

## ***Linfoma no Hodgkin Gástrico Asociado a Intoxicación por Metales Pesados***

Jorge Garavito Rentería<sup>a</sup>; William Javier Araujo Banchón<sup>bcd</sup>; María Pía Quesada Ríos<sup>b</sup>; Diego Ponce de León<sup>e</sup>

### RESUMEN

El Linfoma no Hodgkin (LNH) extraganglionar es una neoplasia maligna que corresponde al 40% de los casos de LNH, siendo el tracto gastrointestinal (TGI) la localización más común. Dentro del TGI es el estómago el órgano más afectado (60%). Presentamos el caso de un hombre de 52 años trabajador en empresa minera por más de 10 años, el cual es derivado al Servicio de Gastroenterología por presentar un cuadro de epigastralgia, náuseas y baja de peso. La endoscopía digestiva mostró una lesión ulcerada en cuerpo gástrico a la cual se le tomaron múltiples biopsias. El estudio histológico y el posterior análisis inmunohistoquímico permitieron realizar el diagnóstico de LNH B difuso de células grandes. Asimismo, el paciente presentó compromiso de múltiples órganos en relación a exposición crónica de metales pesados, lo cual fue comprobado en el mineralograma, siendo las de mayor concentración el uranio, talio, arsénico, plomo y mercurio. En la literatura se ha descrito la asociación de exposición laboral crónica a Uranio y Arsénico con la presentación de LNH de compromiso gastrointestinal. Por tal motivo, el compromiso gástrico no se puede considerar como un daño aislado, sino más bien parte del compromiso sistémico asociado a concentraciones elevadas de metales. La minería constituye el principal motor de ingresos económicos para el Perú, sin embargo, no existen reportes hasta la fecha de la asociación de LNH de compromiso gastrointestinal en relación a exposición laboral a metales pesados.

**PALABRAS CLAVE:** Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes, gastrointestinal, metales pesados, minera, gástrico.

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-4: 418-422*

### ABSTRACT

Primary extranodal Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a non epithelial tumours that accounts for 40% of cases of NHL. Spread of nodal lymphomas to the gastrointestinal tract (GIT) is the most common location. Within the GIT is the stomach the most affected organ (60%). We report the case of 52-year-old man, mining company worker for over 10 years, which is derived to the Service of Gastroenterology with history of epigastric pain, nausea, vomiting and weight loss. Upper gastrointestinal endoscopic examination revealed an ulcerated lesion on greater curve of stomach and histopathological examination and subsequent immunohistochemical analysis showed diffuse large B cell gastric NHL. Also, the patient had multiple organ involvement in relation to chronic exposure to heavy metals, which was found in the mineralograma, with the highest concentration of uranium, thallium, arsenic, lead and mercury. The literature has described the association of chronic occupational exposure to uranium and arsenic with NHL presenting gastrointestinal involvement. Therefore, gastric commitment can not be considered as an isolated injury, but rather part of systemic involvement associated with elevated concentrations of metals. Mining is a key driver of income for Peru; however, there are no reports to date of the association of gastrointestinal NHL commitment regarding occupational exposure to heavy metals.

**KEYWORDS:** non-Hodgkin lymphoma diffuse large cell B, gastrointestinal, heavy metals, mining, gastric.

- a. Médico Gastroenterólogo del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- b. Estudiante de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres
- c. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres
- d. Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana.
- e. Médico Residente en Oncología Médica de la Clínica Ricardo Palma.

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer gástrico es la cuarta neoplasia maligna más común en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer anualmente, totalizando más de un millón de defunciones por año, siendo el adenocarcinoma del estómago el tumor más frecuente (95%).<sup>1</sup> Por otro lado, los linfomas gástricos son poco frecuentes y representan del 1% al 7% de los tumores malignos del estómago.<sup>2</sup>

