

Regresión de linfoma gástrico no hodgkiniano tipo MALT con tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*

A. Serralta Serra, R. García Espinosa, M. Prieto Rodríguez* y M. Planells Roig

Instituto de Cirugía General y del Aparato Digestivo (ICAD). *Servicio de Anatomía Patológica. Clínica Quirón. Valencia.

Resumen

La orientación en el tratamiento de los linfomas gástricos de bajo grado MALT ha cambiado radicalmente en los últimos años. Presentamos el caso de un paciente con linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado con regresión tumoral tras tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Se discute la indicación quirúrgica en los pacientes afectados de linfoma gástrico.

Palabras clave: Linfoma gástrico tipo MALT. *Helicobacter pylori*. Antibioterapia.

(Cir Esp 2001; 69: 417-419)

REGRESSION OF NON-HODGKIN GASTRIC MALT LYMPHOMA WITH *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION THERAPY

During the last few years approaches to the treatment of low-grade gastric MALT lymphomas has radically changed. We present the case of a male patient with regression of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication therapy. Surgical indication in patients with gastric lymphoma is discussed.

Key words: Gastric MALT lymphoma. *Helicobacter pylori*. Antibiotic therapy.

Introducción

Los linfomas extraganglionares primarios constituyen el 25-35% de los linfomas no hodgkinianos. El tracto gastrointestinal es la localización primaria más frecuente de los linfomas no hodgkinianos extraganglionares. Dentro de los linfomas primarios del tubo digestivo, el 60% de los casos afectan al estómago. Históricamente, la mayoría de los linfomas gástricos comunicados eran de tipo celular grande, mientras únicamente se encontraban una minoría de bajo grado. Con el avance en las técnicas de tipificación inmunohistoquímica, muchos infiltrados linfáticos extraganglionares, que anteriormente se pensaba que eran benignos, han sido reconocidos como linfomas de células B de bajo grado. En los años ochenta, Isaacson y Wright

reconocieron que una porción de los linfomas gastrointestinales, muchos de los cuales habían sido clasificados anteriormente de pseudolinfomas, se parecían más histológicamente a tejidos linfáticos de localización extraganglionar que a los ganglios linfáticos periféricos. Estos linfomas se han denominado linfomas de células B de bajo grado de tejido linfático asociados a mucosas (MALT) y, más recientemente, linfomas de células B extraganglionares de zona marginal.

Los linfomas MALT de bajo grado del estómago representan una entidad clínica única con una intrigante relación entre *Helicobacter pylori* y la génesis linfomatosa. Paradójicamente, el MALT no está presente en el estómago normal ni en ninguna de las localizaciones en las que aparecen los linfomas MALT. En las glándulas salivales y en el tiroides, el MALT se adquiere como un componente de trastornos autoinmunes como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto. En el estómago, el tejido linfoide se adquiere como resultado de la colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori*¹. Este microorganismo provoca una activación de linfocitos T-helper y citotóxicos en la mucosa del *fundus* y el antro que estimula a los linfocitos B y las células plasmáticas e induce la formación de folículos linfoides, predisponiendo al desarrollo de linfoma MALT^{2,3}.

Correspondencia: Dr. M. Planells Roig.
ICAD. Clínica Quirón.
Avda. Blasco Ibáñez, 14. 46010 Valencia.
Correo electrónico: mplanells@bsab.com

Aceptado para su publicación en julio del 2000.

TABLA 1. Clasificación histológica para el diagnóstico de linfoma MALT

Grado	Descripción	Hallazgos histológicos
0	Biopsia normal	Células plasmáticas dispersas en lámina propia. Sin folículos linfoides
1	Gastritis crónica activa	Pequeñas acumulaciones de linfocitos en lámina propia. Sin folículos linfoides. Sin lesión linfocitopitelial
2	Gastritis crónica activa con formación de folículos	Folículos linfoides prominentes con una zona de células plasmáticas alrededor. Sin lesión linfocitopitelial
3	Infiltrado linfoide de la lámina propia posiblemente reactivo	Folículos linfoides rodeados por pequeños linfocitos que infiltran difusamente la lámina propia y ocasionalmente el epitelio
4	Infiltrado linfoide sospechoso en la lámina propia, probablemente linfoma	Folículos linfoides rodeados de células centrocíticas que infiltran la lámina propia
5	Linfoma MALT de células B de bajo grado	Presencia de infiltrados difusos y densos de células centrocíticas en la lámina propia con lesión linfocitopitelial llamativa

Tomado de Wotherspoon et al³. Se acepta la regresión histológica completa cuando se encuentran grados del 0 al 3 y regresión parcial cuando se encuentra el 4.

