CONFERENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

Ascitis y síndrome constitucional en una mujer de 70 años

C. Muñoz Codoceo, M. Pérez Carreras, M. Garrido Ruiz¹, M. A. Martínez González¹, E. Ulloa Márquez, C. Yela San Bernardino y J. A. Solís Herruzo

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo y ¹Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Muñoz Codoceo C, Pérez Carreras M, Garrido Ruiz M, Martínez González MA, Ulloa Márquez E, Yela San Bernardino C y Solís Herruzo JA. Ascitis y síndrome constitucional en una mujer de 70 años. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 280-286.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Dra. Carolina Muñoz Codoceo. Mujer de 70 años, nacida en Ecuador, que acude al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario "12 de Octubre" por aumento del perímetro abdominal, edemas en miembros inferiores y estreñimiento de 10 días de evolución. Presentaba un síndrome constitucional con pérdida de 10 kg de peso en los últimos tres meses, que no se acompañaba de dolor abdominal, náuseas, vómitos o fiebre. Tampoco refería signos de sangrado digestivo. Entre sus antecedentes personales figuraban: diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y una hepatitis aguda en la juventud. Había sido intervenida de cesárea a los 30 años de edad, sin haber recibido transfusiones sanguíneas. Entre sus antecedentes familiares destacaba un hermano fallecido a los 50 años por cirrosis hepática de etiología desconocida. Seguía tratamiento crónico con metformina y negaba hábitos tóxicos. La enferma había viajado a España desde su país de origen 2 meses antes de ser ingresada en nuestro hospital.

A la exploración física la tensión arterial era de 90/50 mmHg y la temperatura de 36,8 °C. La paciente estaba consciente y orientada, impresionaba de enfermedad grave y destacaban los signos de malnutrición y deshidratación. Presentaba un abdomen con semiología de ascitis

(distensión, matidez cambiante y oleada positiva), edemas en los miembros inferiores y una disminución del murmullo vesicular en la base pulmonar derecha. No se encontraron estigmas de hepatopatía crónica, dolor a la palpación abdominal, masas ni visceromegalias.

Los resultados de los análisis de sangre periférica fueron los siguientes: Hb: 14,3 g/dl; Hcto, 43%; VCM, 90 fl; plaquetas, 350.000/mm³; leucocitos, 11.150 (neutrófilos 79%, linfocitos 12%, monocitos 6%, eosinófilos 0,6%, basófilos 0,2%); VSG, 4 mm (1ª hora); protrombina 95%; tiempo de cefalina 36"; LDH 454 UI/l; AST 51 UI/l; ALT 19 UI/l; GGT 103 UI/l; fosfatasa alcalina 146 UI/l; bilirrubina 0,3 mg/dl; albúmina 2,9 g/dl; proteínas 6 g/dl; creatinina 1,8 mg/dl; ácido úrico 14 mg/dl; marcadores tumorales: CA-125, 1017 U/ml (N ≤ 35 UI/ml); CEA, CA 19,9, CA 15,3 y α -feto proteína: normales. El estudio etiológico habitual de hepatopatía crónica (viral, metabólico y autoinmune) resultó negativo y los valores de las hormonas tiroideas estaban dentro de la normalidad. *El estudio del líquido ascítico (LA)* mostró los siguientes resultados: leucocitos 3.700 (10% polimorfonucleares; 90% mononucleares); hematíes 0%; glucosa 72 mg/dl; proteínas 2,6 g/dl; albúmina 1,1 g/dl; amilasa 52 UI/l; LDH 2590 UI/l; triglicéridos 22 mg/100; ADA 10,2 U/l (N ≤ 50); BAAR negativo; cultivo en medio de Löwenstein negativo; IFN-gamma: 500 pg/ml (104-1600). Inmunohistoquímica del LA: ausencia de células de fenotipo epitelial. Extensión del LA: 93% de PMN, 1,2% de macrófagos y 5% de células de aspecto linfocito con citoplasma muy basófilo y núcleos inmaduros con nucleolos. Inmunofenotipo celular de LA por citometría de flujo multiparamétrica: población linfocitoide escasa sin monoclonalidad en la población B; 1,7% de células de inmunofenotipo de línea plasmática con expresión citoplásmica de cadenas ligeras Kappa ("su escasa representación no permite establecer un diagnóstico"); resto de celularidad constituida por monocitos y neutrófilos. Se realizaron dos citologías del LA; la primera fue negativa para células malignas y la segunda fue informada como "sospechosa de malignidad". Se efectuó

Recibido: 09-01-07.
Aceptado: 09-01-07.

