

# MUJER DE 47 AÑOS CON PROCESO LINFOPROLIFERATIVO COLÓNICO DE LARGA EVOLUCIÓN

P. Hergueta-Delgado<sup>1</sup>, M. Mora-Cabezas<sup>2</sup>, F. Argüelles-Arias<sup>1</sup>, A. Vallejo-Benitez<sup>2</sup>, F. Rivera-Hueto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo. <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Exposición del caso Dr. P. Hergueta Delgado

Se trata de una mujer de 47 años con los siguientes antecedentes:

- Agenesia de riñón derecho.
- Cesárea.
- Embarazo ectópico.
- Mioma uterino.
- Ansiedad - Depresión.
- Ex fumadora desde 10 años.  
Sin otros hábitos tóxicos.
- Antecedentes familiares de Adenocarcinoma de colon (madre).

La historia se remonta al año 2000, cuando la paciente contaba con 37 años. Entonces consulta por un cuadro no relacionado con la patología que nos ocupa. Refería presentar dispepsia, epigastralgia, regurgitaciones, pirosis ocasional, estreñimiento por temporadas y rectorragia puntual. La exploración física, y el interrogatorio por órganos y aparatos no mostraban datos relevantes.

Se indica endoscopia digestiva alta, en la que se observa gastritis y duodenitis erosiva, asociada a infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Colonoscopia en la que se aprecian hemorroides grado II, un colon redundante y angulado, sin alteraciones en la mucosa hasta ciego. En la analítica realizada en estas fechas, el hemograma y el perfil bioquímico estaban dentro de la normalidad.

Se prescribió tratamiento frente a *H. pylori*, confirmándose la erradicación mediante prueba de aliento. Persistió dispepsia ocasional, que trataba por temporadas con IBP y procinéticos.

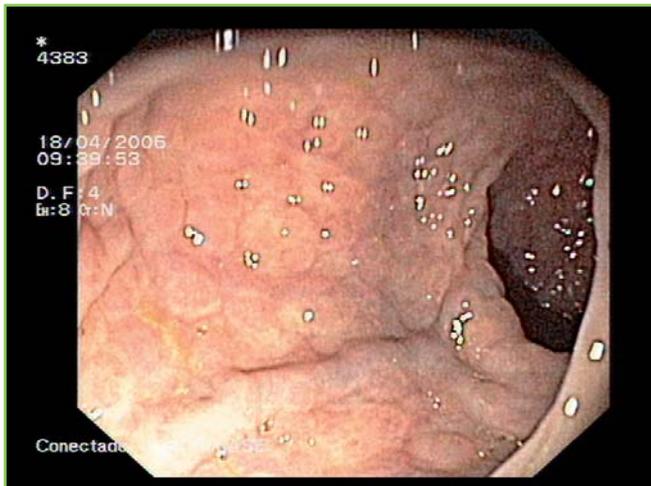
En septiembre de 2006, con 43 años, consulta de nuevo porque en control por su ginecólogo, presenta ligera anemia ferropénica y en ecografía ginecológica, parece existir inflamación de las paredes de sigma. No refería síntomas digestivos.

Se realiza colonoscopia, observándose en sigma y colon descendente, múltiples lesiones polipoideas sésiles milimétricas, que le dan un aspecto en empedrado a la mucosa sugestivas de proliferación linfoidea nodular (**Figuras 1-3**). El estudio anatomopatológico de las biopsias, se informó como infiltrado difuso de células linfoides de pequeño tamaño, que borra la arquitectura habitual de la mucosa, sin parecer afectar al componente glandular. Compatible con proceso linfoproliferativo. El estudio inmunohistoquímico, demostró CD20 (+), CD5 (+), CD23 (-), BCL2 (+), ciclina D1 negativo. Se realiza estudio de reordenamiento clonal, detectando un reordenamiento policlonal, indicativo de proceso benigno. Como comentario final, el patólogo menciona que, aunque el perfil inmunohistoquímico sugiere una proliferación de células linfoides del manto, los hallazgos no son concluyentes ya que no hay sobreexpresión de ciclina D1 y no se ha demostrado monoclonalidad. Con estos datos, no se puede afirmar la