Los linfomas se pueden clasificar en linfomas Hodgkin y no Hodgkin. El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia maligna de células linfoides. Estas neoplasias se pueden localizar en los ganglios linfáticos y/o en las regiones extraganglionares. Reportes afirman que el LNH extraganglionar es bastante frecuente correspondiendo al 40% de los casos de LNH, siendo el tracto gastrointestinal (TGI) la localización más común, seguido de la piel y del sistema nervioso central (SNC).<sup>3</sup> En el TGI el estómago es el órgano más afectado con el 60% de los casos.<sup>3</sup> Le siguen en frecuencia los linfomas del intestino grueso e intestino delgado.<sup>4</sup> Se registra la tasa de incidencia de LNH más alta del mundo en EEUU y globalmente, según otras bibliografías, los linfomas gástricos explican del 3 al 6% de todas las neoplasias malignas gástricas.<sup>4,5</sup>

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú, sobre una serie de 7,445 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de estómago (evaluados entre 1,950-1,999), el adenocarcinoma representa el 92.3% y el linfoma gástrico está presente en el 6.4%, siendo las otras neoplasias muy infrecuentes.<sup>5</sup> De acuerdo a una evaluación realizada en el INEN por el Dr. Eduardo Cáceres Graziani, sobre 3,495 casos estudiados entre 1965-1992, se constató que los linfomas ganglionares representaban el 66% del total y los linfomas extraganglionares el 34%, a su vez, dentro del grupo de linfomas extraganglionares, los linfomas del tracto gastrointestinal, representaban el 38%, lo que equivalía a un universo de 458 pacientes, los mismos que expresados sobre el total de 3,495 pacientes, representaban alrededor del 13%. Así, uno de cada ocho pacientes diagnosticados de linfoma y que acudieron al INEN en dicho periodo (1965-1992) eran portadores de linfoma no Hodgkin del TGI.<sup>5</sup>

Se reportan casos de neoplasias tipo linfoma por exposición crónica a metales pesados.<sup>6</sup> La concentración de estos en los suelos debería tener su origen únicamente en función de la composición litológica y de los procesos edafogenéticos que dan lugar al suelo.<sup>7</sup> Sin embargo, la actividad humana ha incrementado el contenido de estos metales en el suelo en cantidades considerables catalogadas como tóxicas.<sup>7</sup>

Los metales pesados son sustancias propias de la naturaleza de peso molecular muy alto, muy difundidos y útiles como por ejemplo el cadmio y el plomo, que se utiliza para las tuberías.<sup>8</sup> Tienen efecto sobre la salud y afectan diversos órganos.<sup>8</sup> Cada metal y cada elemento químico concomitante tienen un mecanismo de acción y un lugar

de acumulación preferido. Los signos y síntomas dependerán de los niveles de intoxicación.<sup>8</sup>

El caso que presentamos hace mención de una situación inusual de linfoma no Hodgkin gástrico perteneciente al rubro linfoma B difuso de células grandes en un hombre de 52 años a causa de exposición laboral minera a metales pesados con una amplia gama de manifestaciones orgánicas a lo largo de más de 10 años de seguimiento clínico.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un hombre de 52 años trasladado del departamento médico de complejo minero a clínica particular, que acude a consulta por presentar desde hace aproximadamente 2 meses dolor y ardor de tipo quemazón a nivel del epigastrio con una intensidad 7/10, acompañado de sensaciones de náuseas y cambios del hábito intestinal que le impedían alimentarse en la cantidad adecuada. Así mismo refiere alternancia de diarrea con estreñimiento. Niega procesos neoplásicos en la familia.

Al examen físico se presenta hemodinámicamente estable. De tipo constitucional pícnico. En la piel del dorso, tórax, palmas de las manos y espacios interdigitales de pies y manos se evidencian máculas puntiformes hiperpigmentadas. En el cuero cabelludo presenta manchas puntiformes hipercrómicas difusas. Al examen abdominal se evidencia un abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, presencia de ruidos hidroaéreos, no se palpan masas, no visceromegalia. El paciente se muestra despierto, con Glasgow 15. Al examen de pares craneales refiere disminución de la agudeza visual y auditiva, reflejo fotomotor y consensual conservados sin alteración de la función oculomotora.

A lo largo de los últimos 12 años el paciente ha presentado interconsultas, estudios, diagnósticos y opiniones detalladas en el **cuadro 1**.

