

Nota clínica

Caracterización clínica del linfoma no Hodgkin intestinal perforado

Clinical features in perforated intestinal non-Hodgkin lymphoma

Ovejero Gómez VJ¹, Bermúdez García MV¹, Pérez Martín A², Morales García D³

¹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cantabria.

²Centro de Salud Isabel II. Cantabria.

³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

RESUMEN

El intestino delgado representa la segunda localización más frecuente de los linfomas no Hodgkin extranodales. Sus manifestaciones clínicas iniciales poco específicas y un pronóstico infausto en ausencia de tratamiento resaltan la importancia de un diagnóstico precoz. La presencia de úlceras hemorrágicas, obstrucción y perforación visceral no resultan excepcionales en los linfomas de alto grado como el linfoma difuso de células grandes B. Una alta sospecha clínica en un apropiado diagnóstico diferencial con respecto a otras alteraciones tumorales y funcionales podría resultar

relevante para identificar la enfermedad antes de que se produzcan complicaciones.

Una cirugía de emergencia es prioritaria en presencia de formas clínicas complicadas y la administración precoz de una terapia combinada de citostáticos continua siendo el pilar fundamental de su tratamiento, con independencia de la resección, al asociarse con una alta tasa de curación de la enfermedad a pesar de incrementar el riesgo de mortalidad por complicaciones postoperatorias si se requiere cirugía. La extirpación quirúrgica en connivencia con la quimioterapia parece tener un efecto más positivo en la tasa de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad para esta variante tumoral cuando se añade una linfadenectomía.

Se presenta el caso de un paciente intervenido de urgencia por un linfoma B difuso de célula grande agresivo y perforado con afectación supra- e infradiaphragmática. Exponemos una serie de directrices

CORRESPONDENCIA

XREF

Víctor Jacinto Ovejero Gómez
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
39008. Cantabria.
victorjacinto.ovejero@scsalud.es

CITA ESTE TRABAJO

Ovejero Gómez VJ, Bermúdez García MV, Pérez Martín A, Morales García D. Caracterización clínica del linfoma no Hodgkin intestinal perforado. Cir Andal. 2024;35(4):429-433. DOI: 10.37351/2024354.10

clínicas de esta enfermedad hematológica en concordancia con otras lesiones malignas del intestino delgado así como la tendencia de tratamiento actual.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin, linfoma de células B, intestino delgado, diagnóstico, perforación.

ABSTRACT

The small intestine is the second most common site of extranodal non-Hodgkin lymphomas. Initial non-specific clinical appearance and poor prognosis without treatment highlight an early diagnosis value in this illness. Hemorrhagic ulcers, obstruction and visceral perforation are not uncommon in high-grade lymphomas such as diffuse large B-cell lymphoma. Both a high clinical suspicion and appropriate differential diagnosis regarding other tumoral and functional disorders could be noteworthy to identify the disease before complications.

Emergency surgery is a priority in presence of complicated clinical features and early chemotherapy administration remains the mainstay of treatment, regardless of surgical resection; as it is associated with a high cure rate of the disease despite increasing mortality risk due to postoperative complications when surgery is required. A combined treatment of removal and chemotherapy also appears to have a positive effect on the overall survival and disease-free survival rate for this type of tumour when lymphadenectomy is added.

We present a patient who underwent emergency surgery for an aggressive and perforated diffuse large B-cell lymphoma with supra- and infradiaphragmatic involvement. Some clinical guidelines for this hematological disorder are described in accordance with other small intestinal malignant lesions as well as current treatment trends.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, B-cell lymphoma, small intestine, diagnosis, perforation.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de intestino delgado, mayoritariamente malignos, presentan una incidencia muy baja, representando el 2'4% de los tumores gastrointestinales. Suelen presentar mal pronóstico por diagnóstico tardío debido a una semiología inicial inespecífica que puede simular un trastorno funcional. El examen físico resulta poco relevante salvo que se objetive una masa abdominal, acorde con una expansión extraluminal del tumor.

