

Patología de los linfomas gástricos

Cristián Carrasco L, Andrea Hernández T*

RESUMEN

Los linfomas gástricos representan neoplasias malignas hematológicas de origen extranodal. Corresponden al principal sitio de origen de los linfomas no ganglionares, no obstante su incidencia es baja constituyendo entre el 2 y el 5% de la totalidad de los tumores gástricos malignos. Histológicamente corresponden a linfomas no Hodgkin. En este artículo se revisan algunos aspectos de esta patología con especial énfasis al sistema MALT, relación entre Helicobacter pylori y linfoma gástrico MALT, presentación clínica de la enfermedad y caracteres macro y microscópicos. (Palabras claves/Key words: Linfoma gástrico/Gastric lymphomas; Linfomas MALT/MALT lymphomas).

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los linfomas gastrointestinales, y entre ellos los gástricos, corresponden a neoplasias malignas hematológicas de origen extranodal. Corresponden al principal sitio de origen de los linfomas no ganglionares, y dentro de ellos la principal ubicación es el estómago, a pesar que

su incidencia es baja constituyendo entre el 2 y el 5% de los tumores gástricos malignos¹⁻⁴. Histológicamente corresponden a linfomas no Hodgkin, y teóricamente cualquiera de los subtipos de este linfoma puede tener su asiento en tracto digestivo, sin embargo el más frecuente corresponde al tipo MALT. La clasificación de los linfomas gastrointestinales se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los linfomas no Hodgkin primarios del tracto gastrointestinal.

Células B	
1.	MALT linfomas
	a) De bajo grado
	b) De alto grado, con o sin componente de bajo grado asociado.
2.	Linfoma de células del manto (poliposis linfomatosa)
3.	Linfoma de Burkitt no endémico
4.	Otros tipos equivalentes a los tipos clásicos originados en linfonodos
5.	Relacionados con inmunodeficiencias
Células T	
1.	Asociado a enteropatía
2.	Otros no asociados a enteropatía

SISTEMA MALT

El tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) es un componente del sistema inmune altamente especializado, cuya función es proteger las superficies mucosas de toxas provenientes del ambiente externo. Se divide en cuatro compartimentos, de los cuales el más importante lo constituyen los nódulos linfoides distribuidos a lo largo del intestino y que en el íleon terminal conforman las placas de Peyer; los otros compartimentos lo conforman los linfocitos de la lámina propia, los linfocitos y células plasmáticas intraepiteliales, y el cuarto compartimento corresponde a los linfonodos mesentéricos. Este tejido linfoide es principalmente de estirpe B que se dispone en los folículos. El epitelio que cubre estos folículos presenta infiltrados de linfocitos de la zona marginal constituyendo el linfoepitelio; los linfocitos de la lámina propia son del tipo T CD4 positivo y los de la superficie epitelial a linfocitos T CD8 positivo.

Paradójicamente el sitio de origen más frecuente de este linfoma es el estómago, donde normalmente el tejido MALT es casi inexistente y es aquí donde surge un nuevo concepto, y es el que se asocia a inflamaciones crónicas en la mucosa circundante de la neoplasia; esta inflamación se asocia a *Helicobacter pylori*.

***Helicobacter pylori* y linfoma gástrico MALT.** La infección del estómago por *Helicobacter pylori* propicia a la acumulación de tejido linfático en la mucosa gástrica con la consiguiente aparición de folículos linfoides⁵; este tejido linfoide adquirido se acompaña de linfoepitelio y es la precondition necesaria para el desarrollo de un linfoma MALT. Aunque hay otras condiciones como el síndrome de Sjögren que produce la acumulación de MALT en la mucosa gástrica, la infección por *Helicobacter pylori* es la causa más frecuente^{6,7}. Los linfomas MALT se originan en zonas con gastritis crónica folicular asociada a infección por *Helicobacter pylori*; este microorganismo estimula la proliferación de células tumorales vía activación de células T las que estimularían linfocitos B dependientes de células T. Esto explicaría el hecho de que los linfomas gástricos tiendan a revertir tras la erradicación del bacilo.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los linfomas gástricos de bajo grado predominan en personas mayores de 50 años, aunque hay reportes de casos en niños. La

relación hombre mujer es de 1,5:1. Los síntomas no son específicos y suelen ser confundidos con gastritis o úlcera péptica.

