

OCASO CLÍNICO

Linfoma del Mediterráneo; una rara causa de malabsorción

Mediterranean lymphoma: a rare cause of malabsorption

Enrique Murcio-Pérez,¹ Rafael Barreto-Zúñiga²

Resumen

El linfoma del Mediterráneo es una enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado poco frecuente fuera de Europa del Este y Norte de África. Presentamos el caso de una mujer joven con diarrea crónica y anemia por deficiencia de hierro ocasionada por infiltración de la mucosa intestinal por células linfoplasmocitarias productoras de cadenas pesadas de inmunoglobulina. La enfermedad sólo causa afectación intestinal en estadio temprano y responde bien al tratamiento antibiótico, sin embargo una vez que hay progresión por invasión de ganglios linfáticos, efecto de masa tumoral o enfermedad metastásica el pronóstico es malo y se recomienda ofrecer quimioterapia o tratamientos alternativos. La tasa inicial de remisión en estadio temprano es buena, sin embargo la progresión es frecuente y la mayoría de los pacientes mueren a consecuencia de desnutrición, sepsis u obstrucción intestinal por la infiltración masiva del intestino y otros órganos o sistemas.

Palabras clave: Linfoma del Mediterráneo, enfermedad inmunoproliferativa del tejido linfoide asociado a la mucosa, enfermedad intestinal por cadenas pesadas, México.

Abstract

Mediterranean lymphoma is a rare immunoproliferative small intestinal disease outside East Europe and North Africa. We present the case of a young female with chronic diarrhea and iron deficiency anemia caused by the presence of dense mucosal infiltrate of lymphoplasmacytic cells with truncated alpha heavy chain proteins deposition. Early stage disease only causes bowel involvement and responds well to antibiotics, however once disease progress by invasion of mesenteric lymph nodes, obstructing tumor mass or metastasize to distant organ, the prognosis is poor and chemotherapy or an alternative treatment is recommended. Initial remission rate is good in early stage, however progression is frequent and most patients die of malnutrition, sepsis or intestinal obstruction secondary to massive involvement of the bowel and other organs or systems.

Keywords: Mediterranean Lymphoma, Immunoproliferative Small Intestinal Disease, Heavy Chain Disease, Mexico.

¹Departamento de Gastroenterología.

²Departamento de Endoscopia Gastrointestinal.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
México, D. F.

Correspondencia: Dr. Enrique Murcio Pérez. Vasco de Quiroga N°15,
Sección XVI, 14000 Tlalpan, México, D. F. Correo electrónico: murcio@
hotmail.com

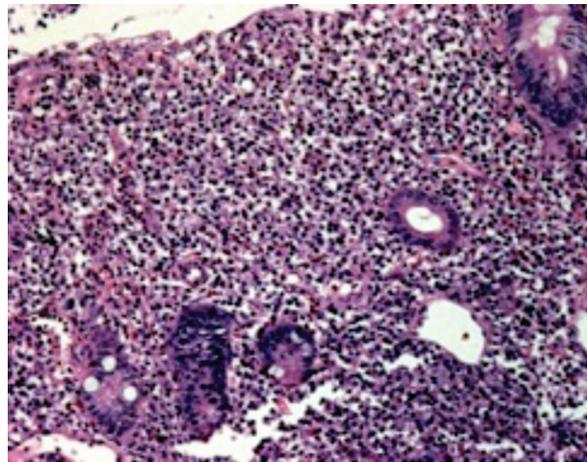
Introducción

El linfoma del Mediterráneo es una sub-variedad de los tumores del tejido linfoide asociados a la mucosa (MALT) que se caracteriza por la proliferación de células linfoplasmocíticas con capacidad de producción de fragmentos de inmunoglobulina (cadenas pesadas α). Afecta generalmente a pacientes jóvenes de medio socioeconómico bajo y es más frecuente en zonas geográficas de Europa y Norte de África razón por la cual recibe también el nombre de linfoma del Mediterráneo o enfermedad por cadenas pesadas.¹ La proliferación de estas células y de los fragmentos de inmunoglobulina, ocasiona infiltración de la mucosa. Los estudios moleculares e inmuno-histoquímicos demuestran asociación con infección por *Campylobacter jejuni*.² A diferencia de otros linfomas en los que la afectación intestinal es focal e involucra segmentos específicos del intestino, en el linfoma Mediterráneo la afección es difusa y continua. El cuadro clínico es consecuencia de la infiltración de la mucosa y ocasiona síntomas principalmente malabsortivos (diarrea, anemia carencial, dolor).³