El debut de las formas malignas suele acompañarse de enfermedad avanzada mientras que la mayoría de las lesiones benignas se manifiestan asintomáticas como un hallazgo incidental. Estas circunstancias motivan que su diagnóstico precoz se realice en un halo de alto nivel de sospecha clínica. En la actualidad no existe un algoritmo diagnóstico consensuado pero los estudios de imagen con mayor rentabilidad diagnóstica son la enterografía y la enteroclasia con TC multidetector espectral al permitir conocer detalles de la mucosa, de la pared intestinal, del mesenterio y de una posible afectación ganglionar o extraintestinal. Se está desarrollando el uso de resonancia magnética en estos mismos términos, aunque todavía relegada a condiciones particulares por su menor sensibilidad^{1,2}.

Las limitaciones de la endoscopia convencional para explorar toda la longitud luminal del intestino ha sido solventada mediante el uso de la cápsula videoendoscópica, siempre que no existan lesiones estenóticas, y el desarrollo de técnicas más sofisticadas de enteroscopia con doble balón o bidireccional que permiten la posibilidad de biopsia³.

Se realiza una revisión clínica de las características clínicas más sobresalientes del linfoma B difuso de célula grande y una aproximación a otras lesiones neoproliferativas del intestino con el fin de esclarecer alguna directriz que facilite el diagnóstico precoz de estas tumoraciones.

CASO CLÍNICO

Varón de 49 años con antecedentes de tabaquismo superior a los 20 cigarrillos diarios, exadicto a drogas parenterales, obesidad mórbida y trastorno esquizotípico de la personalidad. Fue valorado con carácter urgente por dolor abdominal intenso, ausencia de tránsito intestinal y náuseas de varios días de evolución; encontrándose pendiente de completar estudio ambulatorio por dolor abdominal difuso de dos meses de evolución acompañado de pérdida de peso progresiva y sudoración.

El examen físico reveló la existencia de hipotensión y taquicardia en presencia de dolor abdominal y sensación de ocupación sólida a nivel de mesogastrio con irradiación álgica hacia ambos vacíos y signos de irritación peritoneal. Un estudio analítico mostró discreta leucocitosis con anemia y elevación de proteína C reactiva muy significativas. El diagnóstico se completó con una TC abdominal (**Figura 1**) que se informó de un voluminoso conglomerado adenopático que se extendía desde el hilio hepático en sentido caudal infiltrando vasculatura mesentérica y esplénica así como diversas asas de intestino delgado, que se encontraban apelonadas entorno a una colección aérea que sugirió perforación de las mismas.



Figura 1 Tumoración en visión axial de TC abdominal evidenciando una perforación contenida entre asas intestinales y su protusión anterior sobre la pared abdominal.

El paciente fue intervenido con carácter urgente apreciando un gran plastrón mesogástrico constituido por una tumoración mesentérica abigarrada de naturaleza adenopática que incluía epiplón mayor, colon transverso y varios bucles de asas yeyunales perforadas hacia una cloaca de contenido fecal. Se realizó una resección en bloque del plastrón y asas intestinales involucradas (Figura 2) precisando una doble anastomosis entero-entérica para la reconstrucción del tránsito digestivo. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones reseñables, salvo infección de herida quirúrgica, iniciando tratamiento precoz de quimioterapia con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ante el diagnóstico histopatológico de un linfoma B difuso de célula grande con infiltración intestinal masiva.

