

Gastroenterología

Nº 8

Antonio Z.
Gimeno-García
Santa Cruz de Tenerife,
España
Pág. 1

Utilidad de la ultrasonografía endoscópica
en el diagnóstico de linfoma

Daniel Santiago García,
Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina
Pág. 6

Prevalencia de las enfermedades hepáticas
asociadas con procesos reumáticos
autoinmunitarios

Elham Kalaf
Baghdad, Irak
Pág. 10

Caracterización del gen A (*CagA*) asociado
con la citotoxina en *Helicobacter pylori*
mediante el uso de biopsias gástricas

Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de linfoma

Endoscopic ultrasound for lymphoma diagnosis

Antonio Z. Gimeno-García
Médico Adjunto de Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Canarias, Santa
Cruz de Tenerife, España

Noemí Hernández Álvarez Buylla,
Hospital Universitario de Canarias, Santa
Cruz de Tenerife, España

Enrique Quintero, Hospital Universitario de
Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

Adolfo Ortega Sánchez, Hospital
Universitario de Canarias, Santa Cruz de
Tenerife, España

Abstract

Endoscopic ultrasound is a useful tool in the diagnosis and staging of gastrointestinal neoplasms as well as in those that involve structures in the vicinity of the digestive tract. Lymphomas are tumors that harbor a high diagnostic difficulty because of the close relationship between the histological subtype and their response to chemotherapy. Therefore, an accurate diagnosis is crucial in the management of the disease. Whereas most gastrointestinal lymphomas are diagnosed and sub-classified using endoscopic biopsies, those involving deep-seated organs or lymph nodes often require invasive procedures to obtain an adequate histological specimen. Endoscopic ultrasound has proven to be accurate in the staging of gastrointestinal lymphomas and may be useful in the diagnosis of deep-seated lymphoma when fine needle aspiration cytology or biopsy is performed. This manuscript reviews the role of endoscopic ultrasound in gastrointestinal, pancreatic, splenic or nodal lymphoma.

Key words: endoscopic ultrasound, lymphoma, fine needle aspiration cytology

Resumen

La ecoendoscopia digestiva es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y estadificación de las neoplasias digestivas, así como para aquellas que comprometen estructuras cercanas al tracto digestivo. Los linfomas son neoplasias que albergan una elevada dificultad diagnóstica, y ello se debe a la íntima relación entre el subtipo histológico y la respuesta al tratamiento quimioterapéutico. De esta forma, un diagnóstico preciso es fundamental en el manejo de la enfermedad. Mientras que la mayoría de los linfomas gastrointestinales pueden ser diagnosticados y subclasificados a partir de biopsias endoscópicas, los que afectan órganos o adenopatías de difícil acceso requieren con frecuencia maniobras invasivas para la obtención de una muestra histológica adecuada. La ecoendoscopia ha demostrado su utilidad en la estadificación de linfomas gastrointestinales y, además, puede ser útil en el diagnóstico de linfomas localizados en órganos o adenopatías de difícil acceso cuando se acompaña del análisis citológico obtenido mediante punción aspiración con aguja fina o biopsia. En este artículo se revisa el papel de la ecoendoscopia digestiva en linfomas gastrointestinales, pancreáticos, esplénicos o ganglionares.

Palabras clave: ultrasonografía endoscópica, linfoma, punción aspiración con aguja fina

Introducción

Los linfomas gastrointestinales son los más frecuentes entre los extraganglionares primarios (LEP) y son habitualmente diagnosticados mediante la toma de biopsias endoscópicas múltiples.¹ Sin embargo, el diagnóstico de linfomas con afección ganglionar u orgánica es a menudo difícil o comporta elevados riesgos mediante punción percutánea guiada por técnicas de imagen, como la

ecografía o ultrasonografía (US) y la tomografía computarizada (TC).^{2,3} De hecho, la mayoría de ellos son diagnosticados mediante procedimientos invasivos y costosos, como toracotomía, laparotomía, mediastinoscopia o laparoscopia. La reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ contempla 70 formas diferentes de linfoma. El pronóstico y el tratamiento de los linfomas cambian radicalmente dependiendo del estadio de la enfermedad y de la clasificación histopatológica, ya que los distintos linfomas tienen poco en común. Asimismo, el diagnóstico del linfoma ha aumentado su complejidad en los últimos años con el desarrollo de técnicas moleculares e inmunohistoquímicas. Con todo

ello, hematólogos y patólogos exigen muestras de elevada calidad para realizar un diagnóstico certero de linfoma, así como la tipificación de este.^{5,6} La ecoendoscopia (USE) es una técnica que combina la imagen endoscópica convencional y la ecográfica. La cercanía a la pared gastrointestinal de la sonda de ecografía, así como a los órganos vecinos, hace de ella una herramienta de gran utilidad para la estadificación de las lesiones de la pared gastrointestinal, la evaluación de órganos, como el páncreas o el bazo, y de adenopatías de difícil acceso mediante otras técnicas. Además, la USE permite realizar punción aspiración con aguja fina (USE-PAAF) o biopsia guiada por ecoendoscopia (USE-B) y obtener muestras citológicas o

Enviar correspondencia a: Antonio Z. Gimeno-García, Hospital Universitario de Canarias. Unidad de Endoscopia (10ª planta). Departamento de Gastroenterología, Duggi nº 44, 4º piso, 38004, Islas Canarias, España antozeben@gmail.com

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

histológicas de buena calidad para el diagnóstico de distintos tipos de lesiones.^{7,8} La USE presenta ventajas con respecto a otras técnicas de imágenes, como punción en tiempo real o proximidad a la pared gastrointestinal, lo que reduce el número de complicaciones y riesgo de siembra de células neoplásicas en el trayecto de la aguja y la capacidad de efectuar biopsias de lesiones de pequeño tamaño, difíciles de realizar mediante otros métodos.⁹ En esta revisión se exponen las aplicaciones de esta técnica en los linfomas extraganglionares (gastrointestinales, pancreáticos y esplénicos), así como en el linfoma ganglionar.

Linfomas extraganglionares primarios

La enfermedad linfomatosa constituye con frecuencia un reto diagnóstico. Los LEP constituyen del 25% al 35% de los linfomas no Hodgkin (LNH).^{10,11}

El aparato digestivo supone la localización más frecuente (35% a 50%) de los LEP.^{12,13} Entre los LEP del tubo digestivo, el 60% de los casos afectan al estómago. Los LEP en los cuales la USE tiene algún papel, bien en la estadificación o en el diagnóstico, incluyen, principalmente, los linfomas gastrointestinales, los linfomas pancreáticos y los esplénicos.