APARIENCIA MACROSCÓPICA

La apariencia macroscópica sigue varios patrones, pero los más frecuentes son el polipoideo, ulcerativo tipo carcinoma, infiltrativo con o sin ulceraciones y la forma multinodular ulcerativa. El antro es el sitio más frecuente de compromiso (60 a 70%) lo que se asocia al hecho de que es el sitio de asiento del *Helicobacter pylori*. Los linfomas MALT gástricos son a menudo multifocales⁶.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Los linfomas MALT se originan en la lámina propia o en la porción profunda de la mucosa y tienden a comprometer progresivamente toda la mucosa, y posteriormente toda la pared gástrica. En la forma MALT de bajo grado las células que proliferan son tipo centrocitos y corresponden a linfomas del tipo de la zona marginal de la clasificación REAL de los linfomas⁸ (linfomas de células B). Su forma varía de linfocitos pequeños a células pequeñas clivadas o con características monocitoides. Estas células se disponen en un denso infiltrado que expande la lámina propia y que clásicamente infiltra glándulas produciendo lesiones linfoepiteliales, una de las características en el diagnóstico de MALT linfoma de bajo grado junto a las atipias moderadas de los linfocitos (Figuras 1, 2 y 3). La presencia de folículos linfoides reactivos es la regla y los linfocitos neoplásicos tienden a ocupar la zona marginal de los folículos y/o las áreas interfoliculares, las que eventualmente reemplazan las estructuras foliculares.

El diagnóstico puede ser difícil en biopsias endoscópicas si éstas no incluyen una cantidad suficiente de células atípicas y escasas o nulas lesiones linfoepiteliales, por esto se recomienda múltiples muestras. Actualmente se utiliza un sistema de grados de confianza en el diagnóstico de MALToma gástrico el cual se indica en la Tabla 2.

Los ganglios perigástricos y otros linfonodos pueden estar comprometidos secundariamente en el MALToma. Las células neoplásicas infiltran las áreas interfoliculares y progresivamente expanden la zona marginal separando los folículos, el patrón resultante imita un linfoma de células centrofoliculares. Raramente se encuentra diseminado al

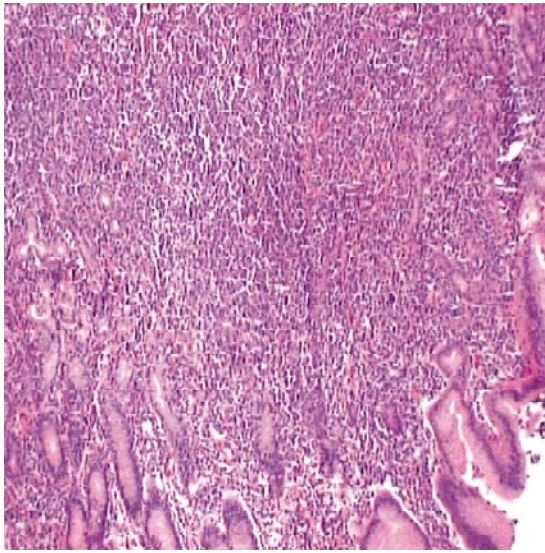


FIGURA 1. Se observa un denso infiltrado linfocitario en la lámina propia. H-E 100x.

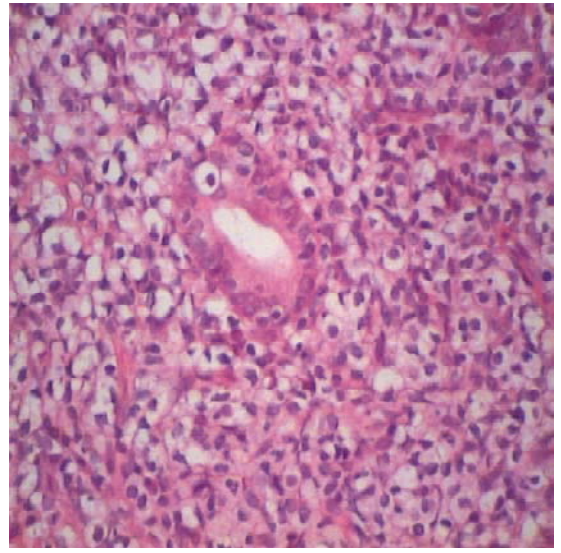


FIGURA 2. Infiltrado de células linfoides pequeñas que invaden glándulas gástricas (Linfoma MALT de bajo grado). H-E 200x.

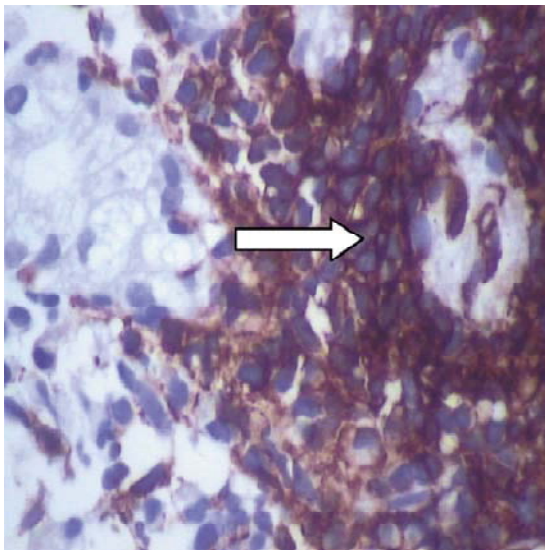


FIGURA 3. Inmunohistoquímica con CD 20 (pan B), se observan lesiones linfoepiteliales prominentes (flecha). 400X.

