimiento de la enfermedad y por lo tanto su mayor búsqueda la incidencia informada se cuadruplicó entre 1973 a 1990 (9).

CLASIFICACIÓN

Los linfomas gastrointestinales se pueden clasificar como linfomas de células B o de células T, dentro de los primeros se ubican los de tipo MALT los cuales, como ya se mencionó, pueden ser de alto o bajo grado. Estos también se pueden clasificar de acuerdo

con su extensión por la clasificación de Ann-Harbor, modificada por Mushort (10), la cual nos permite establecer el pronóstico y guía las decisiones terapéuticas;

Estadio IE: Tumor limitado al estómago.

Estadio II 1E: Extensión a ganglios perigástricos.

Estadio II 2E: Compromiso de ganglios paraaórticos.

CLÍNICA

Estos pacientes presentan un cuadro dispéptico inespecífico, con síntomas como epigastralgia, náusea, vómito, anorexia, que en promedio puede durar cuatro meses pero varían desde días hasta años (11). Es usual que los pacientes sintomáticos o con pocas quejas presenten el linfoma de bajo grado y que los pacientes con síntomas constitucionales presenten uno de alto grado. En la serie de Ruskone, en Francia, los síntomas más destacados fueron: dolor abdominal 84%, malestar y fatiga 58%, pérdida de peso 40%, náusea o vómito 26% (12).

En la experiencia de nuestra Unidad, publicada recientemente, (5) los principales síntomas de 16 casos recopilados en dos años fueron; dolor epigástrico (75%), vómito (31%), san-

grado digestivo (19%).

Es importante aclarar que los linfomas tipo MALT no sólo se originan en el estómago sino en todos aquellos sitios donde haya tejidos linfoides asociados a la mucosa. Es así como hay linfomas MALT de tiroides, glándula salival, pulmón e intestino (13), cuyo comportamiento clínico es muy diferente a los de localización gástrica ya que en el momento del diagnóstico frecuentemente están diseminados, su tratamiento inicial aunque efectivo presenta altas recaídas, y su sobrevida a cinco años es corta (14). Por su parte, los linfomas gástricos tipo MALT, en el momento del diagnóstico, están limitados, tienen pocas recaídas tempranas frente al tratamiento y su sobrevida a cinco años, para los de bajo grado, es hasta del 90% (15).

CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICAS

La ubicación de estos tumores es principalmente el antró gástrico, aunque pueden encontrarse en cualquier sitio y su apariencia macroscópica puede variar desde lesiones no perceptibles hasta verdaderas masas (16). Una lesión de aspecto benigno pueda ser informada por el patólogo como un linfoma tipo MALT (L-MALT) de bajo grado y una lesión con apariencia maligna serlo como un L-MALT de alto grado. Taal informó en 114 pacientes con L-MALT que las características endoscópicas variaban desde la ausencia de lesión macroscópica hasta masas infiltrantes (16).

En nuestra experiencia el tumor se ubica en el cuerpo en 38%, antró 38% y cardias 19%. Aunque existen casos en los que la sospecha se basa en una masa, los pliegues engrosados o úlceras múltiples; en la mayoría, el aspecto endoscópico es el de una gastritis con patrón nodular o hemorrágico o el de una gastritis "simple" (12).

Es necesario tener en cuenta que se pueden encontrar áreas múltiples de

L-MALT en un mismo paciente, incluyendo la región cardial y que pueden coexistir formas de bajo y alto grado y por consiguiente se requiere un muestreo extenso de cada paciente para tener un diagnóstico definitivo.

Linfomas MALT de Bajo grado La mucosa gástrica normalmente no tiene tejido linfoidal organizado a diferencia de la mucosa intestinal en donde éste se agrupa formando las llamadas placas de Peyer. En el estómago se organiza en forma de acúmulo o de folículos linfoides, los cuales cuando se forman prácticamente son sinónimos de infección por *Helicobacter pylori* (17).

Al examen histológico estos linfomas presentan folículos reactivos no neoplásicos que pueden estar rodeados de células linfomatosas las cuales limitan o invaden los folículos y pueden diseminarse al epitelio glandular invadiéndolo y destruyéndolo para formar las lesiones linfoepiteliales que se consideran características de los linfomas de bajo grado. Las células tumorales pequeñas con citoplasma abundante, pálido y un núcleo pequeño clivado que recuerda al núcleo de los centrocitos por lo cual se denomina centrocito-like (18).