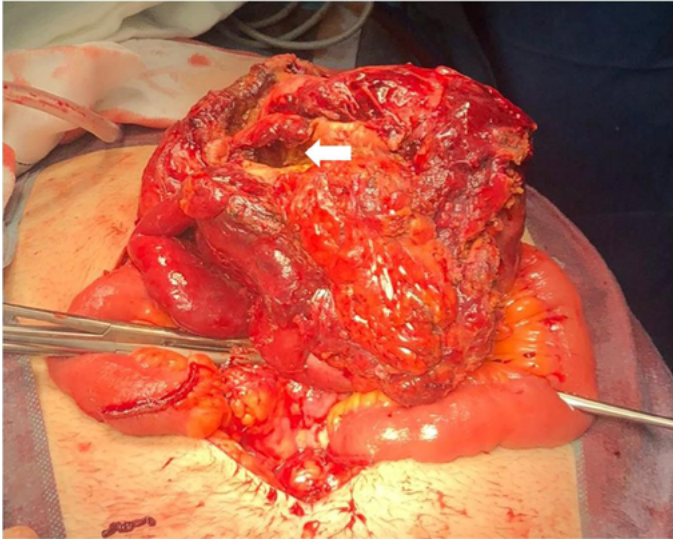


Figura 2 Exposición quirúrgica del carácter infiltrativo de la lesión y visualización de uno de los trayectos fistulosos (flecha).

El estudio de extensión confirmó la existencia de enfermedad neoplásica a nivel cervical, mediastínico, retroperitoneal y esplénico estableciéndose el diagnóstico final de linfoma no Hodgkin tipo B en estadio IVB con afectación extranodal intestinal. En la actualidad, presenta respuesta parcial al tratamiento después de finalizar el sexto ciclo manteniendo enfermedad activa al PET-scan (Figura 3) en retroperitoneo y bazo.

DISCUSIÓN

Los procesos linfoproliferativos extranodales asientan preferentemente en el aparato digestivo. El intestino delgado representa su localización más frecuente (20-30%) después del estómago⁴ y el linfoma no Hodgkin supone su variante clínica más habitual.

Los linfomas son los tumores de intestino delgado que se perforan con más frecuencia. Constituyen la tercera neoplasia primaria en esta localización con ligeras salvedades entre su estirpe B, más propia de segmentos distales y tumores voluminosos que la variante T, asociada a ulceraciones mucosas circunferenciales. Su factor pronóstico más importante viene dado por el estadiaje tumoral al diagnóstico aunque la edad, complicaciones tumorales, el volumen

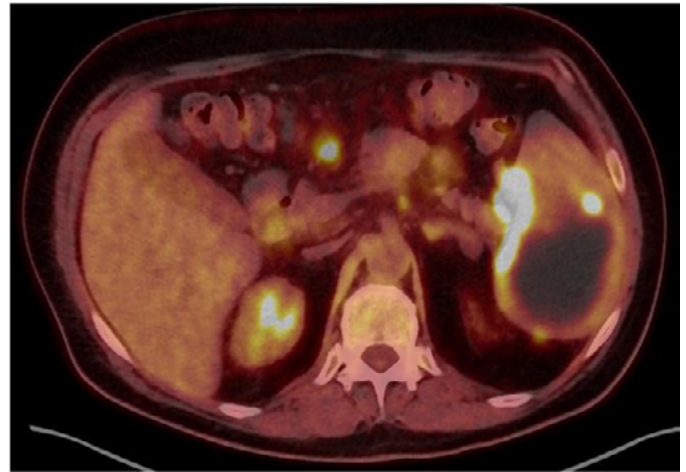


Figura 3 Estudio de PET-scan postquirúrgico que muestra afectación tumoral en el bazo y un aumento predominante de la actividad metabólica en el hilio esplénico.

tumoral, la multifocalidad, el grado histológico de malignidad y una mala respuesta al tratamiento inicial también influyen de forma negativa⁵. En el caso concreto del linfoma B difuso de célula grande, la expresión de algunos biomarcadores como el BCL-2 y Ki67 ha sido relacionada con el mal pronóstico de la enfermedad⁶.

Sus manifestaciones clínicas principales divergen poco de otras entidades malignas intestinales (Tabla 1)^{7,8}. El origen de estas neoproliferaciones tiene un carácter glandular en casi la mitad de los casos. La mayoría de las formas presentan su máxima afectación en población adulta, alrededor de los 60 años, y sexo masculino; con una localización poco definitiva y una semiología coherente con el grado de extensión tumoral. El linfoma intestinal podría guardar relación con alteraciones autoinmunes de cierta semejanza a los tumores glandulares o estados de inmunosupresión prolongada. Su supervivencia a los 5 años se cifra en el 50% con variaciones sustanciales según la estirpe tumoral. La variante T asocia un peor pronóstico debido a una menor tasa de respuesta al tratamiento.