En el Servicio de Gastroenterología de clínica particular se le realiza una endoscopia digestiva alta, encontrándose una lesión ulcerada infiltrante gástrica a nivel corporal (**Foto 1 y 2**). Al examen anatomopatológico se evidencia una neoplasia maligna de células redondas, a descartar linfoma de alto grado o carcinoma de células en anillo de sello, con presencia de material necrótico, exudado fibrinopurulento y escasas células viables atípicas, insuficientes para diagnóstico definitivo (**Foto 3 y 4**).

Posteriormente se le realiza estudios de inmunohistoquímica evidenciando marcador CD20 positivo y ki-67 (índice proliferativo) 50%. La conclusión del examen fue: LNH B difuso de células grandes. Se le sumaron nuevos estudios de inmunohistoquímica con resultados positivos a CD20, CD3 y p53.

El paciente es transferido al Servicio de Oncología en junio del 2011 donde se realizan estudios de extensión de enfermedad, siendo estos negativos.

CUADRO 1 (Manifestaciones sistémicas)

Diagnósticos y Problemas	
Sistema gastrointestinal	Colon: Colectomía radical derecha laparoscópica en agosto del 2009 por sospecha de neoplasia maligna de colon. Biopsia: Pólipo hiperplásico. Estómago: Lesión ulcerada infiltrante gástrica: NM avanzado Bormann III. Biopsia: Linfoma No Hodgkin, inmunofenotipo B difuso de células grandes.
Sistema respiratorio y anexos	Rinitis alérgica. Sinusitis crónica inflamatoria severa. Rx. de tórax: Leve acentuación de la trama bronquiovascular de distribución difusa en ambos campos, nódulo pulmonar.
Sistema cardiovascular	Alteraciones de la conducción (arritmia cardíaca) sin evidencia de alteraciones de tipo obstructivas vasculares.
Sistema nervioso	RNM de cerebro: Alteraciones isquémicas localizadas en sustancia blanca profunda en el lóbulo frontal. hipodensidad a nivel de sustancia blanca del hemisferio cerebral derecho Electromiografía y velocidad de conducción nerviosa de MMSSS y MMII: Neuropatía peroneal común izquierda con características axonales leves a nivel dorsal del pie. Neuropatía periférica.
Sistema linfático e inmune	Adenomegalia cervical. Tomografía de cuello: Pequeñas adenopatías a nivel cervical superior izquierdo.
Sistema urinario	Ecografía de vías urinarias completas: Hipertrofia prostática grado II. Residuo miccional del 17%.
Piel y anexos	Nevus en planta de los pies con biopsias realizadas que estarían en relación con la exposición a arsénico. Lesiones pigmentadas múltiples en ambos pies, así como de lesiones hiperqueratósicas: verrugas y cuernos cutáneos a nivel de axila, cuello y región superior del tórax.
Toxicología	Mineralograma de cabello: Altos niveles de elementos potencialmente tóxicos . Informe de salud: Intoxicación por metales pesados encontrado en mineralograma de pelo. Además de elementos tóxicos en orina, sangre y suero. (ver cuadro 2 de mineralograma).
Osteoarticular	Alteraciones de la densidad ósea.

El paciente recibió 7 sesiones de quimioterapia y terapia biológica: Esquema CHOP – R (Dexametasona/Ciclofosfamida/Doxorrubicina/Vincristina + Rituximab) cada 21 días, entre junio y noviembre del 2011. Posteriormente el paciente recibe tratamiento de segunda línea, esquema ESHAP (Metilprednisolona/Etopósido/Cisplatino/Citarabina + Rituximab) hasta la actualidad.

Durante las sesiones de quimioterapia se le realizan estudios de imagen para evaluación del tratamiento que

niegan extensión de la enfermedad; además de estudios endoscópicos en los meses de agosto y diciembre.

En diciembre del 2011 se le realiza nuevo estudio endoscópico y biopsia gástrica que evidencia proliferación linfoide atípica leve sugiriendo persistencia de linfoma. En febrero del 2012 se realiza última endoscopia de control con toma de biopsias siendo el resultado de Linfoma Viable.