Linfomas gastrointestinales

Los linfomas gastrointestinales constituyen la mayoría de los LEP. Entre éstos, los linfomas gástricos primarios suman el 70% del total, y de ellos, los linfomas MALT (tejido linfoide asociado con mucosas) y los linfomas difusos de células grandes tipo B (DLBCL) son los más frecuentes. Otros más raros son los linfomas del manto, linfomas foliculares o linfomas periféricos de células T. La localización gástrica es la más

frecuente en el 70% de los casos.¹⁴ El diagnóstico y la tipificación del linfoma se logra habitualmente a partir de biopsias endoscópicas, a menudo realizando macrobiopsias. Una vez diagnosticado y tipificado, el siguiente paso es la estadificación del tumor. La USE un procedimiento que permite distinguir con elevada precisión las diferentes capas de la pared gastrointestinal, por lo que se considera la técnica de elección para la estadificación locorregional de estos tumores.¹⁵ De esta forma, la ecoendoscopia es capaz de diferenciar estadios T1 m/sm (E11 de la clasificación de Ann Arbor), de T2-T4 (E12) y también de TxN1 (E11).¹⁶ Entre los linfomas gastrointestinales, la USE tiene especial interés en los linfomas tipo MALT. A diferencia del DLBCL, en que la ecoendoscopia tiene escaso impacto en el manejo clínico del paciente, el linfoma MALT no siempre se trata como una enfermedad sistémica, sino que dependerá de la estadificación de este tumor. Las aplicaciones de la USE en el linfoma MALT van dirigidas a la estadificación locorregional previa al tratamiento, a la predicción de la respuesta al tratamiento, a la vigilancia de la recurrencia postratamiento y, en raros casos en los que la biopsia endoscópica es negativa, al diagnóstico citológico o histológico del tumor. Más del 90% de los linfomas tipo MALT se asocian con infección por *Helicobacter pylori* y varios estudios demuestran que, en estadios tempranos (afección mucosa o submucosa), la enfermedad regresa tras el tratamiento erradicador.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, los tumores con invasión más profunda son tratados con quimioterapia o inmunoterapia. La imagen del linfoma MALT por USE no es específica y, por lo tanto, no tiene valor diagnóstico.

El linfoma MALT por USE puede simular tanto enfermedades benignas de la pared gástrica como gastritis crónica por *H. pylori* o enfermedad de Ménétrier en los estadios tempranos, hasta una linitis plástica en los estadios más avanzados. En un estudio, la apariencia difusa y superficial evaluada mediante USE se correlacionó con linfoma de tipo MALT, mientras que la presencia de una masa gástrica fue más típica del DLBCL.²⁰ En relación con la estadificación locorregional, para el estadio T, varias series demuestran una precisión diagnóstica de entre el 80% y el 90%,^{21,22} mientras que, para el estadio N, ésta es de entre el 71% y el 90%;^{21,23} cuando se asocia con USE-PAAF y análisis mediante citometría de flujo, alcanza el 97%.²⁴ Dado que la respuesta al tratamiento erradicador frente a *H. pylori* se correlaciona con el grado de infiltración del tumor y que, como se ha mencionado, la USE es una técnica ideal para diferenciar las distintas capas de la pared de tracto gastrointestinal, no es de extrañar que esta técnica de imágenes tenga gran valor en la predicción de la respuesta al tratamiento. De esta forma, distintos estudios coinciden en que, cuando la afección por USE es superficial (mucosa con afección submucosa o sin ésta), la probabilidad de curación tras el tratamiento erradicador es superior al 75%, mientras que, en estadios más avanzados, se reduce notablemente.^{17,25,26} En relación con la utilidad de la prueba en el seguimiento tras el tratamiento, aunque algunos autores observaron una correlación elevada entre remisión histológica y normalización de la pared gástrica evaluada por USE,^{27,28} otros artículos presentan una correlación entre la imagen ecoendoscópica y la resolución

histológica de entre el 33% y el 54%,^{29,30} por lo que, no se puede recomendar la USE de forma generalizada para el seguimiento del linfoma MALT tras el tratamiento. Por último, la USE-PAAF permite la obtención de material de utilidad para el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad, bien a partir de adenopatías regionales o en los raros casos en los que múltiples biopsias gástricas resultan negativas.³¹ El uso de agujas de gran calibre (19 *gauge*) permite, incluso, obtener muestras histológicas, útiles para diagnóstico inmunohistoquímico.³²

Linfomas pancreáticos

El linfoma pancreático primario (LPP) es un linfoma extraganglionar infrecuente, que representa únicamente el 0.5% de todas las neoplasias pancreáticas.³³ Los LNH pueden afectar la glándula pancreática hasta en el 30% de los casos, pero en menos de un 1% se pueden considerar como LPP.¹⁰ Para realizar el diagnóstico de LPP, se requieren los siguientes criterios:³⁴ presencia de una masa que afecte predominantemente el páncreas, afección de los ganglios peripancreáticos, ausencia de adenopatías palpables, ausencia de afección mediastínica, ausencia de metástasis hepatoesplénicas y hemograma dentro de los límites normales.

La mayoría de los LPP son LNH DLBCL y, habitualmente, se presentan como masas pancreáticas, por lo que deben ser diferenciadas del mucho más frecuente adenocarcinoma de páncreas, cuyo abordaje clínico es radicalmente diferente. Todo esto hace que el diagnóstico de esta entidad sea un verdadero desafío. Tanto la sintomatología clínica como las pruebas de imágenes utilizadas rutinariamente para el diagnóstico de estos linfomas son

de poca utilidad para alcanzar un correcto diagnóstico diferencial. Aunque la ecoendoscopia es muy precisa para evaluar el parénquima pancreático, tampoco permite una diferenciación precisa entre ambas entidades.³⁵ Por este motivo es esencial disponer de una confirmación citohistológica. El examen citológico tiene un papel controvertido pero, a raíz de la reciente revisión de los sistemas de clasificación de la OMS y del Sistema Europeo-Norteamericano,³⁶ se ha incorporado el uso del análisis inmunofenotípico y la citometría de flujo (CF), lo que permite una subclasificación de los linfomas sobre la base de estas técnicas.³⁷ Sólo un estudio ha evaluado la utilidad diagnóstica de la USE-PAAF en el diagnóstico de linfoma pancreático.² Una serie de casos incluyó 14 pacientes con diagnóstico final de linfoma pancreático primario a los cuales se les realizó USE-PAAF.² Los autores evaluaron la rentabilidad diagnóstica de la citología de forma aislada frente a la combinación del análisis citológico y la CF. El diagnóstico final de linfoma se logró en el 84.6% de los pacientes y resultó superior con la combinación de técnicas (30.8% contra 84.6%). Además, en todos los sujetos en los que el diagnóstico de linfoma fue positivo, éste se clasificó correctamente mediante la CF. Resultados similares se obtuvieron en otra serie de casos en la cual se llevó a cabo una técnica citológica utilizando una fijación de la muestra con metanol (citología en base líquida), la cual podría mejorar la rentabilidad diagnóstica de la citología convencional.³⁵ Por todo lo descrito, se puede concluir que la USE-PAAF es un procedimiento eficaz y seguro en el diagnóstico de los LPP y, por lo tanto, se podría evitar la realización de procedimientos más invasivos.