Los tumores intestinales benignos son menos frecuentes. Su representante más frecuente corresponde al adenoma que presenta una localización, origen molecular y semiología semejante a su forma maligna. Las lesiones metastásicas son excepcionales y su sintomatología local podría estar correlacionada con la específica del tumor primario, muchas veces de localización extrabdominal, aunque no resulta excepcional su presentación como carcinoma de origen desconocido.

El linfoma B difuso de célula grande es el subtipo más habitual de las linfoproliferaciones no hodgkinianas y sus manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas antes de la aparición de complicaciones. Una cuarta parte de los pacientes requieren una cirugía urgente por perforación visceral aunque no es infrecuente la obstrucción intestinal secundaria a su crecimiento endoluminal y la hemorragia por ulceración mucosa^{9,10}.

Estas formas linfoides son más propias de varones algo más jóvenes. Los segmentos intestinales más afectados por orden de frecuencia son el ileon, yeyuno y duodeno. Su expresión clínica suele iniciarse con un dolor abdominal difuso poco específico y un síndrome

Tabla 1. Características clínicas de los tumores primarios malignos más frecuentes del intestino delgado.

Tumores malignos:	Frecuencia (%)	Localización	Edad (años)	Síntomas	Signos	Metástasis a distancia (%)	Supervivencia a 5 años (%)	Factores predisponentes
Adenocarcinoma	30-45	Duodeno (50%) Yeyuno (20%) Ileon (15%)	60-70	Dolor Pesadez postprandial Síndrome general	Anemia Obstrucción Hemorragia	32	18	Adenoma vellosos Enfermedad de Crohn Celiaquía CCR* hereditario no polipósico
Carcinoide	30-40	Ileon distal Duodeno	60-70	Dolor Síndrome carcinoide	Obstrucción	60	70	MEN**tipo I
Linfoma	15-20	Íleon (65%): estirpe B Yeyuno (25%): estirpe T Duodeno (10%)	50-60	Dolor Síndrome general	Perforación Anemia Obstrucción Masa palpable		50	Enfermedad de Crohn Celiaquía Inmunosupresión
GIST***		Indefinida	60-70	Hemorragia Dolor	Anemia Obstrucción Masa palpable	50	83	

*CCR: Cáncer colorrectal
 **MEN: Neoplasia endocrina múltiple
 ***GIST: Tumor del estroma gastrointestinal. La terapia molecular ha mejorado su supervivencia global a pesar del mal pronóstico de las variantes de alto grado.

constitucional progresivo en el que predomina la pérdida de peso por hiporexia, así como una escasa expresividad de síntomas cardinales B y ausencia de enfermedad ganglionar periférica, más propia de la variante Hodgkin.

En nuestro caso, el diagnóstico se precipitó por una cirugía de emergencia para solventar una complicación vital en un tumor voluminoso y diseminado por la cavidad abdominal y el retroperitoneo aunque el foco principal se encontrara en el yeyuno. La necesidad de varias anastomosis digestivas y la presencia de una importante carga tumoral residual generó un dilema sobre el momento más adecuado para iniciar el tratamiento citostático ante el riesgo de favorecer una necrosis tumoral y aumentar el riesgo potencial de nuevas perforaciones, fístulas anastomóticas o infecciones postquirúrgicas¹¹.

La mayoría de los estudios clínicos ponen de relieve la importancia pronóstica de un inicio precoz de la quimioterapia como tratamiento de elección, con esquemas similares a los planteados en nuestro paciente. La incorporación de anticuerpos monoclonales como el rituximab a los citostáticos convencionales ha logrado una tasa de curación cercana al 65% de los pacientes en presencia de factores de riesgo individual favorables. Algunos autores consideran que la resección quirúrgica electiva como coadyuvante podría estar indicada en ciertos casos sin un aumento en la tasa de complicaciones postoperatorias mientras que el uso de radioterapia no parece aportar beneficios en esta estirpe y localización tumoral¹²⁻¹⁴. Algunos autores consideran que la linfadenectomía asociada a la resección

visceral se acompaña de un impacto positivo tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de progresión con respecto a la resección aislada o la quimioterapia sin cirugía⁶.