## ENDOSCOPIA

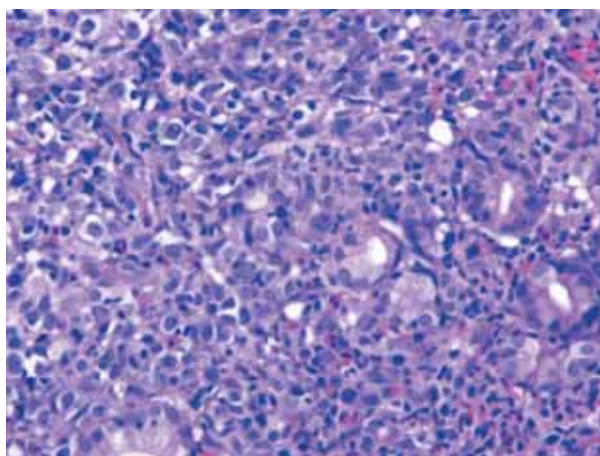
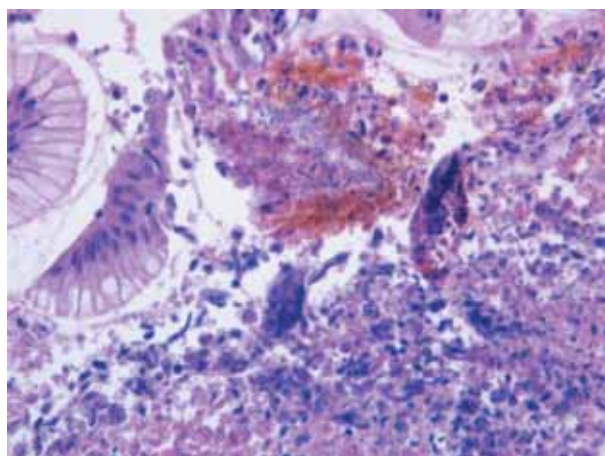


(Foto 1) Lesión ulcerada infiltrante gástrica ubicada en curvatura mayor 1/3 inferior del cuerpo gástrico.



(Foto 2) Visión panorámica de lesión ulcerada en cuerpo gástrico

## BIOPSIA



(Foto 3 y 4) Linfoma no Hodgkin, inmunofenotipo de células B, difuso de células grandes. Inmunohistoquímica complementaria: mum-1, bcl-2 y CD20. Neoplasias de células redondas y presencia de linfocitos atípicos.

CUADRO 2 (Mineralograma)

	1era toma 23/02/09 4/03/09	2da toma 27-04-09	3era toma 2/10/09 19/10/09	Valores normales
Aluminio	12	16	6.8	<7,0
Antimonio	0.067		0.056	<0,066
Arsénico	0.17	0.068	0.097	<0,080
Bario	1.5	1,1	0.98	<1,0
Cadmio	0.2	0,059	0.053	<0,065
Estaño	0.44	0,19	0.27	<0,30
Mercurio	0.58		0.88	<0,80
Plomo	4.1		1.1	<0,80
Talio	0.004	0,0021	0.003	<0,002
Titanio	0.62		0.47	<0,60
Uranio	0.12	0,14	0.19	<0,060

## DISCUSIÓN

Los casos de LNH en el estómago son raros en general, pero dentro del total de localizaciones extranglionares estos representan un 40%.<sup>3</sup> El TGI es el sitio más común de compromiso extranodal de los LNH presentándose en un 10 a 20% de todos los casos.<sup>10</sup> Los tumores malignos del estómago son los más frecuentes y representan del 1 al 7% de los tumores malignos en este órgano.<sup>2</sup>

Para llegar al diagnóstico de LNH fue necesario un adecuado examen físico y clínico del paciente. Los signos y síntomas del linfoma gastrointestinal a menudo no son específicos, los pacientes cursan con dispepsia, pérdida de peso, dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales y/o hemorragia.<sup>11</sup> La presentación del LNH de células B se manifiesta por la alteración del hábito intestinal (15%), la existencia de una masa abdominal palpable (15%), melena (15%), pérdida de peso, fatiga y fiebre.<sup>4</sup> En un porcentaje elevado de pacientes la evolución es asintomática en los que el cuadro se inicia bruscamente mediante perforación,

obstrucción o hemorragia (5-15%).<sup>4</sup> Al examen clínico, el paciente manifestó dentro de estos síntomas dispepsia y cambios del hábito intestinal siendo estos el motivo de consulta al servicio de gastroenterología.

