



CASO 1 -2018:

Diarrea crónica: A propósito de un caso atípico

Recibido: 20/04/2018

Aceptado: 15/07/2018

¹ Fernando Morales González

² Sebastián Montalvo Guadamuz

¹ Estudiante de Maestría en Ciencias Médicas y Médico Residente en Medicina Interna, Sistema de Estudios de Postgrado de la Universidad de Costa Rica-Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. fmorales@medicos.cr

² Médico General. Universidad de Iberoamérica

Resumen

Durante el abordaje de los pacientes con una patología predominantemente gastrointestinal es relevante considerar todas las porciones del tracto digestivo, siendo quizás la de mayor complejidad para valoración de su lumen el intestino delgado. Considerando además que los tumores de intestino delgado representan 30% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal, siendo malignas la mayoría se vuelve importante considerarlos dentro de diferencial en los pacientes principalmente con banderas rojas como síntomas constitucionales, principalmente perdida de peso no intencionada.

Abstract

During the approach of patients with a predominantly gastrointestinal pathology it is relevant to consider all portions of the digestive tract, being perhaps the most complex for assessing the lumen of the small intestine. Considering also that tumors of the small intestine represent 30% of all neoplasias of the gastrointestinal tract, being malignant the majority becomes important to consider them within differential in the patients with red flags as constitutional symptoms, mainly unintentional weight loss.

Palabras clave

Diarrea crónica; Pérdida de peso; Linfoma intestinal; Tumor intestinal.

Key words

Chronic diarrhea; Weight loss; Intestinal lymphoma; Intestinal tumor

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina en adultez media, vecina del área metropolitana costarricense, valorada en el primer semestre del 2015.

Fuente: Directa y confiable. Basal: Independiente actividades instrumentales vida cotidiana.

Antecedentes personales patológicos: Niega

Antecedentes heredofamiliares: Cancer gástrico en madre con diagnóstico al ser mayor de 60 años.

Antecedentes Quirúrgicos: Salpingectomía

Antecedentes personales no patológicos: Niega tabaquismo, enolismo, toxicomanías, transfusiones, alergia a medicamentos, contacto con enfermos, uso de agua no potable, viajes fuera de SJ en último año, uso de agua no potable. Contacto con animales: canino.

Antecedentes ginecoobstétricos: Gestas: 3

Partos: 2 Abortos:1 Cesareas:0 // Fecha última menstruación: enero/15 // Fecha último papanicolau: 2015 normal, Fecha última mamografía: no contaba con una // No relaciones sexuales de riesgo, ni uso de anticonceptivos orales ni terapia de reemplazo renal.

Padecimiento actual: Previo buen estado general, se presenta con 8 meses de pérdida de peso no intencional en el rango de 15-20kg, astenia, adinamia y dolor abdominal predominantemente epigástrico 8/10 espasmódico postprandial esporádico asociado a ingestas de alto volumen con emesis ocasional de contenido gástrico. Asocia diarrea de 3-6 deposiciones por día pastosas líquidas sin moco ni sangre.

Dicha paciente es ingresada a un Hospital Nacional del tercer nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Examen físico con hallazgos positivos: PA: 95/52 FC:70 SatO2: 95% T: 36.6 P: 46kg - 52kg. Acropaquias. Mácula hiperpigmentada umbilical circunferencial. Bocio grado I. Abdomen B/D doloroso a palpación profunda epigastrio. Edema en sitios de declive.

Estudios de gabinete: US tiroides, esofagogastroduodenoscopia con biopsia de segunda porción de duodeno, colonoscopia, US Pélvico, electrocardiograma, papanicolau, mamografía: Sin hallazgos.

Tránsito gastrointestinal: Dilatación yeyunal 60mm. Subóptimo. Serie gastroduodenal: Reflujo gastroesofágico grado III. Sobredistensión de bulbo duodenal de 5cm y distensión de yeyuno. TAC y US de abdomen: Hallazgo difuso de engrosamiento yeyunal 46-70mm(proximal patrón nodular), íleon 50mm, peristalsis disminuida. Esteatosis hepática difuso. Cápsula endoscópica: Tiempos para primera imagen gástrica: 1:29 minutos, duodenal: 28 minutos. Zona localizada en yeyuno proximal, se observa imagen de 2 asas intestinales divididas por pliegue transversal lo que condiciona estrechez parcial y retención de la capsula por las restantes 7 horas de estudio. No se observan lesiones de la mucosa.