### CORRESPONDENCIA

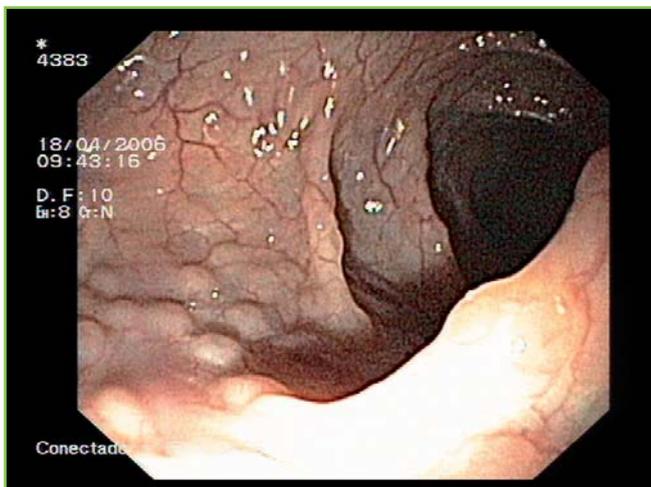
Pedro Hergueta Delgado  
Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Avda Dr. Fedriani s/n. Sevilla.

pedrohergueta@telefonica.net



**Figura 1**

Visión de colonoscopia a nivel de sigmoides, mostrando múltiples pólipos sésiles de aspecto linfomatoso.



**Figura 2**

Otra visión de sigmoides, mostrando poliposis linfomatosa.



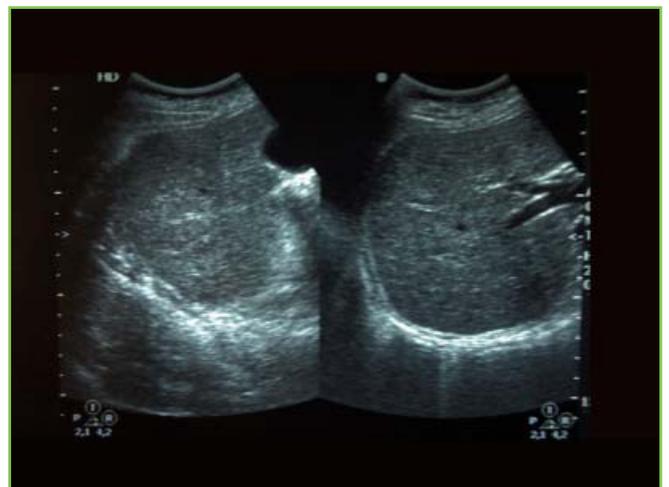
**Figura 3**

Visión más cercana de poliposis linfomatosa múltiple a nivel de sigma.

existencia de una lesión maligna, por lo que se recomienda vigilancia periódica.

Ante estos hallazgos, se realizó ecografía abdominal y TAC de tórax y abdomen (**Figuras 4 y 5**) en los que no se encontraban alteraciones patológicas. En la analítica completa que se hizo, observamos: Hematíes 4.370.000; Hematocrito 37.5; VCM 81.6; VSG 15. Perfil bioquímico dentro de la normalidad. Beta 2 microglobulina realizada en tres ocasiones dentro de la normalidad, Autoanticuerpos normales. Inmunoglobulinas y proteinograma normal. ASLO y proteína C reactiva normal. Ac antitrasglutaminasa normal.

Con una sospecha, pero no confirmación de linfoma del manto, se decide hacer vigilancia. La paciente en este momento y durante el seguimiento posterior, se ha mantenido totalmente asintomática.



**Figura 4**

Ecografía abdominal sin hallazgos.



**Figura 5**

Muestra de una Imagen de TAC en la que no existían alteraciones.