Correspondencia: Carolina Muñoz Codoceo, Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. e-mail: carolviaje@hotmail.com

una *ecografía abdominal* en la que se observaron datos de cirrosis hepática sin signos de hipertensión portal, junto con una ascitis grado 2/3 que interfería parcialmente la exploración. La *ecografía ginecológica* puso de manifiesto “masas conglomeradas en pelvis compatibles con carcinomatosis y tejido ovárico de aspecto abigarrado”, confirmando la existencia de abundante ascitis. La *ecografía transvaginal* mostraba un útero con endometrio atrófico sin patología y líquido libre tabicado en pelvis menor, sin visualizarse masas anexiales. En la *TAC abdomino-pélvica* se encontraron datos de hepatopatía crónica y ascitis masiva, sin esplenomegalia ni dilatación de la vena porta. Existían dilataciones varicosas en el territorio mesentérico con afectación heterogénea de la grasa mesentérica, en posible relación con implantes o adenopatías a este nivel, así como un engrosamiento inespecífico de la pared gástrica y del colon sigmoideo. Se efectuó una *colonoscopia* hasta 60 cm de margen anal, que puso de manifiesto un colon dilatado y aperistáltico, sin otras alteraciones.

Dos semanas después de su ingreso en la planta de Aparato Digestivo, el cuadro se complicó con una hemorragia digestiva grave. Se realizó un procedimiento diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dra. Carolina Muñoz Codoceo. En resumen, se trata de una mujer de 70 años, hispanoamericana, con ascitis abundante, edemas en miembros inferiores, estreñimiento y un síndrome constitucional de tres meses de evolución. En la analítica destacaban los siguientes resultados: leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, hipoalbuminemia, alteración leve del perfil hepático (GOT y GGT), aumento de la LDH y deterioro de la función renal, junto con hiponatremia e hiperuricemia. En el estudio del LA los leucocitos estaban aumentados, predominando el porcentaje de mononucleares, los niveles de LDH se encontraban también por encima de la normalidad y en una de las citologías se identificaron células malignas. Los niveles de CA-125 estaban elevados, tanto en sangre periférica como en el LA, y la diferencia entre el valor de la albúmina en el suero y en el LA (GASLA: albúmina_s-albúmina_{LA}) resultó mayor de 1,1 g/dl. Como conclusión de las pruebas de imagen, se hallaron datos de hepatopatía crónica vs. cirrosis, ascitis masiva y masas pélvicas de posible origen carcinomatoso con los ovarios de aspecto abigarrado, así como un engrosamiento de la pared gástrica y del sigma, sin identificarse patología en una colonoscopia izquiérra.

Las principales causas de ascitis se pueden clasificar en dos grandes grupos en función del GASLA. Este gradiente resulta de sustraer el valor de la albúmina en el LA al de esta proteína en el suero y es un indicador indirecto y preciso de la presión portal (1,2). Así, un GASLA elevado ($\geq 1,1$ g/dl) indica la presencia de HTP con una certeza cercana al 97%. Por el contrario, un GASLA bajo ($< 1,1$ g/dl), permite orientar el diagnóstico etiológico de la ascitis hacia el grupo de causas sin HTP (Tabla I).