El diagnóstico de LNH se puede realizar mediante múltiples métodos de imagen (tránsito intestinal, ecografía abdominal, RM, TC, gammagrafía, etc.) o por técnicas endoscópicas (cápsula endoscópica, ecoendoscopia, enteroscopia, etc.).<sup>4</sup> Asimismo, las características endoscópicas pueden simular una enfermedad benigna, como gastritis, erosiones, úlceras pépticas, pliegues gruesos o lesiones tumorales como el cáncer gástrico.<sup>11</sup>

Resulta difícil diferenciar clínica o radiográficamente los carcinomas gástricos de los linfomas gástricos. El diagnóstico definitivo de linfoma gastrointestinal se realiza mediante las biopsias endoscópicas en más del 95% de los casos.<sup>11</sup> Asimismo, el diagnóstico de un subtipo definitivo del linfoma es posible con el uso de otros marcadores inmunológicos.<sup>11</sup> Este método permitió diagnosticar al paciente como LNH B difuso de células grandes.

Metales como el uranio pueden causar LNH.<sup>6</sup> El antecedente laboral de haber trabajado durante 10 años en una empresa minera sin las correctas medidas de bioseguridad evidencian una exposición por metales pesados la cual fue confirmada mediante exámenes del mineralograma en cabello en el 2009 en la que se encontraron concentraciones elevadas de metales como aluminio, antimonio, arsénico, bario, cadmio, plomo, mercurio, talio, uranio, níquel, plata, estaño y titanio, considerándose las de mayor concentración el uranio, talio, arsénico, plomo y mercurio.

Nuevas muestras del mineralograma fueron tomadas en el año 2010 y contrastadas con las antiguas. En el 2010 el paciente ya llevaba un periodo en el cual había dejado de laborar en la minera. El mineralograma manifestó resultados de disminución en la concentración de metales pesados lo cual condiciona que la intoxicación por metales pesados en el paciente tiene causa ocupacional.

El diagnóstico de intoxicación se confirma determinando la concentración de arsénico en la orina de 24 h. Se considera positivo a partir de 50-75 µg/l y existe sospecha de intoxicación con niveles de 15-50 mcg/l en orina o de 5-30 µg/l en sangre, según las distintas series. Los niveles máximos de arsénico en el agua de consumo permitidos por la OMS inferiores a < 10 µg/l. El arsénico tarda aproximadamente 10 días en ser eliminado por el riñón y puede ser detectado en orina durante este período. Su detección en pelo, uñas o piel es posible hasta 2-4 semanas después de la exposición.<sup>12</sup> Esto explica el porqué se evidenciaron negativas las pruebas de detección de metales pesado en orina y sangre luego que el paciente había dejado de laborar en la minera.

Se demuestra una relación en el tiempo entre la presencia de las múltiples manifestaciones tanto sintomatológicas y demostradas por biopsia u otros medios diagnósticos (tomografía, resonancia, gammagrafía, etc.) que podrían estar relacionadas con la probable intoxicación.

El paciente manifestó, según registro desde 1999 hasta el 2010, no sólo afecciones del TGI, manifestado por la epigastralgia, sino también de otros órganos y sistemas. Desde el año 1999, primer año que trabajo en la empresa minera, manifestó molestias de las vías respiratorias altas que llegaron al diagnóstico de sinusitis. Desde el año 1999 al 2004 manifestó alteraciones cardiológicas con alteraciones de la conducción cardiaca con inversión de la onda T y molestias gastrointestinales acompañadas de un cuadro in-

flamatorio crónico inespecífico. Desde el año 2005 al 2009 la sinusitis persistía y en ese último año el otorrinolaringólogo reporta factor ambiental asociado al proceso de cronicidad persistente. En el 2007 tras una evaluación neurológica se le encontró una lesión hipodensa en corona radiada. En su último año de trabajo en la empresa minera (2009) presentó osteoartritis generalizada con osteoporosis. El paciente también fue diagnosticado de hipertrofia prostática.