Cultivos y frotis: Hemocultivo // Coprocultivo // Urocultivo // Espuñocultivo y frotis sin visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes seriados (tres).

Coproestudio: Grasa en heces (variable) Azúcares reductores (variable) Leucos (-) Eritros (-).

Ante la ausencia de diagnóstico posterior al estudio extenso analítico, endoscópico y de imágenes realizado se decide realizar laparoscopia diagnóstica con toma de biopsia transmural entérica con los siguientes hallazgos: Asas de intestino delgado dilatadas a expensas de lesión yeyunal a 270cm de la válvula ileocecal involucrando serosa la cual retrae con adherencia extensa desde lesión hacia otras asas intestinales generando efecto pseudooclusivo. Con múltiples adenopatías en meso de yeyuno en la cercanía a la lesión previa descrita.

En la histología el servicio de patología describe: Pared intestinal infiltrada en su totalidad por una neoplasia linfoide ulcerada de células grandes con patrón difuso. Inmunofenotipo B: CD20, CD79 y BLC2 (+). Negativas para CD5 y ciclina D1. Con diagnóstico histológico de linfoma de células grandes B primario de intestino delgado.

Dicha paciente es remitida al Servicio de Hematología del Hospital General de referencia para continuar con su manejo terapéutico.

Ante dichos hallazgos previo planteados y la analítica de laboratorio que se muestra en la tabla adjunta se propone una revisión de esta patología infrecuente con presentación clínica como diarrea crónica.

Rango de Referencia			ELECTROLITOS, PRUEBAS DE FUNCION RENAL Y HEPATICA		
HEMOGRAMA					
WBC	5-10 x 10 ³	3.1	Glicemia	70-100 mg/dL	75
RBC	4.5- x10 ⁶	4.22	BUN	8-20 mg/dL	14
Hb	12.5-14.8 g/dL	10.4	Creatinina	0.42-1mg/dL	0.6
Hto	38-47%	33	Proteínas totales	6.4-8.3 g/dL	5.7
MCV	90-101 fL	69	Albumina	3.5-5 g/dL	2.9
MCH	26-35 pg	20	Globulinas	2-3.5 g/dL	2.8
PK	200-450 x 10 ³	377	Bilirrubina total	0.3-1.2 mg/dL	0.3
Linfocitos	20-40%	59	Bilirrubina directa	0.01-0.5 mg/dL	0.1
Monocitos	2-10%	10	Bilirrubina indirecta	0.5-1 mg/dL	0.2
PMN	40-80%	29	AST	10-42 IU/l	19
Eosinófilos	1-6	2	ALT	10-40 IU/l	12
Basófilos	2	-	Fosfatasa alcalina	38-126 IU/l	50
Reticulocitos	%	0.72	DHL	98-198 IU/l	140
Indice de reticulocitos	>3 en anemia	0.4	SODIO	136-145 mmol/l	133
Bandas		10%	POTASIO	3.5-5.1 mmol/l	4.1
OTROS			CLORURO	98-107 mmol/l	104
PCR	<0.345 mg/dl	0.66	CALCIO	8.6-10.3	8.4
VDRL	diluciones	NR	FOSFATO	2.5-4.5 mg/dL	3.8
Electroforesis Hb		AA	MAGNESIO	1.9-2.7 mg/dL	1.9
IgA	70-400 mg/dl	390	ZINC	72-155 ug/dl	79
IgG	700-1600 mg/dl	1660	SELENIO		
IgM	40-230 mg/dl	114	GGT	7-50 IU/l	
TIEMPOS DE COAGULACION					
			TP%	70-100%	81
			INR	1-1.1	1.16
			TTP	20-30 seg	27.7
			FIBRINOGENO	200-400 ng/dL	
			Dimero D	<233 ng/dL	