Linfomas esplénicos

El linfoma es una de las etiologías más frecuentes de lesiones focales esplénicas. No obstante, los valores de incidencia varían dependiendo de la serie analizada.³⁸ Los linfomas con compromiso exclusivo del bazo son mucho más infrecuentes. Aunque estas lesiones pueden ser diagnosticadas mediante biopsia percutánea, este método puede incrementar el riesgo de complicaciones, debido a que el bazo está rodeado de estructuras como el pulmón, el riñón izquierdo y el colon, además del riesgo de hemorragia secundaria a la punción del hilio esplénico.³ Asimismo, la precisión de las técnicas percutáneas se encuentra comprometida por la distancia entre la aguja y el órgano que se pretende puncionar, y este aspecto resulta de mayor relevancia en lesiones pequeñas. Varios estudios han demostrado la eficacia de la PAAF realizada por técnicas percutáneas en el diagnóstico de los trastornos linfoproliferativos.^{39,40} Un estudio multicéntrico italiano evaluó la eficacia y seguridad de la punción percutánea de lesiones esplénicas en 398 pacientes.³ El linfoma fue el diagnóstico más frecuente y la precisión diagnóstica mediante citología e histología fue similar (88.4% y 88.3%, respectivamente). Sin embargo, estos esperanzadores resultados no han sido corroborados en otros estudios que ofrecen una precisión diagnóstica tan baja como del 25% de los aspirados esplénicos de pacientes con sospecha de linfoma.⁴¹ La USE-PAAF es una prueba segura y precisa en la evaluación de las alteraciones esplénicas. En relación con otros métodos, esta técnica ofrece una serie de ventajas únicas que pueden reducir el riesgo de complicaciones e incrementar la precisión

diagnóstica, como la escasa distancia entre el transductor de ecografía y el bazo, y ofrecer una imagen en tiempo real. Tres series de casos que incluyeron un total de 23 pacientes han evaluado la utilidad de la USE-PAAF en lesiones focales esplénicas.^{38,42,43} El diagnóstico de linfoma fue correctamente establecido en el 75% de los casos. Además, en todos ellos, fue posible determinar el subtipo. No se produjeron complicaciones relevantes.

Linfomas ganglionares

La evaluación histológica es el patrón de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico final de linfoma,⁴ mientras que el valor de la citología es controvertido. Algunos autores defienden que el uso del examen citológico combinado con el inmunotipificación mediante la CF podría obviar procedimientos más invasivos para el estudio de esta enfermedad.^{37,44,45} La citología combinada con la CF es especialmente útil para diferenciar linfocitos B reactivos de la células B monoclonales y, por lo tanto, en muchos centros se utilizan estas técnicas como estudio inicial ante la sospecha de un linfoma ganglionar.⁴⁶ Varios trabajos demuestran la eficacia de la citología en el diagnóstico de linfomas ganglionares. En investigaciones mediante punción percutánea, la sensibilidad y la precisión diagnóstica varían entre el 66% y el 90% y entre el 60% y el 80%, respectivamente.⁴⁷⁻⁴⁹ La CF es también muy útil para determinar el subtipo de linfoma. Varios estudios, todos ellos de

diseño retrospectivo, han utilizado la USE-PAAF en combinación con la CF para el diagnóstico de linfoma ganglionar.^{31,45,50-54} El uso de la CF incrementó notablemente la sensibilidad (72.7% a 100%) y especificidad (93% a 100%) para el diagnóstico de linfoma amparado con el análisis citológico (sensibilidad y especificidad de 30.8% a 87% y de 0% a 100%, respectivamente). Las limitaciones de la CF incluyen la dificultad diagnóstica de los linfomas de células T, dado que, habitualmente, éstos expresan marcadores encontrados frecuentemente en linfocitos T maduros y linfoma de Hodgkin, debido a la rareza de las células de Reed-Sternberg en muestras citológicas y la ausencia de monoclonalidad.^{55,56} Estos problemas pueden ser solventados con la obtención de muestras para histología mediante la USE. Se disponen de agujas de grueso calibre (19 *gauge*) con las cuales es posible obtener una muestra para análisis histológico. Este aspecto ha sido evaluado en varios estudios, en los cuales se utilizaron muestras histológicas obtenidas por USE para la subclasificación del linfoma.^{32,42,57-59} Fueron incluidos en total 240 pacientes, en general se utilizó una aguja gruesa para la toma de la muestra (Quick Core Needle™, Cook Endoscopy, Winston Salem, EE.UU., o aguja de citología de 19 *gauge*) y, en todos ellos, se realizó una evaluación citológica por CF e inmunohistoquímica. En general, el diagnóstico de linfoma se

logró en el 94% de los casos y la subclasificación según la OMS fue posible en el 85%.

En 29 casos no fue posible la subclasificación del linfoma. Los resultados falsos negativos fueron atribuidos a una importante necrosis del tumor,⁵⁸ a una insuficiente cantidad de material⁵⁹ y a limitaciones técnicas relacionadas con el tipo de aguja o el calibre (Quick Core Needle®, Cook Endoscopy Inc, Limerick, Irlanda).⁵⁸ Sólo han sido comunicadas siete complicaciones (2.9%), la mayoría de escasa relevancia: tres casos de hematoma submucoso, un caso de dolor abdominal leve, dos casos de fiebre tras el procedimiento.^{42,57-59} Se informó un fallecimiento secundario a hemorragia secundaria a várices, aunque no fue asociado por los autores con el procedimiento.⁵⁹

Conclusión

La USE es una herramienta de gran utilidad para la estadificación locoregional del linfoma MALT, así como un buen predictor de respuesta al tratamiento erradicador. Asimismo, la USE-PAAF es una técnica útil en pacientes con sospecha de linfoma localizado en órganos cuya punción por otras técnicas es difícil por su acceso o en la que supone un elevado riesgo para el paciente, como es el caso de la glándula pancreática o el bazo. Además, el desarrollo tecnológico en este campo hace posible la obtención de muestras histológicas, así como obviar, en muchos casos, procedimientos diagnósticos más invasivos.

Lista de abreviaturas y siglas

LEP, linfoma extraganglionar primario; US, ecografía; TC, tomografía computarizada; OMS, Organización Mundial de la Salud; USE, ultrasonografía endoscópica; USE-PAAF, punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica; USE-B, biopsia guiada por ultrasonografía endoscópica; LNH, linfoma no Hodgkin; DLBCL, linfoma difuso de células grandes; LPP, linfoma pancreático primario; CF, citometría de flujo.

Autoevaluación del artículo

La ecoendoscopia digestiva se utiliza para distintas facetas del abordaje de los linfomas.

¿Para cuál de estas indicaciones se emplea en forma habitual la ecoendoscopia digestiva en pacientes con linfoma?