Tabla I. Clasificación etiológica de la ascitis en función del gradiente seroascítico de la albúmina (GASLA)

$\geq 1,1$ g / dl	$< 1,1$ g / dl
<ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis hepática (80%) - Trombosis portal - Síndrome de Budd-Chiari - Enfermedad venooclusiva - Tumores hepáticos primarios (hepatocarcinoma) - Metástasis hepáticas masivas - Hepatitis alcohólica - Insuficiencia hepática aguda grave - Hígado graso del embarazo - Ascitis cardiaca (5%) - Mixedema - Ascitis mixtas (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinomatosis peritoneal (10%) - Tuberculosis (2%) - Infección por bacterias, hongos y parásitos - Síndrome de Meigs - Mesotelioma peritoneal - Hipoalbuminemia severa (síndrome nefrótico, enteropatía pierde proteínas, malnutrición) - Peritonitis granulomatosa: Crohn, sarcoidosis - Serositis en las conectivopatías - Ascitis quillosa (obstrucción linfática por traumatismo, linfoma, tuberculosis, filaria, anomalías congénitas) - Ascitis pancreática - Ascitis biliar (postquirúrgica o traumática) - Diálisis peritoneal

En el caso clínico que discutimos el cálculo del GASLA resultó ser $\geq 1,1$ g/dl, valor que nos sitúa en el grupo de enfermedades que cursan con ascitis secundaria a HTP, de las que la cirrosis hepática es la más frecuente. Aunque la ecografía y la TAC abdominal de nuestra paciente mostraban signos de hepatopatía, esta no se acompañaba de datos indirectos de HTP como son la dilatación del eje esplenoportal y la esplenomegalia. Además, la enferma negaba la exposición a sustancias hepatotóxicas, como el alcohol y algunos fármacos, y el estudio habitual de causas de enfermedad hepática crónica resultó negativo, datos que hacen poco probable el diagnóstico de cirrosis. Sin embargo, con la información de que disponemos, no es posible descartar con seguridad la etiología esteatohepatítica, sobre todo en una paciente diabética (3). La ausencia de encefalopatía hepática y de coagulopatía, además del perfil hepático, y la evolución subaguda del cuadro, permiten excluir una insuficiencia hepática aguda entre los posibles diagnósticos de la paciente que presentamos. Las causas vasculares de ascitis con HTP (síndrome de Budd-Chiari y enfermedad venooclusiva) y las lesiones del parénquima hepático sospechosas de malignidad (hepatocarcinoma, metástasis) pueden descartarse por las pruebas de imagen realizadas. Por último, la ausencia de cardiopatía y de signos de insuficiencia cardiaca, así como la normalidad de las hormonas tiroideas, excluyen la ascitis cardiaca y la mixedematosa en la paciente que comunicamos (1,4).

El GASLA elevado y la presencia de células malignas en el LA del caso que se discute son diagnósticas de una ascitis mixta (1,2). El 5% de ascitis que cursan con GASLA $\geq 1,1$ g/dl se denominan “mixtas” y se caracterizan por tener dos etiologías, generalmente una

cirrosis hepática y otra, como la tuberculosis o la carcinomatosis peritoneal (4). El lugar de procedencia de nuestra paciente, la clínica sistémica y el predominio de leucocitos mononucleares en el LA, nos obliga a considerar la posibilidad de una tuberculosis peritoneal subyacente (5). Además, la tuberculosis puede producir elevación del CA-125 de forma inespecífica, como en el caso que nos ocupa (Tabla II). El diagnóstico de la peritonitis tuberculosa suele ser difícil porque los resultados bacteriológicos del LA o de tejido peritoneal tras una laparoscopia, generalmente se obtienen con retraso. La cuantificación en el LA de interferón-gamma (IFN- γ) y de adenosina deaminasa (ADA) son métodos rápidos y no invasivos que han demostrado una sensibilidad del 97% y una especificidad del 94-97% para el diagnóstico de tuberculosis (6). El hecho de que se trate de una enfermedad poco frecuente y la ausencia de datos de infección tuberculosa en el LA de nuestra paciente (ADA e IFN- γ no elevados, BAAR y cultivo en medio de Löwenstein negativos), hacen que el diagnóstico de ascitis tuberculosa sea poco probable.