En cambio, la enfermedad primaria refractaria y la recaída precoz después de una respuesta inicial al tratamiento plantean un pronóstico infausto con escasas posibilidades de tratamiento efectivo. El autotrasplante de células madre en connivencia con quimioterapia intensiva a altas dosis ha conseguido el rescate de un cierto número de pacientes en recaída¹⁵. En la actualidad, se piensa que una recaída precoz después de quimioinmunoterapia podría obtener mayor beneficio con terapias basadas en células T del receptor de antígeno quimérico ya que los casos no subsidiarios de trasplante presentan pocas opciones de tratamiento más allá de la intención paliativa¹⁶.

La escasa prevalencia del linfoma intestinal y las limitaciones de las pequeñas series retrospectivas existentes debería motivar el diseño de ensayos clínicos multicéntricos en busca de nuevas dianas terapéuticas que permitan una mejor respuesta tumoral y una reducción del riesgo de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Shinya T. Malignant small bowel neoplasms: a review of post-contrast multiphasic multidetector computed tomography. *J Med Invest* 2022; 69 (1.2): 19-24.

2. Mellnick VM. Invited commentary on "spectral CT imaging in the differential diagnosis of small bowel adenocarcinoma from primary small intestinal lymphoma. *Acad Radiol* 2019; 26 (7): e131-e133.
3. Hosoe N, Takabayashi K, Ogata H, Kanai T. Capsule endoscopy for small-intestinal disorders: Current status. *Dig Endosc* 2019; 31 (5): 498-507.
4. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features and survival data of 371 patients registered in the german multicentric study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3861-73.
5. Dias E, Medas R, Marques M, Andrade P, Cardoso H, Macedo G. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of small bowel lymphomas: a retrospective single-center study. *Porto Biomed J* 2023; 8 (3): e217.
6. Fan X, Zang L, Zhao BB, Yi HM, Lu HY, Xu PP, et al. Development and validation of prognostic scoring in primary intestinal diffuse large B-cell lymphoma: a single-institution study of 184 patients. *Ann Transl Med* 2021; 9 (20): 1542.
7. Ocasio Quinones GA, Khan Suheb MZ, Woolf A. Small bowel cancer. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2023: 32809560.
8. Teufel A, Meindl-Beinker NM, Hösel P, Gerken M, Roig A, Ebert MP, et al. Characteristics and outcome of patients with small bowel adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149 (8): 4579-90.
9. Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Iwamuro M, Okada H, Tari A, et al. Gastrointestinal follicular lymphoma: current knowledge and future challenges. *Pathol Int* 2018; 68 (1): 1-6.
10. Lighter AL, Shannon E, Gibbons MM, Russell MM. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma of the small and large intestines: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2016; 20 (4): 827-39.
11. Hu C, Zhang H. Primary small intestinal lymphoma: A rare cause of small intestinal perforation. *Asian J Surg* 2021; 44 (11): 1443-4.
12. Albrijawy R, Al Laham O, Shaheen J, Atia F, Alshiekh A. A rare case of primary non-metastatic Non-Hodgkin's diffuse large B-cell lymphoma in the ileum in a 19-year-old male manifested as intestinal obstruction - A case report. *Int J Surg Case Rep* 2022; 90: 106748.
13. Zhao F, Qin Y, Yang J, Liu P, He X, Zhou L, et al. R-CHOP immunochemotherapy plus surgery is associated with a superior prognosis in Chinese primary intestinal diffuse large B-cell lymphoma. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020; 16 (6): 385-91.
14. Iida T, Nozawa H, Sonoda H, Toyama K, Kawai K, Hata K, et al. Upfront Surgery for small intestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res* 2020; 40 (4): 2373-7.
15. Liu X, LvT, Zhang X, Li J. Extensive small intestinal diffuse large B cell lymphoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2023; 115 (5): 267.
16. Frontzek F, Karsten I, Schmitz N, Lenz G. Current options and future perspectives in the treatment of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2022; 28: 20406207221103321.