PPD		Neg		
Ac nucleares	<1,1	NEGATIVO	Anti-transglutaminasa IgA	Neg
Fc reumático	<15 UI/ml	10	Anti-Gliadina	Neg
Ferritina		7	Colesterol	<200mg/dl
Cap fij Fe	10-40 mg/dl	6	Triglicéridos	<150mg/dl
SEROLOGIAS			HDL	>49mg/dl
HIV		Negativo	LDL	<100mg/dL
Hep B		Negativo	HORMONAS	
Hep C		Negativo	TSH	0.4-4 uIU/ml
CMV		Negativo	T4 libre	0.742-1.76 ng/dl
EBV		Negativo	25OHVitD	75-250 nmol/L
VES	40-230 mg/dl	63		5.040
				1.150
				69.99

■ **Tabla 1.** Analítica completa realizada a la paciente en cuestión.

Discusión y análisis del caso

Los tumores de intestino delgado representan 30% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal, son malignos en aproximadamente dos tercios¹, de todos los tumores de intestino delgado, 90% de estos son adenocarcinomas, seguido en frecuencia por el linfoma primario intestinal, que representa del 1-4% de los tumores malignos de intestino delgado². El linfoma difuso de células B grandes entra a su vez dentro de la clasificación de linfoma no hodgkin, el tracto gastrointestinal es lugar donde más frecuentemente podemos encontrar estos linfomas especialmente en estómago, seguido de intestino delgado y colon. De todos los linfomas no hodgkin de ubicación gastrointestinal un 25% al 35% de los casos se ubican en intestino delgado, con una distribución relativamente más marcada en duodeno y una frecuencia semejante en yeyuno e ileon.³

El sistema gastrointestinal es expuesto diariamente a antígenos respecto a los cuales el sistema inmune debe lograr un balance entre la tolerancia a los antígenos y la respuesta inmune contra estos.² Cuando este equilibrio se ve alterado debido a una falla en la respuesta inmune se ve alterada, esta falla

se ha hipotetizado como explicación fisiopatológica a la aparición de neoplasias como el linfoma.

Clasificación y estadiaje de los linfomas intestinales

Los linfomas primarios de intestino delgado se pueden clasificar en 3 grandes grupos: IPSID (llamado también: enfermedad de cadenas pesadas alfa), No-IPSID (siendo en este grupo el linfoma difuso de células B grandes, que representa el caso de nuestra paciente y el subtipo más frecuente de linfoma no hodgkin) y Enteropatía asociada a linfoma de células T2.

Para catalogar un linfoma como primario debe cumplir con los siguientes criterios al momento del diagnóstico: a) afección exclusiva de intestino y ganglios linfáticos regionales en la laparotomía, b) Hígado y bazo no afectados a excepción del compromiso por continuidad, c) frotis de sangre periférica normal, d) ausencia de ganglios linfáticos palpables, e) ausencia de linfadenopatías mediastínicas en la radiografía de torax.²

Estadio	Extensión de la enfermedad
I	Tumor confinado en tracto gastrointestinal a un solo sitio primario o múltiples lesiones contiguas.
II	Tumor se extiende del sitio primario en tracto gastrointestinal, ya sea a nódulos linfáticos o invasión directa confinada a bajo el diafragma.
II E	Tumor penetra la serosa y envuelve estructuras adyacentes.
II ₁	Envuelve nódulos locales
II ₂	Envuelve nódulos distantes.
III	Evidencia de enfermedad supradiafragmática.
IV	Enfermedad diseminada por encima y por debajo del diafragma.

■ **Tabla 2.** Estadiaje de tumores intestinales.

Factores asociados

En la patogenia de los linfomas se han identificado factores de riesgo siendo dentro de ellos los más importantes estados inflamatorios de larga data (ej. Enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal), Infecciones recurrentes o de larga data (infecciones por helicobacter pilory y Campylobacter jejuni), estados de inmunosupresión crónica (sida, post-transplante, iatrogénicos.) Todos estos mecanismos sostenidos de estimulación antigénica resultan en una respuesta inmune reactiva o aberrante que eventualmente culmina en un linfoma².