A, Estadificación del linfoma gastrointestinal; B, Diagnóstico del linfoma gastrointestinal; C, Vigilancia tras el tratamiento del linfoma intestinal para detectar tempranamente la recurrencia; D, Todas son correctas; E, Ninguna de las anteriores es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicalud.com/dato/evaluacioneshtm.php/128678

Cómo citar este artículo: Gimeno García AZ, Álvarez Buylla NH, Ortega Sánchez A, Quintero E. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de linfoma. Artículos Originales Gastroenterología 8:1-5, May 2017.

How to cite this article: Gimeno García AZ, Álvarez Buylla NH, Ortega Sánchez A, Quintero E. Endoscopic ultrasound for lymphoma diagnosis. Artículos Originales Gastroenterología 8:1-5, May 2017.

Bibliografía

- Pohl J, May A, Nachbar L, et al. Diagnostic and therapeutic yield
- Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 119:1191-1202, 2000.
- Khashab M, Mokadem M, DeWitt J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with or without flow cytometry for the diagnosis of primary pancreatic lymphoma - a case series. *Endoscopy* 42:228-231.
- Civardi G, Vallisa D, Berte R, et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen: high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study. *Am J Hematol* 67:93-99, 2001.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. IARC Press: Lyon, 2008.
- Kwan V, Gottlieb D. Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration for the diagnosis of lymphoma: are we there yet? *J Gastroenterol Hepatol* 24:1808-1809, 2009.
- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 110:29-36, 2007.
- Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 50:357-361, 1999.
- Crowe DR, Eloubeidi MA, Chieng DC, Jhala NC, Jhala D, Eltoun IA. Fine-needle aspiration biopsy of hepatic lesions: computerized tomographic-guided versus endoscopic ultrasound-guided FNA. *Cancer* 108:180-185, 2006.
- Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology - An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23:743-759, 2009.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29:252-260, 1972.
- Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Brown TC, Chua T, Bush RS. Patterns of disease in localized extranodal lymphomas. *J Clin Oncol* 5:875-880, 1987.
- Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. A retrospective clinicopathologic study of 150 cases. *Cancer* 55:1060-1073, 1985.
- Nakamura S, Akazawa K, Yao T, Tsuneyoshi M. A clinicopathologic study of 233 cases with special reference to evaluation with the MIB-1 index. *Cancer* 76:1313-1324, 1995.
- Koch P, Del Valle F, Berdel WE, 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 Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 19:3861-3873, 2001.
- Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography. *Digestion* 59:509-529, 1998.
- Ruskone-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut* 52:912-913, 2003.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 53:34-37, 2004.
- Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 112:1482-1486, 1997.
- Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A. Progression of gastritis to monoclonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of Helicobacter pylori. *JAMA* 275:937-939, 1996.
- Suekane H, Iida M, Yao T, Matsumoto T, Masuda Y, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: correlation with endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc* 39:139-145, 1993.
- Schuder G, Hildebrandt U, Kreissler-Haag D, Seitz G, Feifel G. Role of endosonography in the surgical management of non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Endoscopy* 25:509-512, 1993.
- Caletti G, Barbara L. Gastric lymphoma: difficult to diagnose, difficult to stage? *Endoscopy* 25:528-530, 1993.
- Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. *Gastrointest Endosc* 56:696-700, 2002.
- Wiersma MJ, Gatzimos K, Nisi R, Wiersma LM. Staging of non-Hodgkin's gastric lymphoma with endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry. *Gastrointest Endosc* 44:734-736, 1996.
- Nobre-Leitao C, Lage P, Cravo M, et al. Treatment of gastric MALT lymphoma by Helicobacter pylori eradication: a study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 93:732-736, 1998.
- El-Zahab LM, Jamali FR, El H, II, et al. The value of EUS in predicting the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication. *Gastrointest Endosc* 65:89-96, 2007.
- Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 15:1761-1766, 1997.
- Levy M, Hammel P, Lamarque D, et al. Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc* 46:328-333, 1997.
- Puspok A, Raderer M, Chott A, Dragosics B, Gangl A, Schoff R. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut* 51:691-694, 2002.
- Di Raimondo F, Caruso L, Bonanno G, et al. Is endoscopic ultrasound clinically useful for follow-up of gastric lymphoma? *Ann Oncol* 18:351-356, 2007.
- Mehra M, Tamhane A, Eloubeidi MA. EUS-guided FNA combined with flow cytometry in the diagnoses of suspected or recurrent intrathoracic or retroperitoneal lymphoma. *Gastrointest Endosc* 62:508-513, 2005.
- Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy* 38:919-924, 2006.
- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 8:727-737, 1997.
- Behns KE, Sarr MG, Strickler JG. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? *Pancreas* 9:662-667, 1994.
- Kochman ML. EUS in pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 56:S6-S12, 2002.
- Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol* 22:3046-3052, 2004.
- Young NA, Al-Saleem TI, Ehya H, Smith MR. Utilization of fine-needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. *Cancer* 84:252-261, 1998.
- Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, Pantes A, Topalidis T, Thonke F, Swain P. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of focal lesions of the spleen. *Am J Gastroenterol* 98:1022-1027, 2003.
- Caraway NP, Fanning CV. Use of fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of splenic lesions in a cancer center. *Diagn Cytopathol* 16:312-316, 1997.
- Robins DB, Katz RL, Swan F, Jr., Atkinson EN, Ordenez NG, Huh YO. Immunotyping of lymphoma by fine-needle aspiration. A comparative study of cytosin preparations and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 101:569-576, 1994.
- Jansson SE, Bondestam S, Heinonen E, Grohn P, Vuopio P. Value of liver and spleen aspiration biopsy in malignant diseases when these organs show no signs of involvement in sonography. *Acta Med Scand* 213:279-281, 1983.
- Iwashita T, Yasuda I, Tsurumi H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for splenic tumor: a case series. *Endoscopy* 41:179-182, 2009.
- Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Eltoun I, Jhala D, Chieng DC, Jhala NC. Transgastric endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry of suspected lymphoma of the spleen. *Endoscopy* 38:617-620, 2006.
- Meda BA, Buss DH, Woodruff RD, et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 113:688-699, 2000.
- Stacchini A, Carucci P, Pacchioni D, et al. Diagnosis of deep-seated lymphomas by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration combined with flow cytometry. *Cytopathology* 23:50-56.
- Steinfert DP, Conron M, Tsui A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the evaluation of suspected lymphoma. *J Thorac Oncol* 5:804-809.
- Cafferty LL, Katz RL, Ordenez NG, Carrasco CH, Cabanillas FR. Fine needle aspiration diagnosis of intraabdominal and retroperitoneal lymphomas by a morphologic and immunocytochemical approach. *Cancer* 65:72-77, 1990.
- Carrasco CH, Richli WR, Lawrence D, Katz RL, Wallace S. Fine needle aspiration biopsy in lymphoma. *Radiol Clin North Am* 28:879-883, 1990.
- Cartagena N, Jr., Katz RL, Hirsch-Ginsberg C, Childs CC, Ordenez NG, Cabanillas F. Accuracy of diagnosis of malignant lymphoma by combining fine-needle aspiration cytology with immunocytochemistry and in selected cases, Southern blotting of aspirated cells: a tissue-controlled study of 86 patients. *Diagn Cytopathol* 8:456-464, 1992.
- Stelow EB, Lai R, Bardales RH, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of lymph nodes: the Hennepin County Medical Center experience. *Diagn Cytopathol* 30:301-306, 2004.
- Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersma LM, Wang KK, Clain JE, Wiersma MJ. EUS-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 53:485-491, 2001.
- Pugh JL, Jhala NC, Eloubeidi MA, et al. Diagnosis of deep-seated lymphoma and leukemia by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *American J Clin Pathol* 125:703-709, 2006.
- Miletic Z, Gzdic B, Stoois-Veic T, et al. Flow cytometric analysis of deep-seated lymph nodes. *Coll Antropol* 34:377-380, 2010.
- Al-Haddad M, Savabi MS, Sherman S, et al. Role of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with flow cytometry to diagnose lymphoma: a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol* 24:1826-1833, 2009.
- Al Shanqeely O, Mourad WA. Diagnosis of peripheral T-cell lymphoma by fine-needle aspiration biopsy: a cytomorphologic and immunophenotypic approach. *Diagn Cytopathol* 23:375-379, 2000.
- Young NA, Al-Saleem T. Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms. *Cancer* 87:325-345, 1999.
- Yasuda I, Goto N, Tsurumi H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for diagnosis of lymphoproliferative disorders: feasibility of immunohistological, flow cytometric, and cytogenetic assessments. *Am J Gastroenterol* 107:397-404, 2012.
- Ribeiro A, Pereira D, Escalon MP, Goodman M, Byrne GE, Jr. EUS-guided biopsy for the diagnosis and classification of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 71:851-855, 2010.
- Nakahara O, Yamao K, Bhatia V, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for undiagnosed intra-abdominal lymphadenopathy. *J Gastroenterol* 44:562-567, 2009.