Caso clínico

Paciente varón de 49 años de edad que acudió a nuestra consulta por epigastria ulceroide de 4 meses de evolución que no había cedido con tratamiento sintomático con omeprazol. No presentaba síndrome paraneoplásico. No refería síntomas B. No se observaban adenopatías palpables. El recuento y la fórmula leucocitarias se encontraban en rangos de normalidad, así como el resto de analítica básica. El tránsito esofagogastroduodenal no presentaba hallazgos específicos, aunque se apreciaban pliegues gástricos engrosados en el *fundus* y en la mitad superior del cuerpo, compatibles con una posible úlcera gástrica. Se practicó una endoscopia digestiva alta, apreciándose un esófago sin lesiones y un estómago con pliegues y mucosa normales en el fórnix y el cuerpo. En el antro distal la luz era menos distensible y la mucosa aparecía enrojecida, granujenta y erosionada, con pérdida de elasticidad. El duodeno no presentaba alteraciones. Se tomaron biopsias de la zona antral. El juicio diagnóstico endoscópico fue de neoplasia antral, sin poder distinguir entre linfoma y adenocarcinoma. El Jatrox test dio positivo para *H. pylori*. El informe anatomopatológico de las biopsias de la zona antral demostró una alteración de la arquitectura normal de la mucosa gástrica por la presencia de proliferación difusa de células linfoides de inmunofenotipo B. Esta proliferación invadía, en algunos puntos, las estructuras glandulares, dando lugar a imágenes de lesión linfocitopitelial. Se trataba de células de tamaño pequeño-intermedio, observándose tanto elementos celulares sin citoplasma evidente como células de amplio citoplasma, siendo infrecuentes las células grandes y las figuras mitóticas. El diagnóstico histopatológico fue de linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas, bcl-2 positivo 70%, p53 no significativo.

Se practicó un estudio de extensión mediante ecografía abdominal y TC toracoabdominopélvica, apreciándose colelitiasis sin lesiones hepáticas ni extensión extragástrica de la neoplasia (estadio IE según la clasificación de Ann Arbor modificada por Musshoff).

Se inició un plan terapéutico con ciclo erradicador de *H. pylori* con omeprazol 20 mg/12 h durante 30 días, amoxicilina 1 g/12 h durante 14 días y claritromicina 500 mg/12 h durante 14 días. Al mes y medio de completar el ciclo erradicador, se practicó un control endoscópico y biopsia que demostraba la ausencia de signos de malignidad en el estómago. Los resultados de la biopsia revelaban mínimos cambios inflamatorios en

el cuerpo gástrico. La mucosa antral tenía una clara infiltración inflamatoria que a veces era nodular y presentaba glándulas de aspecto hiperplásico, sin constatarse fenómenos de metaplasia intestinal. *H. pylori* fue negativo. La mucosa del cuerpo no presentaba alteraciones. En la mucosa del antro se apreciaba una gastritis crónica erosiva. Estos hallazgos reflejan un linfoma MALT de grado 2, según la clasificación de Wotherspoon et al (tabla 1).

Según la endoscopia y la biopsia a los 3 meses del tratamiento erradicador, en el cuerpo gástrico y en el antro se apreciaban cambios de coloración indicativos de gastritis crónica. Hp negativo. La biopsia objetivó una infiltración de *H. pylori* fue lámina propia por células inflamatorias, fundamentalmente linfocitos de pequeño tamaño, algunos eosinófilos y ocasionales células plasmáticas. El componente glandular estaba conservado y no presentaba signos de atrofia, estando constituido por formaciones glandulares regulares tapizadas por un epitelio sin atipia nuclear. No se observaban imágenes de lesión linfocitopitelial ni signos histológicos de malignidad. Se estableció el diagnóstico siguiente: gastritis crónica superficial, grado 1 de Wotherspoon et al (tabla 1).