En nuestro caso, el hallazgo de células malignas en el LA es diagnóstico prácticamente seguro de malignidad y la citometría de flujo puede aumentar la probabilidad de un diagnóstico positivo (7). Los tumores malignos son la causa del 10% de ascitis y la ascitis maligna está presente en el 15-50% de los pacientes oncológicos (8). Se han propuesto

varios mecanismos de producción de ascitis tumoral (7,9): a) por infiltración peritoneal directa por las células neoplásicas (carcinomatosis peritoneal); b) secundaria a HTP, por compresión o invasión tumoral del eje esplenoportal; c) producida por obstrucción neoplásica de las venas suprahepáticas (síndrome Budd-Chiari); y d) causada por compresión extrínseca y obstrucción de los vasos linfáticos abdominales (ascitis quílosa). Además, existen estudios que demuestran que algunas citoquinas como la IL-2, el TNF- α o el factor de crecimiento endotelial vascular, pueden participar en el mecanismo de formación de la ascitis maligna (7). La citología del LA detecta ascitis maligna siempre que las células tumorales se desprendan al LA, es decir, en la carcinomatosis peritoneal y no en los casos de metástasis hepáticas, hepatocarcinoma o linfoma maligno con obstrucción linfática, en los que el mecanismo de formación de ascitis es otro. Por otro lado, la ascitis relacionada con cáncer puede asociarse a un recuento elevado de PMN en el LA, presuntamente debido a que las células tumorales atraen neutrófilos hacia el líquido, y este aumento puede generar confusión con una PBE. Sin embargo, en la ascitis maligna generalmente predominan los linfocitos, como sucede en el caso que nos ocupa (7).

La ascitis maligna es una manifestación de enfermedad tumoral avanzada y conlleva una supervivencia media de dos meses, sea cual fuere su origen. El 80% de los casos de ascitis maligna tiene su origen en neoplasias de ovario, mama, endometrio, colon, estómago, páncreas y bronquios (8,9). Los tumores de ovario son la causa más frecuente de ascitis maligna, en el 70% de los casos afectan a mujeres de 40-60 años de edad y suelen manifestarse como sensación de plenitud y distensión abdominal (10,11). En el caso que presentamos, la imagen obtenida en la ecografía ginecológica de masas conglomeradas pélvicas con un ovario abigarrado, junto con la elevación sérica del marcador CA-125, establecen la sospecha diagnóstica de una neoplásica ovárica y carcinomatosis peritoneal secundaria. Además, es muy frecuente que estos tumores se acompañen de ascitis e incluso de hidrotórax (síndrome de Meigs), como sucede en nuestra paciente (5,11,12). Sin embargo, la ecografía transvaginal no detectó masas anexiales ni en la TAC se hallaron lesiones a este nivel. Además, se sabe que la principal utilidad de los marcadores tumorales, como el CA-125, es el seguimiento de los procesos tumorales y no su diagnóstico y que este marcador, también puede elevarse en una gran variedad de procesos (Tabla II).

Los tumores gástricos constituyen la segunda causa de ascitis maligna (8). Son más frecuentes en los varones y suelen diagnosticarse entre los 65 y 74 años de edad, con una incidencia mayor en Japón, países de Hispanoamérica y la ex-Unión Soviética. El cáncer gástrico se clasifica en dos grupos: adenocarcinoma y linfoma (13). Los adenocarcinomas representan el 90-95% de todos los tumores de estómago y pueden ser de dos tipos: "intestinal o expansivo", más diferenciado, y "difuso o infiltrativo", poco diferenciado, de carácter endémico y con peor pronóstico. El "tumor de Krukenberg" está incluido dentro

Tabla II. Causas de elevación sérica del CA-125

<i>Causas ginecológicas</i>	
<i>Benignas</i>	<i>Malignas</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Adenomiosis - Endometriosis - Quistes ováricos - Síndrome de Meigs - Menstruación - Embarazo - Hiperestimulación ovárica - Inflamación pélvica - Neoplasias benignas 	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasias epiteliales y endometriales ováricas - Neoplasias de las trompas de Falopio - Neoplasias células germinales - Cáncer de cérvix - Tumores de las células de Leydig y de Sertoli
<i>Miscelánea</i>	
<i>Benignas</i>	<i>Malignas</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis hepática - Colitis - Insuficiencia cardíaca - Diabetes - Diverticulitis - Lupus - Mesotelioma - Pericarditis - PAN - Enfermedad renal - Sarcoidosis - Tuberculosis - Derrame pleural - Ascitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de pulmón - Adenocarcinoma de colon - Cáncer de mama - Cáncer de páncreas