Prevalencia de las enfermedades hepáticas asociadas con procesos reumáticos autoinmunitarios

Prevalence of hepatic diseases associated with autoimmune rheumatic processes

Se presentan los resultados de un estudio acerca de la prevalencia de hepatopatías asociadas con las enfermedades reumáticas autoinmunitarias, así como las estrategias recomendadas para su detección y enfoque.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Daniel Santiago García

Servicio de Hepatología, Sanatorio Dr. Julio Méndez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

SIIC: En el marco de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias (ERA), ¿a qué factores se atribuye el creciente interés por el conocimiento, el diagnóstico y el abordaje de las enfermedades hepáticas asociadas?

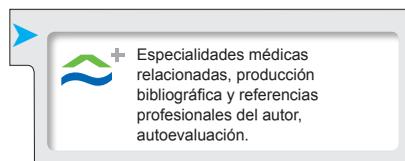
DSG: Los factores vinculados con el creciente interés por el conocimiento, el diagnóstico y el abordaje de las enfermedades hepáticas (EH) asociadas con las ERA, están relacionados, en primer lugar, con el enorme avance que tuvo lugar en distintas áreas de la hepatología, como la detección temprana, el diagnóstico, la fisiopatología, la estadificación, la historia natural y el tratamiento de las EH. Así, entidades altamente prevalentes en la población general, como la enfermedad por hígado graso no alcohólico, las hepatitis crónicas B y C, la hepatopatía alcohólica, las hepatopatías autoinmunes y el daño hepático por fármacos (DHF) son, mucho mejor evaluadas, aplicando no sólo las metodologías de

diagnóstico y tratamiento, sino también utilizando criterios consensuados que permiten reconocerlas con mayor precisión. A raíz de estos avances, se ha generado la necesidad de realizar una revisión de los conceptos anteriormente considerados en la población general y en poblaciones particulares. En segundo lugar, en el área de las ERA también se han producido importantes avances en el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento, lo que permite el reconocimiento de un mayor número de casos, la detección en estadios tempranos, la incorporación de un nuevo arsenal terapéutico que, sumado al tradicional, genera un mejor pronóstico y una mayor supervivencia. Por último, debido a la conjunción de estos dos factores, es factible esperar una mayor asociación entre EH y ERA como consecuencia de la elevada prevalencia de ambas en la población general, al compartir un mecanismo fisiopatológico autoinmune común y por la presencia de una mayor incidencia de efectos adversos secundarios a fármacos potencialmente hepatotóxicos. Surge entonces un enorme interés por conocer la magnitud que

tienen estas asociaciones en nuestro medio, la importancia en la historia natural de cada una de las entidades y la posibilidad que ofrece la medicina para minimizar sus consecuencias en el paciente individual.

Si bien se han efectuado numerosas innovaciones en el diagnóstico y el tratamiento de las ERA, se dispone de pocas publicaciones acerca de la epidemiología de las EH en estos pacientes. ¿A qué se atribuye este fenómeno?

Llama la atención la escasez de buenos estudios epidemiológicos que describan la prevalencia de las EH en el grupo de entidades pertenecientes a las ERA. La mayoría de los estudios publicados no hacen una evaluación correcta de las distintas afecciones hepáticas con el fin de incluirlas en alguna de las categorías nosológicas mencionadas anteriormente. Muchos se limitan sólo a describir las alteraciones bioquímicas (especialmente elevaciones de los niveles de transaminasas o fosfatasa alcalina) o histológicas (cuando se realizó una biopsia hepática), sin definir a cuál EH pertenecen. En muchos estudios se atribuyen dichas alteraciones a toxicidad hepática por fármacos, sin haberse descartado otras causas que las puedan haber



provocado, tornando, de esta manera, a ese diagnóstico incierto. Otras veces se publican casos aislados o pequeñas series de EH bien descritas asociadas con ERA, sin referencia alguna a la población a la cual pertenecen, lo que lleva a la falsa sensación de que su frecuencia es elevada. La ausencia de buenos estudios epidemiológicos se debe, en primer lugar, a un mal diseño, especialmente por la falta de una definición clara de la magnitud de la población a la que pertenecen los casos descritos. En segundo lugar, la evaluación de la EH es inadecuada y su descripción es generalmente poco precisa. Esto está vinculado con que muchos estudios fueron realizados varias décadas atrás, cuando algunas EH aún no eran correctamente conocidas, o con que no se aplicaban los criterios diagnósticos actuales. Finalmente, para nosotros, una de las principales causas por la cual no se encuentran buenos estudios en esta área se debe a la falta de un trabajo interdisciplinario en equipo. Creemos que, de esta manera, se podrían corregir muchos de los déficits señalados. Quizá uno de los aportes más importantes de nuestro grupo ha sido realizar un estudio resultante de ese trabajo en equipo, el cual nos permitió hacer un aporte al conocimiento de las EH en las ERA.