Presentación clínica

La enfermedad diarreica crónica no inflamatoria, que suele ser asociada a perdidas substanciales de peso se asocia a 3 causas principales, en orden de frecuencia, esta diarrea se da por malabsorción de nutrientes, neoplasia e isquemia⁴. En nuestro caso clínico la paciente presentó una malabsorción de nutrientes provocada por la presencia de la neoplasia. La diarrea crónica en estos casos es causada por procesos linfoproliferativos secundario a producción de citoquinas que estimulan la secreción intestinal⁵.

Los síntomas clínicos más comúnmente asociados a tumores de intestino delgado son la obstrucción y el sangrado. La obstrucción suele manifestarse como dolor abdominal cólico que es recurrente. El dolor usualmente es periumbilical y ocurre seguido de las comidas, puede estar asociado a distensión náuseas y vomitos⁶, las acropaqias suelen ser otro hallazgo característico de los linfomas de intestino delgado², otro hallazgo clínico importante es presencia de masa palpable³.

Diagnóstico

El diagnóstico ante la sospecha de un linfoma intestinal se pueden utilizar 4 herramientas: la radiografía con contraste, la tomografía computarizada de abdomen, la endoscopia convencional y la capsula endoscópica. Cabe destacar también que la técnica laparoscópica exploratoria o la laparotomía exploratoria como primera opción únicamente está indicada, cuando la presentación inicial del cuadro clínico sea una obstrucción, una perforación o hemorragia masiva¹, la perforación suele ser una presentación infrecuente, es más común ver esta complicación en un linfoma que en un adenocarcinoma.³ Dentro de las limitaciones que presenta la radiografía de contraste y la tomografía computarizada con medio de contraste, son retrasos en la ingestión del contraste o un estudio incompleto debido a la distensión intestinal, lo que limita la interpretación del estudio⁷. La cápsula endoscópica es un estudio mejor tolerado por los pacientes y comparado con otras técnicas endoscópicas ha demostrado superioridad en detectar lesiones en intestino delgado⁸. Además la cápsula endoscópica se ha erigido como la técnica de elección para el estudio de los pacientes con hemorragia digestiva oculta, también se ha demostrado ser de gran utilidad para detección de tumores^{9,10}.

Patología

■ Macroscópica

Los linfomas se presentan típicamente dentro del lumen intestinal como masas exofíticas ulceradas, a veces como lesiones elevadas con erosión y eritema, la mayoría de veces es una sola pero ocasionalmente se pueden ver múltiples lesiones. Tipicamente muestran invasión mural profunda, aunque algunas veces la invasión puede ser superficial².

■ Microscópica

La histología de la lesión, importante como factor predictor de agresividad de la enfermedad es el inmunofenotipo del linfoma, el linfoma difuso de células B grandes puede confirmarse mediante histoquímica. Las células tumorales en generalmente expresan antígenos de células B (CD19, CD20, CD22, CD79a), así como CD45.

Del 50 a 75 % de los tumores expresan inmunoglobulina monoclonal (Ig) de superficie o citoplasmática, más a menudo IgM¹¹. La expresión de CD30 está presente en aproximadamente el 25 % de los casos (particularmente su variante anaplásica) y se asocia con una enfermedad más favorable¹². La expresión del CD5, un hallazgo poco frecuente y asociado con una enfermedad más agresiva y peor pronóstico^{13,14}. 25 a 80 % en varios estudios expresan proteínas de leucemia de células B / linfoma 2 (BCL-2)^{15,16}. Aproximadamente el 70 por ciento expresa la proteína de linfoma de células B 6 (BCL-6); Esta expresión de proteínas es independiente de la transposición del gen BCL-6^{17,18}.

Comparativamente cabe denotar que el inmunofenotipo de nuestra paciente es característico con marcadores CD20, CD79 positivos y presenta sobre expresión de BCL-2 y negatividad para CD5 y ciclina D1, estos 2 últimos han sido asociados a enfermedades más agresivas y de peor pronóstico.