En un estudio realizado en niños de poblaciones aleñañas a relaves mineros se evidenció que los niveles elevados de plomo tenían efecto en la disminución en la función cognitiva que incluye retraso mental, baja estatura, disminución de la audición, problemas de comportamiento y del desarrollo neuropsicológicos.<sup>13</sup> Nuestro paciente presenta disminución de la función auditiva lo cual coincide con la bibliografía señalada.

Cuando se evaluó físicamente al paciente se comprobó la disminución de la sensibilidad a nivel distal de miembros superiores. Reportes refieren que entre las manifestaciones clínicas de intoxicación por arsénico tenemos neuropatía periférica sensitivo-motora en guante y calcetín, lo cual va de acuerdo con el examen neurológico del paciente.<sup>12</sup>

El paciente no evidencia alteración en un solo órgano (afectación gástrica aislada) sino también afectación de otros órganos y sistemas. Por tal motivo, se puede considerar como un daño sistémico asociado a concentraciones elevadas de metales pesados.

## REFERENCIAS

- RAMÍREZ RAMOS A, SÁNCHEZ SÁNCHEZ R. Helicobacter Pylori y Cáncer Gástrico. Revista Gastroenterol Perú. 2008; 28: 258-266.
- BUTTE J, TORRES J, DUARTE I, GUZMÁN S, LLANOS O. Adenocarcinoma gástrico treinta y dos años post linfoma gástrico. Revista médica de Chile. 2008; 136(10): 1317-1320.
- COSTA R. et al. Linfoma não Hodgkin gástrico. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. São Paulo, Brasil. 2010, 32(1): 63-69.
- OLLARVES M, GONZÁLEZ A, LEÓN D. Linfoma No Hodgkin de Mesenterio: Linfoma Difuso de Células Grandes de Origen B. Medicina Interna. Caracas, Venezuela. 2008; 24 (3): 178-181.
- BARREDA F, GÓMEZ R, QUISPE D, SÁNCHEZ J, COMBE J, et al. Linfoma Gástrico Primario. Rev. Gastroenterol. Perú. 2004; 24: 238-262.
- JOHN D. BOICE JR, MICHAL T. Mumma, William J. Blot. Cancer Incidence and Mortality in Populations Living Near Uranium Milling and Mining Operations in Grants, New Mexico, 1950-2004 Radiation Research. 2010. 174(5):624-636.
- HERNANDO COSA J, LÓPEZ LA FUENTE A. Degradación de suelo por contaminación y su repercusión en la salud humana. España. p. 47-6
- ROMERO K. Contaminación por metales pesados: Entrevista al Dr. Carlos Pedro Eróstegui Revilla. Revista Científica Ciencia Médica 2009. 12(1):45-7.
- RAMÍREZ P, OCQUETEAU M, ALVAREZ M. Resultados a largo plazo del tratamiento con quimioterapia y radioterapia en linfoma no Hodgkin localizado, de grados intermedio y alto. Revista Médica de Chile 2006; 134: 1409-1416.
- BELTRAN GÁRATE B, MORALES LUNA D, QUIÑONES AVILA P, HURTADO DE MENDOZA F, RIVA GONZALES L, et al. Linfoma de Células Grandes B Difuso Primario Colorectal: Experiencia en un Hospital General. Revista Gastroenterología Perú. 2007; 28: 235-238.
- BOOT H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010; 24: 3-12.
- MARTÍNEZ-BARBEITO M, NUÑEZ AB, LAÍN N. Intoxicación aguda por arsénico con inusual evolución favorable. Emergencias 2007; 19:225-228.
- ASTETE J, CÁCERES W, GASTAÑAGA MC. Intoxicación por plomo y otros problemas de salud en niños de poblaciones aleñañas a relaves mineros. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2009; 26(1): 15-19.