de este segundo grupo y es el término que se utiliza para denominar al adenocarcinoma gástrico que cursa con metástasis ováricas, generalmente bilaterales, ascitis y elevación del CA-125, con una morfología ovárica conservada (14). A favor de que este sea el diagnóstico del caso que discutimos se encuentran la edad y el país de origen de la paciente, el engrosamiento de la pared gástrica descrito en la TAC, la ascitis maligna, un valor elevado del CA-125 y la sospecha inicial de tumor en los ovarios.

Los linfomas representan el 3-6% de los tumores gástricos y el 95% de ellos son de tipo no Hodgkin de células B (15). Además, el 35-40% de estos son linfomas gástricos de células B de la zona marginal, los cuales se desarrollan sobre "tejido linfoide asociado con la mucosa" (linfoma tipo MALT o linfoma gástrico primario de células B de bajo grado asociado a mucosa). El resto lo constituyen los linfomas gástricos difusos de células B grandes (16,17). Los linfomas gástricos primarios suelen aparecer en individuos de alrededor de 60 años de edad y sin diferencia en su distribución por sexos (17,18). Se relacionan con un nivel socioeconómico bajo y de forma específica con la infección por *Helicobacter pylori* (Hp), presente en el 98% de los casos. Su localización más frecuente es el antro y en los estadios iniciales suelen ser asintomáticos aunque, con la progresión del tumor, pueden aparecer dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, sangrado, fiebre, sudoración nocturna y diarrea (16,19). La sensibilidad de la endoscopia con toma de biopsias para el diagnóstico del linfoma gástrico es del 95%, ya que permite su estudio morfológico y efectuar un análisis del inmunofenotipo por inmunohistoquímica y citometría de flujo. La imagen endoscópica del linfoma gástrico puede simular una masa polipoidea, un engrosamiento de los pliegues o aparecer en forma de lesiones ulcerosas, en ocasiones, difíciles de diferenciar de un adenocarcinoma (20). El linfoma gástrico MALT puede regresar con la erradicación del Hp o progresar a un linfoma difuso de células B grandes y se han encontrado algunas mutaciones somáticas y factores genéticos que pueden intervenir en esta progresión (21).

El siguiente diagnóstico a considerar entre las causas de ascitis maligna, por orden de frecuencia, son las neoplasias de colon (1,2,7). La edad de la enferma, la presencia de cambios en el ritmo intestinal, con tendencia al estreñimiento, y el síndrome constitucional, junto con la imagen en la TAC de engrosamiento de la pared del colon sigmoideo, justifican esta sospecha diagnóstica. Sin embargo, la ausencia de anemia y/o sangrado digestivo, la normalidad de los marcadores tumorales y fundamentalmente la colonoscopia, en la que no se observan masas, pólipos o tumoraciones sospechosas, descartan este diagnóstico con alta probabilidad. Por otro lado, la dilatación y aperistalsis del colon descritas en la TAC, podrían justificarse por una compresión extrínseca tumoral y/o adherencias secundarias a la diseminación tumoral peritoneal.

Por último, hemos de comentar la posibilidad de que el cuadro se explique por una neoplasia hematológica. El estu-

dio por citometría de flujo del LA introduce esta posibilidad diagnóstica ya que permite una correcta clasificación de las hemopatías en el 90% de los casos al estudiar algunos aspectos físicos de la célula, la presencia de antígenos celulares, e incluso la expresión de genes supresores del ciclo celular (22). La expansión de células B con predominio de cadenas ligeras kappa o lambda detectada por esta técnica es típico de los síndromes linfoproliferativos tipo B, como el mieloma múltiple. Este tipo de tumores tiene un pico máximo de incidencia entre los 50-70 años de edad y suele manifestarse como un síndrome constitucional, con frecuencia asociado a fracaso renal (22,23). Sin embargo, la citometría no permitió establecer un diagnóstico específico en el caso que discutimos. Además, la ausencia de sintomatología típica como el dolor óseo o el síndrome anémico, de anemia normocítica-normocrómica, hipergammaglobulinemia y/o de aumento de la VSG, hacen menos probable este diagnóstico. Por otro lado, la afectación gastrointestinal y la ascitis son manifestaciones que raramente se presentan en este tipo de tumores y tampoco disponemos de datos radiológicos ni de electroforesis en suero u orina o de una biopsia ósea para poder sospechar esta etiología con más firmeza.