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye infecciones bacterianas o parasitarias así como otros tipos de linfoma. El aspecto macroscópico es inespecífico y el diagnóstico final se establece mediante análisis microscópico de las biopsias del tejido afectado que muestran la infiltración masiva linfoplasmocitaria. En la mayoría de los pacientes afecta el duodeno y yeyuno proximal de manera inicial. Conforme progresa la enfermedad se pueden afectar ganglios linfáticos regionales así como otras zonas del tracto gastrointestinal y raramente infiltración medular.⁴

Cuando la enfermedad se limita a la mucosa de intestino delgado, el tratamiento antibiótico puede prevenir o retrasar la progresión con una tasa libre de enfermedad de 80% a 90% a dos años.⁵ Puede afectar la totalidad de la pared intestinal, invadir órganos adyacentes, ganglios linfáticos y dar metástasis a cualquier órgano. En casos de progresión se puede ofrecer quimioterapia, con la que se logra respuesta clínica de 50% con una supervivencia libre de enfermedad mayor a 60% a tres años.⁶ La cirugía es una opción de tratamiento básicamente paliativa cuando hay efecto obstructivo tumoral. Se desconocen los factores relacionados a la progresión. La enfermedad avanza lentamente y la mayoría de los pacientes mueren por desnutrición, sepsis, obstrucción intestinal o complicaciones propias de la infiltración masiva.⁷

○ **Figura 1.** Infiltración masiva de la mucosa intestinal por células linfoplasmocitarias. La inmunohistoquímica evidenció la presencia de cadenas pesadas.



Presentación del caso

Mujer de 18 años, de medio socioeconómico bajo. A partir de 2007 presentó diarrea crónica tipo osmótica, asociada a pérdida de peso y anemia microcítica con patrón ferroprivo sin pérdidas macro o microscópicas de sangre. Fue referida para su estudio a tercer nivel de atención practicando estudios endoscópicos que revelaron pérdida del patrón normal de la mucosa en duodeno con biopsias que mostraron infiltración masiva por células linfoplasmocitarias. Se realizaron estudios complementarios (endoscopia superior, colonoscopia, tomografía computarizada tóraco-abdominal) para estadificación de la enfermedad concluyendo cursaba con enfermedad inmunoproliferativa con afección confinada a la mucosa de intestino delgado y positividad para cadenas pesadas, información con lo que estableció el diagnóstico de *Linfoma del Mediterráneo* (**Figura 1**). Recibió tratamiento antibiótico por seis meses, con lo que se logró la resolución clínica e histológica.

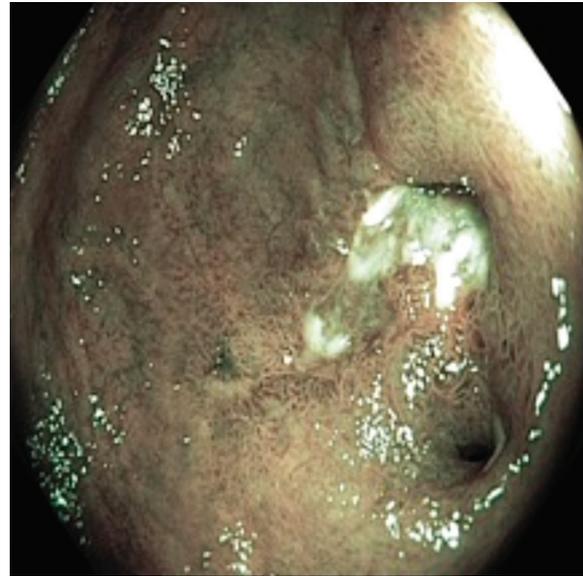
Tres años después los síntomas reaparecieron. Nuevos estudios endoscópicos mostraron recurrencia de la enfermedad a nivel de intestino delgado y una lesión obstructiva a nivel de colon ascendente (**Figura 2a y 2b**). El análisis histopatológico de ambas lesiones confirmó recurrencia de la enfermedad inmunoproliferativa por lo que se proporcionó quimioterapia combinada basada en antraciclinas, con lo que se obtuvo nueva remisión de la enfermedad.