Discusión

Análisis recientes indican que los linfomas de bajo grado MALT alcanzan hasta aproximadamente el 35% de los linfomas gástricos primarios. Su incidencia está aumentando en los países industrializados⁴. *H. pylori* ha sido implicado como factor etiológico^{1,2,4}. El tratamiento de los linfomas gástricos se ha basado clásicamente en la exéresis quirúrgica y en la radioterapia y quimioterapia. Un cierto número de estudios han demostrado que el tratamiento con antibióticos contra *H. pylori* es efectivo en la erradicación del linfoma MALT, aunque los períodos de seguimiento son relativamente cortos⁵⁻⁷. Sin embargo, aunque esta terapia antibiótica ha demostrado ser muy beneficiosa en algunos pacientes con linfoma MALT gástrico, continúa existiendo un porcentaje de pacientes con linfomas que son refractarios a la antibioterapia o no están asociados a *H. pylori*⁸. Se ha observado una mejor respuesta a los antibióticos en aquellos pacientes afectados de linfoma MALT de bajo grado *H. pylori* positivos, con invasión superficial y localización distal en el estómago⁹. Como factores pronósticos de mala respuesta al tratamiento antibiótico se han identificado los esta-

dios tumorales avanzados (estadio II o superior e incluso aquellos estadios I que sobrepasan la *muscularis* propia, con T3-T4 de la clasificación TNM), y la transición a linfoma de alto grado (o linfoma gástrico primario)⁹.

En varios estudios europeos, el 60-92% de los pacientes presentaron una regresión completa del linfoma después de uno o dos ciclos de antibióticos. De cualquier modo, hasta un 10% de casos que responden inicialmente al tratamiento antibiótico pueden desarrollar recurrencia⁸. Pese a los excelentes resultados que se han comunicado en una serie de gastrectomías totales como tratamiento de elección del linfoma gástrico primario¹⁰, y basándonos en las evidencias existentes, aun sin existir ensayos clínicos controlados al respecto, creemos que la indicación quirúrgica debe reservarse a los linfomas de alto grado y aquellos casos en los que se presuponga una falta de respuesta al tratamiento erradicador de *H. pylori* o éste no consiga la regresión. Entre éstos debemos incluir aquellos casos con estadios tumorales no iniciales (invasión de la *muscularis* propia, T3 o superiores) y los linfomas de localización proximal. Como indicador de la transformación a linfoma de alto grado¹¹ se ha identificado la acumulación de anormalidades de la p53. Son necesarios nuevos estudios para determinar exactamente los factores que condicionan un mal pronóstico con ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico.

Bibliografía

1. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338: 1175-1176.
2. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. Lancet 1993; 342: 571-574.
3. Bozourene H, Haefliger T, Delacretaz F, Saraga E. The role of *Helicobacter pylori* in primary gastric MALT lymphoma. Histopathology 1999; 34: 118-123.
4. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, Gelb A, Warnke R, Jellum E et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994; 330: 1267-1271.
5. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, De Boni M et al. 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.
6. Wotherspoon AC, Doglioni C, De Boni M, Spencer J, Isaacson PG. Antibiotic treatment for low-grade gastric MALT lymphoma. Lancet 1994; 343: 1503.
7. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after cure of *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1995; 345: 1591-1594.
8. Fung CY, Grossbard M, Linggood RM, Younger J, Flieger A, Harris N et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. Long term outcome after local treatment. Cancer 1999; 85: 9-17.
9. Steinbach G, Ford R, Glover G, Sample D, Hagemeister FB, Lynch PM et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. Ann Intern Med 1999; 131: 88-95.
10. Kodera Y, Yamamura Y, Nakamura S, Shimizu Y, Torii A, Hirai T et al. The role of radical gastrectomy with systematic lymphadenectomy for the diagnosis and treatment of primary gastric lymphoma. Ann Surg 1998; 1: 45-50.
11. Montalbán C, Manzanal A, Boixeda D, Redondo C, Álvarez I, Frutos B et al. Tratamiento del linfoma gástrico MALT de bajo grado con erradicación de *Helicobacter pylori*. Seguimiento de la respuesta histológica y celular. Med Clin (Barc) 1998; 110: 41-44.