Los folículos linfoides pueden estar presentes en casos de gastritis crónicas activas sin tratarse de un tumor, pero las lesiones linfoepiteliales definidas, como grupos de células centrocito-like que invaden el epitelio glandular ocasionando degeneración eosinofila y desintegración, son características tumorales y definen un linfoma MALT (19), para otros patólogos puede ser parte de una gastritis severa con infiltrados linfoides atípicos.

Desde el punto de vista histológico estos linfomas pasan por cinco etapas, lo cual puede representar más una secuencia fisiopatológica (20):

Grado 0: Normal.

Grado 1: Gastritis crónica activa (GCA).

Grado 2: GCA con folículos linfoides.

Grado 3: Infiltrado linfoidal en la lámina propia.

Grado 4: Infiltrado linfoma.

Grado 5: Linfoma MALT de bajo grado.

Linfoma MALT de Alto grado. Estos linfomas pueden estar aislados o en contacto con componentes de bajo grado lo que sugiere una íntima relación. Hay amplia controversia sobre las características histológicas que permiten hacer el diagnóstico de un linfoma de alto grado. En primer lugar, relacionadas con el número de células grandes transformadas que deben estar presentes; se ha sugerido que el hallazgo de grupos confluentes o capas de células transformadas es indicativo de un linfoma de alto grado (21). Cuando no hay un componente de bajo grado se presume que es un linfoma alto grado de *novo*.

Las lesiones linfoepiteliales y los folículos reactivos se presentan en menor número y hay un grupo de pequeños linfocitos acompañantes que inmunohistoquímicamente corresponden a células T (22). Por causas no determinadas la frecuencia de infección por *H. pylori* es menor que lo observado en otras patologías siendo del 81% en nuestros casos (5).

PATOGENESIS

El curso clínico favorable de estos tumores en la cavidad gástrica es punto de gran controversia; algunos autores señalan que no son verdaderos tumores y los han llamado seudolinfomas (23). Sin embargo, hay suficiente evidencia en la literatura que demuestra la malignidad de los L-MALT gástricos, ya que se ha comprobado su naturaleza monoclonal, su capacidad invasiva, y su habilidad para diseminarse tanto a ganglios linfáticos regionales como a distancia. Ming

(24), demostró la diseminación intestinal de seis linfomas gástricos, y de otro lado, Montalbán (25) ha observado que estos tumores pueden transformarse de bajo a un alto grado tornándose más agresivos.

Es posible que el comportamiento favorable de los linfomas gástricos obedezca a que su crecimiento es dependiente de la ayuda dada por una respuesta inmune local a un antígeno específico (23). Una respuesta inmune local a un antígeno en la mucosa gástrica y nódulos linfoides puede promover el crecimiento de células B neoplásicas, mientras que las células que alcanzan sitios periféricos pueden no crecer en ausencia de este estímulo antigénico. La estrecha asociación entre *Helicobacter pylori* y los L-MALT gástricos ha llevado a la consideración de que este organismo podría ser el estímulo antigénico, al parecer crítico, para el crecimiento del linfoma (26). Un hallazgo a su favor ha sido la posibilidad de trasplante de linfocitos de linfoma gástrico tipo MALT a ratones infectados con *H. pylori* pero no a los controles sin infección gástrica (27).

Los estudios genéticos en los linfomas de tipo MALT pueden mostrar alteraciones cromosómicas como trisomías, translocaciones, rearreglos en los genes, etc. Whag (28) y Whalerspon (29) han evidenciado que hasta 60% de los pacientes pueden tener trisomía 3, aunque también se presentan trisomías 7,18,12 siendo ésta última de mal pronóstico. Las translocaciones 14: 18 y 1:14 son las más frecuentes. Otros datos de genética molecular han confirmado que en los linfomas de tipo MALT se presentan rearreglos monocionales en el gen de las cadenas livianas y pesadas de las inmunoglobulinas, ausencia de arreglos en los oncogenes bcl-1, bcl-2, y bcl-6 (30). Un estado difícil de interpretar es la presencia de monoclonalidad linfocítica detectada por PCR,

en casos de gastritis crónica asociada a infección con *H. pylori* (31). Aunque podría pensarse que son estados previos en el desarrollo de un linfoma gástrico tipo Malt, deben existir factores que detengan la evolución a linfoma dada la relativa baja frecuencia de estos tumores en comparación con los adenocarcinomas (32).