○ **Figura 2.** Obstrucción tumoral en colon ascendente. Se observa estenosis puntiforme del colon (2a). La cromoendoscopia digital de la misma lesión evidencia la lesión ulcerada, con pérdida del patrón normal de la mucosa (2b).

A



B



Discusión

El presente caso ilustra un cuadro malabsortivo intestinal secundario a la infiltración tumoral de la mucosa del duodeno por enfermedad inmunoproliferativa lo cual va acorde a la literatura respecto a la afección preferente de pacientes jóvenes y de medio socioeconómico bajo;¹ sin embargo, en este caso no fue posible demostrar una asociación infecciosa con *Campylobacter jejuni*.

Debido a la infiltración por células linfoplasmocitarias y por cadenas pesadas se formó una barrera que impedía la adecuada absorción de nutrientes situación que favoreció el desarrollo de diarrea y anemia carencial.⁸ Posterior al tratamiento antibiótico con tetraciclina hubo mejoría clínica y regresión histológica sin embargo con el tiempo la enfermedad recurrió. Desafortunadamente la baja frecuencia de esta enfermedad no ha permitido desarrollar estudios clínicos aleatorizados o controlados por lo que el grado de evidencia es pobre. De hecho los tratamientos con antibióticos o quimioterapéuticos descritos se basan en informes de caso o en pequeños estudios piloto, realizados principalmente en la zona del Mediterráneo.^{5,6,9,10}

A este respecto vale la pena considerar que las células del infiltrado mucoso linfocítico de esta paciente son CD20+, lo que abre la posibilidad de utilizar

rituximab en la quimioterapia combinada en pacientes con progresión de la enfermedad o incluso en refractariedad, tal cual se hace con otro tipo de linfomas; sin embargo, a la fecha ningún estudio ha explorado la utilidad de este tipo de intervención.

Referencias

1. Fine K, Stone M. Alpha-heavy chain disease, Mediterranean lymphoma, and immunoproliferative small intestinal disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis, and differential diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1139-1152.
2. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-248.
3. Al-Saleem T. The pathology of immunoproliferative disease of the small intestine (IPSID): analysis of 206 cases of primary lymphomas of the small intestine. *Blood* 1997;90:2506. No recupero esta cita en Blood...verificar con el autor, la paginación no corresponde.
4. Al Saleem T, Al-Mondhry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood* 2005;105:2274-2280.
5. Akbulut H, Soykan I, Yakaryilmaz F, et al. Five year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease: a Turkish experience. *Cancer* 1997;80:8-14.
6. Salimi M, Spinelli JJ. Chemotherapy of Mediterranean abdominal lymphoma: retrospective comparison of chemotherapy protocols in Iranian patients. *Am J Clin Oncol* 1996;19:18-22.
7. Salem PA., Estephan FF. Immunoproliferative small intestinal disease: current concepts. *Cancer* 2005;11:374-382.
8. Hubmann R., Kaiser W., Radaszkiewicz T, et al. Malabsorption associated with a high-grade-malignant non-Hodgkin's lymphoma, alpha-heavy-chain disease and immunoproliferative small intestinal disease. *Gastroenterology* 1995;33:209-213.
9. Ben-Ayed F, Halphen M, Najjar T, et al. Treatment of alpha chain disease: results of a prospective study in 21 Tunisian patients by the Tunisian-French intestinal Lymphoma Study Group. *Cancer* 1989;63:1251-1256.
10. Saghir NS. Combination chemotherapy with tetracycline and aggressive supportive care for immunoproliferative small-intestinal disease lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:794-795.