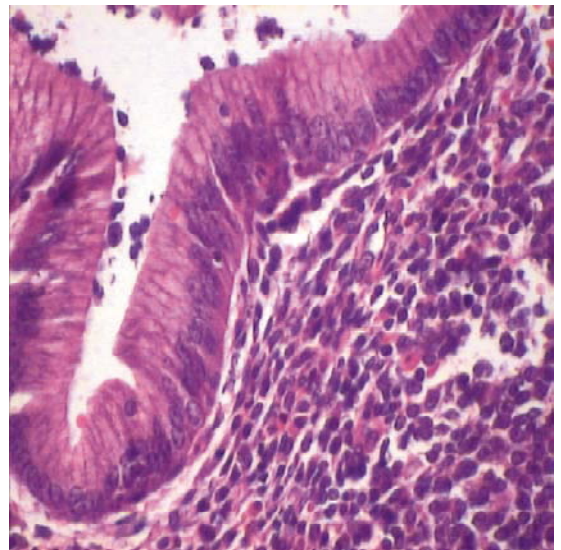


FIGURA 4. Linfoma gástrico tipo MALT de alto grado. Se observa un infiltrado linfocitario denso en la lámina propia constituido por linfocitos de mayor tamaño que los observados en el linfoma MALT de bajo grado. H-E 200X.

Tabla 2. Score histológico para el diagnóstico de MALToma⁹.

Grado	Descripción	Características histológicas
0	Normal	Escasas células plasmáticas en la lámina propia. No hay folículos linfoides.
1	Gastritis crónica activa	Pequeños acúmulos de linfocitos en la lámina propia. No hay folículos linfoides ni lesiones linfoepiteliales.
2	Gastritis crónica activa con formación florida de folículos linfoides.	Folículos linfoides prominentes con zona del manto y células plasmáticas No hay lesiones linfoepiteliales
3	Infiltrado linfoide sospechoso en la lámina propia, probablemente reactivo	Folículos linfoides rodeados por linfocitos pequeños que infiltran difusamente la lámina propia y ocasionalmente el epitelio
4	Infiltrado linfoide sospechoso en la lámina propia, probablemente linfoma	Folículos linfoides rodeados por linfocitos tipo centrocitocitos que infiltran difusamente la lámina propia, pequeños grupos de linfocitos en epitelio
5	Linfoma MALT de bajo grado	Células centrocíticas que infiltran difusamente la lámina propia con prominentes lesiones linfoepiteliales

momento del diagnóstico por lo que permite una larga supervivencia después de la terapia en comparación con otros linfomas de bajo grado de origen nodal. El compromiso de bazo y médula ósea es muy raro.

LINFOMA MALT DE ALTO GRADO

Los linfomas MALT de alto grado son dos veces más comunes que los de bajo grado y la mayoría son del tipo no Hodgkin de células grandes⁶. Los linfomas de bajo grado a veces muestran focos de células grandes blásticas dentro o en la periferia de folículos comprometidos, este patrón corresponde al inicio de una progresión a linfoma de alto grado (Figura 4). Muchas veces, cuando el patrón histológico de células grandes es el dominante,

es posible detectar áreas de linfoma de bajo grado en la periferia, lo que corresponde a un linfoma de alto grado con componente de bajo grado, lo que se traduce en un linfoma MALT de bajo grado que progresó a una forma más agresiva de la enfermedad. Se considera que es un linfoma de alto grado cuando las células grandes corresponden al 5 a 10% de la población total de células neoplásicas. La forma *de novo* de la enfermedad puede ser asumida si no se encuentra componente de bajo grado. Aquí las lesiones linfoepiteliales no se encuentran y los folículos linfoides son mucho menos comunes. Este linfoma tiende a progresar diseminándose por vía linfática y a cavidad peritoneal con mucho mayor frecuencia que el linfoma MALT de bajo grado.

REFERENCIAS

1. Pisano R, Llorens P, Durán V, Altschiller G, Goldin L, Burmeister R, *et al*: Linfomas gástricos primarios: aspectos clínicos e histológicos en 41 casos. *Rev Méd Chile* 1988; 116: 1271-6
2. Duarte I, Eugenin O, Guzmán S, Llanos O: Tumores y lesiones pseudotumorales del estómago en material de anatomía patológica. *Rev Méd Chile* 1984; 112: 26-31
3. Pisano R, Llorens P, Levy I, Backhause C, Palma M: Linfoma gástrico primario: análisis de 86 casos. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 1031-6
4. López F, Llanos O, Guzmán S, López C, Duarte I, Lezana G: Linfoma no Hodgkin del estómago: evaluación del tratamiento quirúrgico en 24 pacientes. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 1378-84
5. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, *et al*: Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50 Suppl 3: 19-24
6. Fenoglio-Preiser C: Gastrointestinal Hematologic Lesions. In: *Gastrointestinal Pathology, an Atlas and Text*. Philadelphia, Lippincott - Raven, 1998; 1135-46
7. Knowles D: Gastrointestinal lymphomas and lymphoid hyperplasias. In: *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 1235-48
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, *et al*: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 8: 1361-92
9. 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 (8871): 575-7