¿Puede describir la metodología del estudio efectuado por su grupo de investigación?

Se trata de un estudio epidemiológico de corte transversal en el que fueron incluidos todos los pacientes con artritis reumatoidea y psoriásica, en forma no seleccionada, que aceptaron realizar la evaluación hepatológica. Ningún individuo se negó a dicha evaluación cuando se le explicaba el motivo del estudio. Consideramos trascendente que el paciente entendiera que se

trataba de un trabajo en equipo y que el fin último de la evaluación hepatológica era mejorar el cuidado que se le podría brindar. Este diseño, uno de los más simples en la realización de investigaciones epidemiológicas médicas ya que se lleva a cabo en un momento dado de la evolución, nos resultó muy útil. Nos aportó información relevante respecto de las características de la población y nos dio respuesta a varios de los interrogantes que nos planteamos en los objetivos.

Asimismo, nos llevó a elaborar nuevas hipótesis de investigación para profundizar aún más en el conocimiento de estas entidades, con diseños que generan un mayor grado de evidencia.

¿Cuál fue la afección hepática más frecuente observada entre los pacientes con artritis reumatoidea?

¿Fue posible identificar factores asociados con esa alteración?

La EH más frecuentemente observada fue la esteatosis hepática, detectada en el estudio ecográfico en el 30% de los casos. Esta elevada proporción no fue inesperada en nuestra población de pacientes con ERA, ya que tenía distintas causas vinculables con la esteatosis hepática, como ingesta de alcohol superior a 20 g/día, obesidad y uso de corticosteroides y metotrexato. De los 35 pacientes con hígado graso en la ecografía, 30 tenían un índice de masa corporal mayor de 24.9 kg/m² y 25, obesidad, pero sólo 18 sujetos cumplían con los criterios estrictos de enfermedad por hígado graso no alcohólico pues el resto presentaba alguna otra causa de esteatosis. Cuando se realizó el análisis multivariado incluyendo todas las variables asociadas con hígado graso, sólo la obesidad alcanzó significación estadística. Por lo tanto, concluimos que el principal factor de riesgo relacionado con esteatosis hepática en este grupo

de pacientes fue la obesidad, a pesar de que en algunos de ellos hubo otras causas que la podrían explicar. Este hallazgo nos permite poner aún más énfasis en el tratamiento de esta enfermedad, con la finalidad de reducir la incidencia de esteatosis y aumentar la tolerancia de los fármacos utilizados en el tratamiento de las ERA, evitando así la progresión hacia EH grave.

La segunda hepatopatía verificada en estos enfermos fue la toxicidad hepática por fármacos. ¿Cuáles fueron las principales características de esta afección en la cohorte de estudio?

El DHF, en este estudio de corte transversal, se observó en el 13% de los casos; como causa principal se identificó el consumo de antiinflamatorios no esteroides. En todos los pacientes fue leve y remitió luego de la suspensión de los fármacos. Tampoco fue un hallazgo inesperado, pero nos permitió determinar su frecuencia y características. En este sentido, el hallazgo más relevante fue la asociación significativa con la presencia de esteatosis hepática en el análisis multivariado, en el que se incluyeron las distintas variables relacionadas habitualmente con hepatotoxicidad. Su importancia está dada porque hay muy pocos estudios que describen al hígado graso como un factor predisponente de DHF y ninguno en este grupo de pacientes.

El metotrexato es un fármaco de uso difundido entre los individuos con ERA, de reconocidos efectos hepatotóxicos. ¿Qué resultados se lograron en este grupo en relación con la toxicidad aguda y crónica por esta droga?

El metotrexato es, el fármaco modificador de la historia natural de la artritis reumatoidea de mayor eficacia y, por lo tanto, de mayor indicación en el

tratamiento de esta entidad. Su hepatotoxicidad, cuando se usa asociado con la administración de ácido fólico y en dosis únicas semanales que no excedan los 25 mg, a nuestro criterio, ha sido sobreestimada. Muchos estudios que utilizaron este esquema de administración le han atribuido hepatotoxicidad, sin haber descartado la presencia de otros factores que pudieran generar tanto daño hepático agudo –valorado por el aumento de los niveles de transaminasas– como crónico –valorado por el estadio de fibrosis o la presencia de esteatosis en la biopsia hepática. En nuestro estudio no encontramos casos de lesión hepática aguda vinculable con este fármaco. En relación con el daño hepático crónico, indicamos la realización de una biopsia hepática cuando los pacientes presentaban una dosis acumulada total de metotrexato elevada asociada con esteatosis y factores de riesgo vinculados con hígado graso no alcohólico. En 5 casos en los cuales se realizó biopsia, 4 con síndrome metabólico y uno con obesidad solamente, se observó fibrosis hepática leve, lo que permitió continuar con la administración de metotrexato. En estos casos es claro que no se puede atribuir al metotrexato las alteraciones encontradas, ya que son indistinguibles de las que se observan en el hígado graso no alcohólico. Por lo tanto, creemos que deben realizarse estudios prospectivos específicamente diseñados para evaluar la presencia y la magnitud de la toxicidad hepática, tanto aguda como crónica, por metotrexato con el esquema actual de prescripción, ya que creemos que la

hepatotoxicidad es mucho menor que la informada en la bibliografía.

De acuerdo con su prevalencia en la población general, ¿se observaron diferencias significativas en relación con la cantidad de casos detectados de hepatitis crónicas por virus B y C?

La población de pacientes con ERA sería, *a priori*, una población con mayor probabilidad de presentar hepatitis por virus B o C debido a las múltiples exposiciones parenterales que muchas veces tienen, como consecuencia de tratamientos quirúrgicos, inyecciones, infiltraciones, etc. A pesar de esto, nuestro estudio no encontró una prevalencia superior a la señalada en nuestro país.

En función de su experiencia, ¿se dispone de estudios similares efectuados en nuestro país u otras áreas de América Latina?

Como referimos previamente, no encontramos estudios similares que evalúen la prevalencia de las distintas EH en las ERA, pero sí a la inversa. Existen varias investigaciones, especialmente en EH autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y síndromes de superposición), que evalúan la presencia de ERA, algo muy distinto a lo realizado en nuestro trabajo. Por algún motivo, pareciera ser más difícil llevar a cabo estudios epidemiológicos en el grupo de las ERA que en las EH.

A modo de síntesis, ¿cuáles son sus principales recomendaciones para la práctica clínica y para la realización de futuros estudios?

A partir de nuestro estudio, consideramos que, con el objeto de disminuir aún más la prevalencia del compromiso

hepático en los pacientes con ERA, debe ponerse especial énfasis en las siguientes acciones: 1) efectuar una ecografía inicial a todos los pacientes, ya que es la forma de detectar la presencia de esteatosis hepática o alguna otra alteración morfológica vinculable con EH; aunque parezca una obviedad para algunos, ninguna de las normativas nacionales o internacionales de abordaje de los pacientes con ERA lo recomienda; 2) calcular siempre el índice de masa corporal en la evaluación inicial y el seguimiento; 3) evitar o corregir el sobrepeso y la obesidad; 4) evitar el consumo de antiinflamatorios no esteroides, en especial diclofenac, en los pacientes con esteatosis hepática.