Papel del *H. Pylori*. Como señalamos previamente, no hay tejido linfoide organizado en la mucosa gástrica, y la infección crónica por *H. Pylori* produce una acumulación de linfocitos T, los cuales van a estimular a los linfocitos b. Si éstos últimos tienen alteraciones genéticas como trisomía 3 tendrían ventajas en la proliferación llevándolos a formar clones de células B que ante la persistencia del estímulo antigénico y la presencia de otras alteraciones genéticas como translocaciones 1:14 llevaría a la formación de linfomas tipo MALT (33). El análisis de los genes VH de las inmunoglobulina expresadas por las células B tumorales en pacientes con linfomas MALT, muestra hipermutaciones somáticas y un patrón de distribución el cual sugiere que las células tumorales son seleccionadas positivamente a través de su receptor antigénico en los centros germinales (34).

Recientemente Zucca y colaboradores mediante técnicas de PCR, mostraron que dos pacientes con infecciones por *H. pylori* y gastritis tenían clones de células B que dan origen a linfomas MALT (35).

ESTADIFICACIÓN DE LOS L-MALT

Una vez se ha diagnosticado el linfoma es muy importante no sólo para el tratamiento sino para el pronóstico, conocer el estadio clínico, para lo cual se utiliza la clasificación previamente anotada de Ann-Harbor. Los exámenes que se requieren son:

- Historia clínica completa.
- Inspección clínica o paraclínica del anillo de Waldeller.
- Estudios hematológicos.
- Química sanguínea, que incluye particularmente, creatinina, fosfatasa alcalina, glicemia, LDH, ácido úrico.
- Rx tórax.
- TAC abdominal.
- Biopsia de médula ósea.
- Ecografía endoscópica (método ideal).

Un estudio reciente estableció la importancia de la endosonografía para clasificar no sólo los L-MALT sino para predecir su regresión con tratamiento, de acuerdo con su estadio clínico (36).

TRATAMIENTO

Hay una amplia discusión sobre la mejor opción terapéutica para estos tumores y básicamente radica en qué conductas quirúrgicas pueden ser excesivas en pacientes jóvenes con linfomas de bajo grado limitados a la mucosa, pero, puede ser la opción para linfomas en estadios II (37-38). De otro lado la quimioterapia con sus efectos colaterales podría ser un tratamiento también agresivo en estados I, pero el ideal para los casos avanzados II ó III (39).

Con la comprobación en la literatura de que los linfomas MALT de bajo grado pueden regresar con la terapia de erradicación para el *H. pylori* se ahorra aun más la discusión del tratamiento en estadios I de estos linfomas (40).

Podemos aceptar como opciones terapéuticas válidas las siguientes:

- En L-MALT de bajo grado limitados a la mucosa gástrica y con *H. pylori* presente la conducta es erradicar la bacteria y observar estrictamente al paciente haciendo controles cada tres meses, esperando una regresión hasta

un año después del tratamiento; si ésta no se alcanza se hace quimioterapia (41), posteriormente se realizan controles cada seis meses de por vida.

-En la literatura se han informado más de 150 casos de L- MALT tratados sólo con terapia para *H. pylori* alcanzándose tasas de éxito superiores al 80% (42, 43, 44). No se sabe cuál es la duración de esta respuesta, su recurrencia y su posible evolución a linfomas de alto grado.

-Si el linfoma se extiende mas allá de la mucosa, el tratamiento es la quimioterapia, los esquemas que se prefieren son ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (45).

-Para los linfomas de alto grado la conducta es resección quirúrgica con o sin quimioterapia de acuerdo a la extensión del tumor, aunque la tendencia actual es dar más protagonismo a la última y descartar en lo posible la cirugía (46).