Dr. Martínez González (Anatomía Patológica). Dra Ulloa, ¿podría describir la evolución de la enferma y el procedimiento que llevó a su diagnóstico?

Dra. Ulloa (Medicina del Aparato Digestivo). La aparición de una hemorragia digestiva alta obligó a la realización de una gastroscopia urgente. En esta exploración se identificó una mucosa gástrica corporal con escasa distensibilidad y con unos pliegues marcadamente engrosados, edematosos y con múltiples ulceraciones, tomándose biopsias. A continuación, la enferma entró en situación de shock hipovolémico complicado con insuficiencia renal aguda, hiponatremia e hiperpotasemia graves, produciéndose finalmente el *exitus* por fracaso multiorgánico.

Dra. Carolina Muñoz Codoceo. Como ya se ha discutido, una vez descartado el origen ovárico de la ascitis, la causa más probable a considerar es un tumor de estómago. Además de la edad y procedencia de la paciente, la imagen descrita en la gastroscopia es compatible con una infiltración difusa de la pared gástrica o linitis plástica, asociada a pliegues edematosos y ulceraciones. Estos hallazgos pueden corresponder con un adenocarcinoma gástrico y también con un linfoma. La ausencia de células en anillo de sello en la citología del LA y la presencia de células de estirpe plasmática en el LA, apoyarían el diagnóstico de linfoma. El estudio anatomopatológico de las biopsias del estómago realizadas en la gastroscopia probablemente ofrecerá el diagnóstico definitivo.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Dra. Pérez Carreras (Medicina del Aparato Digestivo). Pensamos que la paciente tenía un tumor de ovario con diseminación carcinomatosa y ascitis maligna. Sin embargo, considerando la información discordante obte-

nida en las diferentes pruebas de imagen, la gravedad del cuadro y la posibilidad de obtener una respuesta favorable a la quimioterapia, se propuso realizar una laparoscopia ginecológica y se solicitó una valoración por los oncólogos médicos. Si bien la enferma estaba pendiente de realizarse una gastroscopia de forma electiva, la aparición de una hemorragia digestiva alta nos obligó a efectuar esta exploración de forma urgente.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DRA. MUÑOZ CODOCEO

Adenocarcinoma gástrico diseminado con implantes pélvicos y peritoneales (tumor de Krukenberg) vs. linfoma gástrico.

DISCUSIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Dra. Garrido Ruiz. Se recibió una biopsia endoscópica en varias tomas a nivel del cuerpo gástrico (4 fragmentos de tejido que agrupados medían 0,8 x 0,8 x 0,3 cm). Desde el punto de vista microscópico, se observó un fragmento de mucosa gástrica de características histológicas habituales y varios especímenes que mostraban un extenso infiltrado por una neoformación de células redondas, medianas y grandes, de aspecto linfoide con núcleos vesiculares, nucleólos prominentes y citoplasmas discretamente visibles, que se disponían de forma difusa, ulcerando la mucosa focalmente (Fig. 1). Así mismo, se observaban focos de mucosa gástrica con infiltrados focales pero extensos de linfocitos pequeños, con moderada atipia, dispuestos en agregados y con imágenes de lesión linfoepitelial (Fig. 2). Con estos hallazgos histopatológicos se emitió el diagnóstico histológico de “linfoma B difuso de células grandes de estómago con áreas adyacen-

Fig. 1. Se observa una proliferación difusa de células grandes con núcleo y vesiculoso y nucléolo central. Los citoplasmas son amplios pero de límites imprecisos debido a retracción postfijación. HE 1000x.