Pronóstico y tratamiento

En el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes es clave el estadiaje al momento del diagnóstico y a la vez un factor pronóstico, en los tumores de intestino delgado típicamente en linfomas su diagnóstico suele ser tardío con al menos la mitad de los pacientes diagnosticados en estadio 3 y 4, a su vez menos del 30 % de estos pacientes tienen tumores resecables quirúrgicamente. En estadio 1 la tasa de supervivencia es del 40 % al 60 % en los próximos 5 años, mientras en el estadio 2 es del 20 % a 5 años³.

En estadios iniciales la resección quirúrgica del tumor, seguido de terapia de radiación ha demostrado curación de la enfermedad hasta en un 75 % de los casos, mientras en estadios avanzados se recomienda la resección quirúrgica seguido de un régimen de quimioterapia R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab.)

que puede acompañarse eventualmente con radiación¹⁹. Los linfomas de intestino delgado a pesar de parecer localizados tienen la tendencia a ser biológicamente más agresivos y comúnmente terminan requiriendo terapia sistémica como manejo definitivo. Se ha visto cada vez más que la terapia sistémica es considerada el tratamiento principal de estas lesiones. Pero se ha visto que la intervención quirúrgica en pacientes con linfomas de intestino delgado con histologías favorables, que son refractarios al tratamiento con quimioterapia, tienen buena evolución³. También se ha visto en linfomas tipo MALT una asociación con H.Pilory incluso existiendo reportes de histología con remisión luego de la erradicación del H.Pilory con antibióticos²⁰.

La recomendación final del tratamiento de los linfomas de intestino delgado es que debe de hacerse por consenso con un equipo multidisciplinario, para definir el manejo de primera linea^{21,22,23}.

Referencias Bibliográficas

1. Maria P, Antoni C. Capítulo 30: Tumores del intestino delgado en Montoro M (compilador) et al. Gastroenterología y hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica. Madrid, Jarpyo Editores; 2012. p.435-442 ISBN: 978-84-92982-31-9.
2. Anita S. A practical approach to small lymphoid cell infiltrates in the lower gastrointestinal tract. *Diagn Histopathol* 2014; 137-143
3. Michael W, Keith D, et al. Greenfield's surgery: scientific principles and practice 2011;50: 790-792.
4. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116: 1464-1486.
5. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med.* 1994; 330:602-5.
6. Shirley C, Carol E. Gastrointest Endoscopy Clin N Am: Small bowel tumors. 2009;19: 461-479.
7. Dave-Verma H, Moore S, Singh A, et al. Computed tomographic enterography and enteroclysis: pearls and pitfalls. *Curr Probl Diagn Radiol* 2008; 37(6):279-87.
8. Triester S, Leighton J, Leontiadis G, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2407-18.
9. Cobrin GM, Pittman RH, Lewis BS. Increased diagnostic yield of small bowel tumors with capsule endoscopy. *Cancer* 2006; 107:22-7.
10. Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy* 2005; 37:960-5.
11. Ottensmeier CH, Stevenson FK. Isotype switch variants reveal clonally related subpopulations in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2000; 96:2550.
12. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, Gascoyne RD. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol* 2014; 167:608.
13. Stein H, Lennert K, Feller AC, Mason DY. Immunohistological analysis of human lymphoma: correlation of histological and immunological categories. *Adv Cancer Res* 1984; 42:67.
14. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002; 99:815.
15. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90:244.
16. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101:78.
17. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD. Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol* 1999; 30:803.
18. De Leval L, Ferry JA, Falini B, et al. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells? *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1277.
19. Rawls R, Vega K, Trotman B. Small bowel lymphoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6(1):27-34.
20. Keung YK, Higgs V, Albertson DA, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the jejunum and *Helicobacter pylori* – chance association. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(8):1413-6.
21. Bilemoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249:63-71.
22. Cheung MC, Housri N, Ogilvie MP, et al. Surgery does not adversely affect survival in primary gastrointestinal lymphoma. *J Surg Oncol* 2009; 100:59-64.
23. Gollub MJ. Imaging of gastrointestinal lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2008; 46:287-312.

Conflictos de intereses/ Agradecimientos

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte. Se agradece a la Caja Costarricense del Seguro Social por ser la institución donde se manejo el caso en cuestión.