Con referencia a la realización de nuevas investigaciones en la población de pacientes con ERA, existen distintas consideraciones que nos parecen pertinentes: 1) llevar a cabo más estudios epidemiológicos similares al nuestro, en otros ámbitos, para confirmar o refutar nuestros hallazgos; 2) evaluar la toxicidad aguda y crónica por fármacos, especialmente la causada por los antiinflamatorios no esteroides y el metotrexato asociado con ácido fólico, en estudios prospectivos de seguimiento de cohorte para establecer su real magnitud en la práctica clínica habitual; 3) evaluar prospectivamente la presencia de EH autoinmunes en series más grandes de pacientes, sabiendo que en muchos casos será necesario realizar una biopsia hepática diagnóstica con el fin de establecer su verdadera prevalencia.

Lista de abreviaturas y siglas

ERA, enfermedades reumáticas autoinmunitarias; EH, enfermedades hepáticas; DHF, daño hepático por fármacos.

Autoevaluación del artículo

Los factores vinculados con el creciente interés por el conocimiento, el diagnóstico y el abordaje de las enfermedades hepáticas asociadas con las afecciones reumáticas están relacionados con el avance que tuvo lugar en distintas áreas de la hepatología, como la detección temprana, el diagnóstico, la fisiopatología, la estadificación, la historia natural y el tratamiento.

¿Cuál de estas afirmaciones acerca de la hepatotoxicidad por metotrexato en pacientes con afecciones reumáticas es correcta?

A, Es el fármaco modificador de la enfermedad más prescrito contra la artritis reumatoidea; B, Su hepatotoxicidad se atenúa cuando se indica con ácido fólico; C, Su hepatotoxicidad se reduce cuando se indican hasta 25 mg semanales; D, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/132188

Cómo citar este artículo: García

DS. Prevalencia de las enfermedades hepáticas asociadas con procesos reumáticos autoinmunitarios.

Artículos Originales

Gastroenterología 8:6-9, May 2017.

How to cite this article: García

DS. Prevalence of hepatic diseases associated with autoimmune rheumatic processes. Artículos Originales Gastroenterología 8:6-9, May 2017

Bibliografía recomendada

Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 46:328-346, 2002.

Amett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-324, 1988.

Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to FDA as adverse reactions. *Hepatology* 22:820-827, 1995.

Bell LB, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug induced liver injury. *Semin Liver Dis* 29:337-347, 2009.

biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:762-784, 2008.

Boelsterli UA. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 192:307-322, 2003.

Coniglio RI, Nellem J, Gentilli R, Sibeichi N, Agustí E, Torres M. Síndrome metabólico en empleados en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 69:246-252, 2009.

Fassio E, Schroder T, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Conclusiones del Consenso Argentino Hepatitis C 2007. *Acta Gastroenterol Latinoam* 38:56-74, 2008.

fatty liver disease. *Hepatology* 41:1313-1321, 2005.

Grundt S, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-2752, 2005.

Hayashi PH. Causality assessment in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 29:348-356, 2009.

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 32:121-127, 1989.

Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 28:339-350, 2008.

Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 26:664-669, 1997.

Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 42:928-940, 2005.

review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 31:929-938, 1999.

Roenigk HH, Auerbach R, Mailbach HI, Weinstein GD. Methotrexate guidelines: revised. *J Am Acad Dermatol* 38:478-485, 1982.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyoy J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and

Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 123:1705-1725, 2002.

Sociedad Argentina de Reumatología. Guías Argentinas de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea. *Rev Arg Reumatol* 3:3-87, 2008.

Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VS, Douglas KJM, Nevill AM, Jamurtas AZ, et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68:242-245, 2009.

Tarantino G, Conca P, Basile V, Gentile A, Capone D, Polichetti G, Leo E. A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 37:410-415, 2007.

Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol* 15:2817-2833, 2009.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, The CASP, AR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54:2665-2673, 2006.

Villamil F, Tanno H, Ruf AE, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Documento final del Consenso Argentino de Hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 34:138-148, 2004.

Visser K, van der Heijde DMFM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 27:1023-1031, 2009.

■ Caracterización del gen ■ A (*CagA*) asociado con la ■ citotoxina en *Helicobacter* ■ *pylori* mediante el uso de ■ biopsias gástricas

Characterization of the cytotoxin-associated gene A (*CagA* gene) in *Helicobacter pylori* using gastric biopsies

Elham Kalaf

Médico, Genetic Engineering and Biotechnology
Institute for Post Graduate Studies, Baghdad
University, Baghdad, Iraq

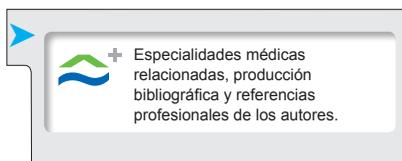
Zahra Al-Khafaji

Médico, Profesor, Genetic Engineering and
Biotechnology Institute for Post Graduate Studies,
Baghdad University, Baghdad, Iraq

Helicobacter pylori es causa de las infecciones más comunes en todo el mundo y se asocia con trastornos gástricos. La inestabilidad genética de este germen patógeno determina sus factores de virulencia y los diferentes tipos de enfermedades asociadas. El producto codificado por el gen A asociado con la citotoxina (*CagA*) es uno de los principales factores de virulencia, posiblemente vinculado con la enfermedad gástrica. En las células epiteliales es fosforilado por las quinasas de las células del hospedero e induce alteraciones en las vías de señalización celular. El gen *CagA* se caracteriza por la diversidad geográfica, estructural y funcional en la región 3', en la cual se repite la secuencia de interacción con el hospedero EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tir-Ala). Se ha referido que una o más secuencias de multimerización de *CagA* (*CagA multimerization* [CM] motifs) tienen un papel importante en la etiopatogenia de las enfermedades gastroduodenales relacionadas con *H. pylori*. En el presente estudio se determinaron los genotipos *CagA*

y el papel de los motivos EPIYA y CM en la etiopatogenia de los trastornos gastroduodenales en pacientes de Irak. Fueron analizados 210 adultos en total, 113 mujeres y 97 hombres, de 15 a 72 años (edad promedio de 44.4 ± 1.6 años) con síntomas de dispepsia, derivados para la realización de endoscopia esofagogastroduodenal en el *Al-Kadhimiya Teaching Hospital* y el *Al-Yarmook Hospital* de Bagdad, entre junio de 2010 y agosto de 2011. En función del diagnóstico endoscópico, los pacientes se clasificaron en aquellos con gastritis, úlcera gástrica (UG), úlcera duodenal (UD), cáncer gástrico (CG) y dispepsia no ulcerosa (grupo normal). El análisis fenotípico efectuado en las biopsias gástricas consistió en la prueba rápida de la ureasa y el examen de los frotis (tinción de Gram modificada, tinción de Giemsa). Los análisis genotípicos permitieron detectar los genes *glmM* (*ureC*) y *CagA* por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por su sigla en inglés). La PCR ha sido utilizada para la identificación molecular de la región variable 3' del gen *CagA*, mediante el uso de iniciadores (*primers*) específicos. Esta metodología también permite detectar cepas mixtas de *H. pylori* presentes en la misma biopsia.