Fig. 2. Detalle de la mucosa gástrica que muestra un infiltrado difuso de linfocitos intermedios. Se puede observar una lesión linfoepitelial. HE 1000x.

tes sugestivas de linfoma MALT”. El estudio inmunohistoquímico demostró en las zonas del linfoma de alto grado la presencia de un infiltrado linfoide positivo para los marcadores CD79 α , CD43 y CD38, y negativo para CD20, CD3, CD10, BCL-6 y CD30, con un índice proliferativo alto (80%), asociado a áreas de linfoma de bajo grado, en las que el infiltrado resultaba positivo para CD20, CD79 α y CD43, y negativo para el resto de los marcadores que componen el panel (Figs. 3 y 4). Así, este estudio confirmó el diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes, “variante activada”, probablemente derivado del linfoma MALT adyacente.

Para explicar la etiopatogenia de los linfomas del tracto gastrointestinal Isaacson y Wright, en el año 1983, describieron el concepto de linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT). Se trata de un tipo de linfoma no Hodgkin extranodal que deriva de la transformación maligna de las células B de la zona mar-

Fig. 3. Las células neoplásicas muestran intensa positividad citoplásmica para CD79 α . PAP 400x.

Fig. 4. Más del 50% de las células muestran positividad nuclear para MIB-1. PAP 400x.

ginal. El estómago es la localización más frecuente y representa aproximadamente el 24% de todos los linfomas primarios extranodales (17). Según los criterios propuestos por Dawson y cols., se considera que un linfoma gástrico es primario cuando el estómago es el órgano predominantemente afectado y las adenopatías intra-abdominales, si se hallan afectadas, corresponden al drenaje linfático asociado al estómago. Por lo tanto, los pacientes que presenten adenopatías periféricas y/o mediastínicas, afectación de sangre periférica, hepatoesplénica o de médula ósea, deben ser excluidos del diagnóstico de esta enfermedad (7,17). El linfoma gástrico primario es poco frecuente, aunque su incidencia está aumentando (24). En el momento de su diagnóstico, se trata de un tumor de bajo grado en el 45-85% de los casos; el resto corresponden a linfomas de alto grado de malignidad. En la mayoría de las ocasiones se localiza en el antro gástrico, aunque puede ser multifocal en un 33% de los casos (19,20).

Múltiples estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre la infección por el *Hp* y el desarrollo de linfoma MALT gástrico (21,25). El tejido gástrico normal carece de tejido linfoide organizado y es la infección por esta bacteria la que hace que un subgrupo de pacientes pueda desarrollar tejido linfoide asociado a la mucosa (tejido MALT), hiperplasia linfoide y expansión clonal de células B, que pueden dar lugar a un linfoma. Se cree que la infección por *Hp* produce una inflamación aguda que evoluciona a inflamación crónica con aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. En la progresión de esta gastritis crónica pueden aparecer folículos linfoides y agregados linfáticos, sustrato histológico necesario para que se desarrolle un linfoma MALT. La proliferación tumoral de los linfocitos B es secundaria a una activación específica de linfocitos T reactivos, los cuales son activados específicamente por el *Hp* y las citoquinas del huésped (25). La relación más evidente entre este microorganismo y el linfoma MALT viene dada por la regre-

sión de las lesiones tumorales tras la erradicación de la infección, descrita inicialmente por Stolte en 1993 y confirmada posteriormente por múltiples estudios (21).

La división de los linfomas en “bajo grado” y “alto grado” se establece según la proporción de células blásticas presentes en la lesión (17). Esta diferenciación es importante, ya que el alto grado conlleva un cuadro clínico más agresivo y un peor pronóstico. El diagnóstico histológico del grado puede ser difícil en determinados pacientes, ya que ambos pueden coexistir en una misma lesión o en diferentes lesiones multifocales. Además, en algunos linfomas MALT se han descrito casos de transformación evolutiva de bajo a alto grado (18,19). Así, se considera que la presencia de islotes de más de 20 células transformadas, o una proporción superior al 15-20% de células de alto grado en un linfoma de bajo grado, tiene significación clínica. Por el contrario, en algunos linfomas de alto grado no se aprecia ningún signo de lesión de bajo grado, por lo que estos tumores pueden considerarse de alto grado “*de novo*”. No obstante, este hallazgo carece de significación pronóstica, al no haberse registrado diferencias clínicas entre estos últimos y aquellos que se originan en un linfoma de bajo grado.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Linfoma B difuso de células grandes “variante activa” de estómago, probablemente derivado de linfoma MALT adyacente.