-La radioterapia, muy usada antes, se ha abandonado o se emplea poco, ya que no demuestra beneficios (47). En

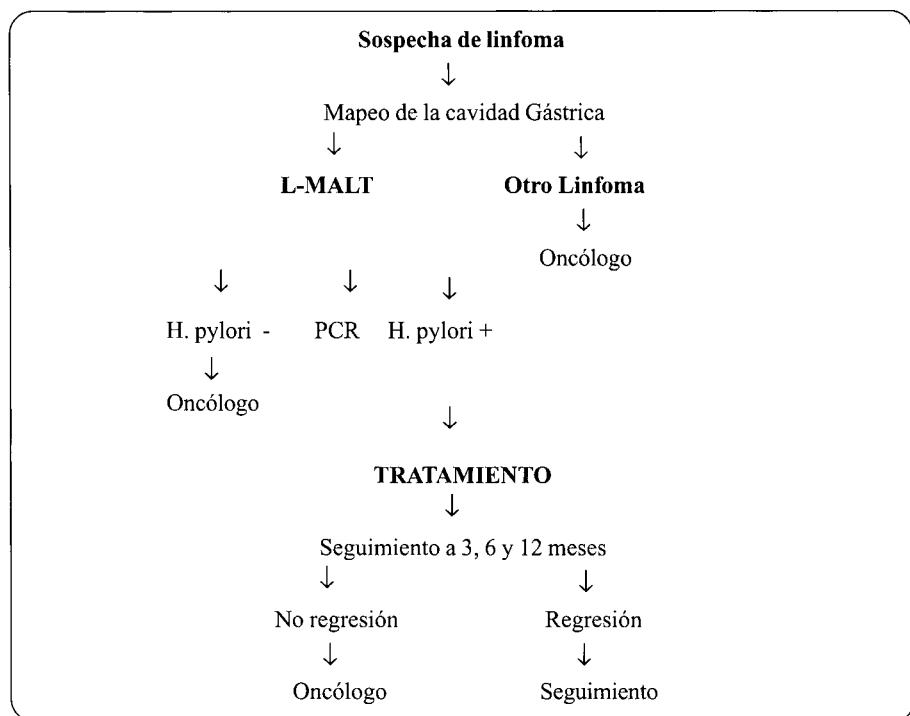


Figura 1. Flujoograma del tratamiento y seguimiento de los pacientes con linfomas.

la figura 1 se muestra el flujoograma descrito.

PRONÓSTICO

En grandes series de casos seguidos a 10 o más años se ha encontrado que los principales marcadores pronósticos

son el estadio del tumor al momento del diagnóstico y el tipo de tumor. La supervivencia a cinco años es del 88% para el estadio IE y del 57% para el estadio IIE(49); del 91% para los tumores de bajo grado y del 73% para los de alto grado(50).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1983; 52: 1410-1416.
2. Dawson IMP. Primary malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. *Br J Surg* 1961; 49: 80-89.
3. Doglioni C, Wotherspoon AC. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-835.
4. Salem P, El-Hashimi L. Primary small intestinal lymphoma in adults. *Cancer* 1987; 59: 1670-1676.
5. Velasco B, Gutiérrez O. Aspectos clínicos endoscópicos e histológicos de pacientes con linfoma gástrico primario de tejido linfoide asociado a mucosas. *Rev Col Gastro* 1997; 12: 125-134.
6. Craanen M, Dekker W. Time trends in gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 572-579.
7. Severson R, Davis S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 1283-1287.
8. Isaacson PG. Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(Suppl) S1-S7.
9. Fuchs CS. Gastric malignancy. Current Opinion in *Gastroenterology* 1996; 12: 530-536.
10. Musshoff K. Klinische stadieneinteilung des nicht-hodgkin-lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218-221.
11. Hockey MS, Powell J. Primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 1987; 74: 483-487.
12. Ruskone A, Aegeuter P. Primary digestive tract lymphoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1662-1671.
13. Isaacson PG. Primary low-grade3 hepatic B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1992; 21: 415-421.
14. Lenner K, Feller AC. Non-hodgkin lymphomas 2 nd de. Berlin Springer 1990.
15. Isaacson PG. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1983; 52: 1410-16.
16. Taal BG, Boot H. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach. *Gut* 1996; 39: 556-561.
17. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987; 11: 445-462.
18. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Human Pathol* 1994; 25: 1020-1029.
19. Papadaki L, Wotherspoon AC. The lymphoepithelial lesion of gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Histopathology* 1992; 21: 415-421.