El producto obtenido por PC de la región variable 3' del gen *CagA* de *H. pylori* (doble cadena) se extrajo y purificó con el equipo QIA Quick DNA Gel Extraction kit. Se utilizaron dos pasos principales para determinar el número y el tipo de secuencias EPIYA y CM. En el primer paso se utilizó PCR para la identificación de las secuencias individuales EPIYA mediante el uso de uno o múltiples iniciadores inversos hacia adelante (*forward*). En el segundo paso se purificaron los productos de la PCR de la totalidad de la región variable 3' del gen *CagA*, mediante el equipo de purificación de ADN, y se enviaron para la secuenciación de ADN y la identificación de los motivos EPIYA y CM. La prueba rápida de la ureasa y el estudio directo de las biopsias mostraron resultados positivos en 102 muestras (46.2%). Se detectó el gen *CagA* en el 17.6% de los pacientes con gastritis, en el 47.6% de los enfermos con UG, en el 50% de los sujetos con UD y en los tres enfermos con CG (100%). Se comprobaron diferencias significativas en los índices de positividad de *CagA* entre las distintas enfermedades ($p \leq 0.01$). El gen *CagA* no se encontró en los controles. La amplificación de toda la región variable 3' del gen *CagA* generó



fragmentos de 450 a 850 pares de bases. Se obtuvo un producto de PCR de cadena simple en 32 de 40 casos (80%) y un producto de doble cadena en 8 casos (20%). El primer paso consistió en el uso de PCR para la identificación de las secuencias individuales EPIYA en cepas únicas y mixtas, mediante cuatro PCR diferentes. Entre las 48 cepas, 13 (27.08%) tenían la secuencia AB, 22 (45.8%) presentaban la secuencia ABC, 2 (4.16%) tenían la secuencia ABCC, 6 (12.7%) tenían la secuencia ABCCC, 3 (6.25%), la secuencia BC y 2 (4.16%), la secuencia AC. No se encontró la secuencia EPIYA-D en las cepas de *H. pylori* estudiadas. Se verificó una asociación significativa ($p \leq 0.01$) entre el número aumentado de secuencias EPIYA-C (> 2) y las úlceras pépticas, en comparación con la gastritis. En el segundo paso se secuenció la región 3' del gen *CagA* y se identificaron las secuencias

EPIYA y CM mediante *TBlastx*. El alineamiento de las secuencias de aminoácidos confirmó la inexistencia de secuencias EPIYA-D del tipo del este asiático en las cepas iraquíes.

Se comprobó ausencia de la secuencia EPIYA-B en dos muestras (IRQ17-71 e IRQ8-17) obtenidas de pacientes con gastritis y UD, respectivamente, y ausencia de la secuencia EPIYA-A en la muestra obtenida de un paciente con úlcera gástrica (IRQ18-175).

Las regiones secuenciadas se registraron en el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), con el número de acceso (*Acc. No*) JX164093- JX164112.

En las cepas obtenidas de los pacientes se detectaron regiones variables *CagA* 3' de diferentes tamaños, como consecuencia del número variable de secuencias EPIYA.

La molécula más corta, formada por 510 aminoácidos, se encontró en la cepa IRQ17-71 *Acc. No*

JX164109, la cual fue causa de gastritis, mientras que la molécula más larga estuvo formada por 869 aminoácidos y se encontró en la cepa IRQ20-85 *Acc. No*. JX164112, y fue causa de CG.

Mediante el alineamiento de la secuencia se comprobaron motivos similares a EPIYA (EPIYT). El segmento EPIYA-B mostró el cambio en tres cepas obtenidas de pacientes con UG y UD, en tanto que el segmento EPIYA-A presentó la modificación en 2 cepas obtenidas de enfermos con UD.

Las CM pertenecieron principalmente al tipo occidental; cada molécula tuvo dos regiones de secuencia CM. Asimismo, las cepas iraquíes mostraron otros tipos de secuencias CM, diferentes de las CM occidentales y del este de Asia.

En conclusión, las cepas iraquíes fueron idénticas a las cepas occidentales en términos de los motivos EPIYA y CM en la secuencia del gen *CagA*.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

CagA, gen A asociado con la citotoxina; CM, *CagA* multimerization; UG, úlcera gástrica; UD, úlcera duodenal; CG, cáncer gástrico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; NCBI, *National Center for Biotechnology Information*; *Acc. No*, número de acceso.

Autoevaluación del artículo

Helicobacter pylori es una causa común de enfermedad gastroduodenal.

Señale el enunciado correcto en relación con las características genéticas de *Helicobacter pylori* y la enfermedad gastroduodenal.

A, El número aumentado de secuencias EPIYA-C del gen *CagA* se asocia con úlcera gástrica; B, El número aumentado de secuencias EPIYA-C del gen *CagA* se asocia con cáncer de duodeno; C, El número aumentado de secuencias EPIYA-A del gen *CagA* se asocia con úlceras de estómago; D, El número reducido de secuencias EPIYA-C del gen *CagA* se asocia con úlcera gástrica; E, El número reducido de secuencias EPIYA-A del gen *CagA* se asocia con cáncer de duodeno.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136353

Cómo citar este artículo:

Kalaf E, Al-Khafaji Z. Caracterización del gen A (*CagA*) asociado con la citotoxina en *Helicobacter pylori* mediante el uso de biopsias gástricas. Artículos Originales Gastroenterología 8:10-2, May 2017.

How to cite this article:

Kalaf E, Al-Khafaji Z. Characterization of the cytoxin-associated gene A (*CagA* gene) in *Helicobacter pylori* using gastric biopsies. Artículos Originales Gastroenterología 8:10-2, May 2017.

Bibliografía recomendada

Kalaf E, Al-Khafaji Z, Yassen N, Sadwen S. Polymorphisms of *Helicobacter pylori* CagA toxin isolated from Iraqi patients. IJCMG 5:64-78, 2012.

Kalaf E, Al-Khafaji Z, Yassen N, Al-Abbudi F, Sadwen S. Study of the cytoxin associated gene A (*cagA* gene) in *Helicobacter pylori* using gastric biopsies of Iraqi patients. Saudi J Gastroenterol 19:69-74, 2013.

Kalaf E, Al-Khafaji Z, Yassen N, ARif G, Abass B. Multiplex PCR assay for detection of *Helicobacter pylori* isolated from Iraqi patients. IJCMG 6, 2013.