BIBLIOGRAFÍA

- Runyon BA. Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editores. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Argentina: Panamericana; 2002. p. 1610-39.
- Hoefs JC. Globulin correction of the albumin gradient: Correlation with measured serum to ascites colloid osmotic gradient. *Hepatology* 1992; 16: 396-403.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Jezzoni JC, Hespeneide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-20.
- Wen-Bin X, Yu-Lan L. Elevation of serum and ascites cancer antigen 125 levels in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1315-6.
- Sharma SK, Tahir M, Mohan A, Smith-Rohrberg D, Mishra HK, Pandey RM. Diagnostic accuracy of ascitic fluid IFN-gamma and adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculous ascites. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26: 484-8.
- Wang SS, Lu CW, Chao Y, Lee MY, Lin HC, Lee SD, et al. Malignancy-related ascites: a diagnostic pitfall of spontaneous bacterial peritonitis by ascitic fluid polymorphonuclear cell count. *J Hepatol* 1994; 20: 79-84.
- Rony A, Yehuda A. Malignant ascites: Past, present, and future. *J Am Coll of Surgeons* 2004; 198: 999-1011.

9. Plancarte R, Guillen MR. Ascitis en los pacientes oncológicos. Fisiopatogenia y opciones de tratamiento. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 156-62.
10. Avila P, Riffo P. Adenocarcinoma gástrico con metástasis ováricas en paciente de 14 años. *Rev Chilena de Cirugía* 2005; 57: 76-80.
11. Moran Mendoza A, Alvarado Luna G, Calderillo Ruiz G, Serrano A, Lopez CM, Gallardo D. Elevated CA125 level associated with Meigs' syndrome: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Supl. 1): 315-8.
12. Jung NH, Kim T, Kim HJ, Lee KW, Lee NW, Lee ES. Ovarian sclerosing stromal tumor presenting as Meig's syndrome with elevated CA 125. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 Dec; 32: 619-22.
13. Fujiyoshi A, Kawamura M, Ishitsuka S. Gastric adenocarcinoma mimicking a submucosal tumor: case report. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58: 633-5.
14. Tamayo T, Couret P. Tumor de Krukenberg. A propósito de 1 caso. *Rev Cubana Obstret Ginecol* 2001; 27: 93-5.
15. Hennessy BT, Hanarahan E. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncology* 2004; 5: 341-53.
16. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-6.
17. Bierman PJ. Gastrointestinal lymphoma. *Gastrointestinal malignancies. Curr Treat Options Oncol* 2003; 4: 421-30.
18. Ahmad MA, Siddiqui N, Al-Mofleh A. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 5-11.
19. Pinotti G, Zucca E, Roggero E, Pascarella A. Clinical features, treatment outcome in a series of 93 patients with low grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 527-37.
20. Varas MJ, Fabra R, Abad R, Turro J, Espinos JC, Bargallo D, et al. Endoscopic staging of low-grade gastric MALT lymphoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 189-95.
21. Diz-Lois Palomares MT, Souto Ruzo J, Yáñez López JA, Álvarez García A, Arnal Monreal, Vázquez-Iglesias JL. Linfomas gástricos MALT en estadio precoz: erradicación de H. pylori y evolución. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 669-73.
22. Cao C, Valeska M. Avances en el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos: citometría de flujo. *Rev Med Clinica Las Condes* 1998; 9: 64-8.
23. Singh D, Kumar L. Myelomatous ascites in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 631-2.
24. Severson RK, Davis S. Increasing incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 1990; 66: 1283-87.
25. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, Alpen B, Wundisch T, Thiede C, et al. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002 (Supl. 3): III 19-24.