20. **Wotherspoon AC, Doglioni C.** Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-577.
21. **Chan JKC, Ng CS.** Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of stomach. *Am J Pathol* 1990; 136: 1153-1164.
22. **Du M, Peng H.** The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*, 1995; 86 : 4587-93.
23. **Spencer J, Diss TC.** Primary B cell gastric lymphoma. *Am J Pathol* 1989; 135: 557-64.
24. **Ming-Quing D, Chun-Fang X.** Intestinal dissemination of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1996; 88: 4445-51.
25. **Montalban C, Manzanal A.** Low grade gastric B-cell lymphoma progressing into high grade lymphoma. *Histopathology* 1995; 27: 89-91.
26. **Isaacson PG.** Is gastric lymphoma an infectious disease ? *Human Pathology* 1993; 24: 569-570.
27. **Enno A, Howlett CR.** Mouse to mouse resuscitation low-grade MALT Lymphoma induced by prolonged *Helicobacter* infection *Gastroenterology* 1996; 110-103.
28. **Whang-Peng J, Knutsen T.** Cytogenetic study of two cases with lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 77: 74-80.
29. **Wotherpoon AC.** Trisomy 3 in low grade B cell lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue. *Blood* 1995; 85: 2000-4.
30. **Dieleran J, Pittaluga S.** Marginal zone B- cell lymphomas of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 1996; 87: 299-307.
31. **Genta RM.** The immunobiology of *Helicobacter pylori* gastritis. Sem. in *Gastro Dis* 1997; 8: 2-11.
32. **Miettinen A** Lymphocytic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in gastric lymphoma. *Gut* 1995; 37: 471- 476.
33. **Isaacson PG.** The biology of low grade MALT lymphoma. *J Clin Pathol* 1995; 48: 395-97.
34. **Zucca E, Roggers E.** B- cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic. *Br J Haematol* 1998; 100: 3-14.
35. **Zucca E, Bertoni F.** Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998; 339: 804-10
36. **Sackmann M, Morgner A.** Regression of gastric MALT Lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology* 1997; 113: 1087-90.
37. **Thomas C.** Gastrointestinal lymphoma and AIDS-related cancer. In: *Gastrointestinal cancer*. Edited by Rustig A. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995: 551-74.
38. **Delchier J C, Ebert M.** *Helicobacter pylori* in gastric lymphoma and carcinoma. In: *The year in Helicobacter pylori*. Edited by Tygat G: Lippincott-Willians and Wilkins; 1998: s41-45.
39. **Maor M, Velasquez W.** Fuller 1: Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Oncol* 1990; 8: 266-271.
40. **Thiede Cristian, Morgner A.** What role *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and Gastric MALT lymphoma?. *Gastroenterology* 1997;supp:s61-64.
41. **Roggero E, Zucca E.** Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Inter Med*,1995; 122: 767-769.
42. **Wotherspoon A, Doglioni C.** Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. *Lancet* 1994; 343: 1503-1506.
43. **Wotherspoon A, Doglioni C.** Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *H. Pilory*. *Lancet* 1996; 342: 575-577.
44. **Genta R, Hammer H.** Gastric lymphoid follicles in *H pylori* infection. *Human Pathol*, 1993; 24: 577-83.
45. **Liang R, Chiu E.** Chemotherapy for early-stage gastrointestinal lymphoma. *Cancer Chemother* 1991; 8: 266-71.
46. **Taal B, Burger J.** The clinical spectrum and treatment of primary non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 1993; 4: 839-846.
47. **Shimm DS.** Primary gastric lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 2044-2048.
48. **Genta RM.** Primary gastric MALT Lymphoma: Trivial condition or serious disease?. *Helicobacter* 1997; 2: 56-60.
49. **Cogliati S, Schmis U.** Primary B-cell gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1991;101: 1159-1170.
50. **Radaszkiewicz T, Dragosics B.** Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid. *Gastroenterology* 1992; 102: 1628-1638.