En la siguiente colonoscopia se observan en algunas zonas de sigma, distribuidas de forma irregular, discreta modularidad de la mucosa, mucho menos intensa que en la anterior exploración. El resto del colon sin hallazgos, y se explora 20 cm de íleon terminal, en donde se aprecia una discreta hiperplasia folicular linfoide. Las biopsias de colon, son informadas como nódulo linfoide y las de íleon como hiperplasia folicular linfoide.

En la posterior colonoscopia de control realizada a los seis meses de la anterior, en recto – sigma existen algunas aftas superficiales. No existen nodularidad ni pólipos en toda la exploración hasta ciego. La histología es informada como nódulos linfoides.

La siguiente colonoscopia de control se realiza al año, y en ella se observan en algunas zonas de mucosa de sigma pequeños pólipos sésiles milimétricos se aspecto linfoide. En esta zona de sigma, existe un pólipo mayor sésil de unos 6-7 mm, que se reseca y se recupera para estudio histológico. Resto de la exploración hasta ciego sin alteraciones. El estudio histológico del pólipo, es informado como pólipo adenomatoso y las biopsias de sigma, como proctosigmoiditis crónica con hiperplasia nodular linfoide.

En la sucesiva colonoscopia realizada al año, se observan en algunas zonas de sigma pequeños pólipos sésiles sugestivos de nódulos linfoides, sin otras alteraciones hasta ciego. En esta ocasión se explora también íleon terminal en el que se observa ligera hiperplasia folicular linfoide. La anatomía patológica de las biopsias de sigma es informada como hiperplasia nodular linfoide y las de íleon terminal con el mismo diagnóstico.

En la siguiente colonoscopia realizada al año, se evidencian en sigma y colon descendente, pequeñas formaciones polipoideas, milimétricas, nodulares, sésiles, que dan a la mucosa un aspecto en empedrado. Las biopsias son informadas en esta ocasión, como proliferación linfoide atípica sugestiva de linfoma de células del manto. En el estudio inmunohistoquímico de estas muestras la ciclina D1 es positiva, pero tampoco en esta ocasión por genética molecular se demuestra monoclonalidad.

Durante estos cuatro años de seguimiento se han realizado también estudios analíticos en los que solo se evidencian ligera anemia hipocroma y ecografía o TAC anuales en los que no se han encontrado alteraciones patológicas. Durante todo este tiempo la paciente ha permanecido asintomática.

Se decide hacer un estudio de extensión más exhaustivo con TAC de tórax, abdomen, anillo de Waldeyer y sistema nervioso central, que no muestran alteraciones. PET en la que no se detectan zonas de captación y punción biopsia de médula ósea la cual es informada como linfoma de células del manto CD5-, CD23-, CD43+.

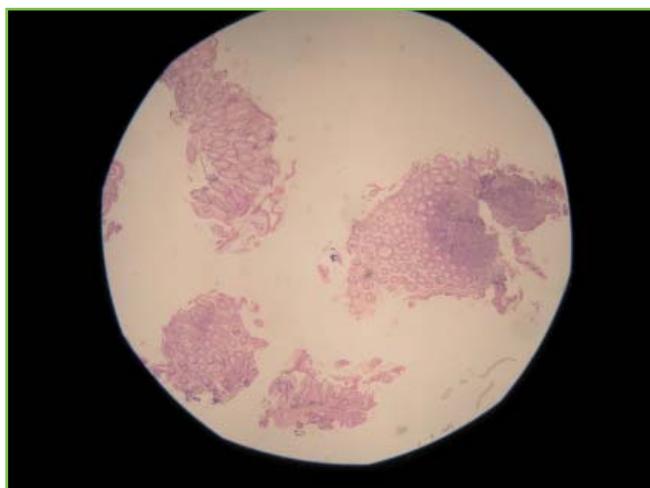
La paciente comienza tratamiento quimioterápico con buena respuesta y evolución estando en remisión en la actualidad.

## Descripción anatomopatológica

Dr. Rivera Hueto

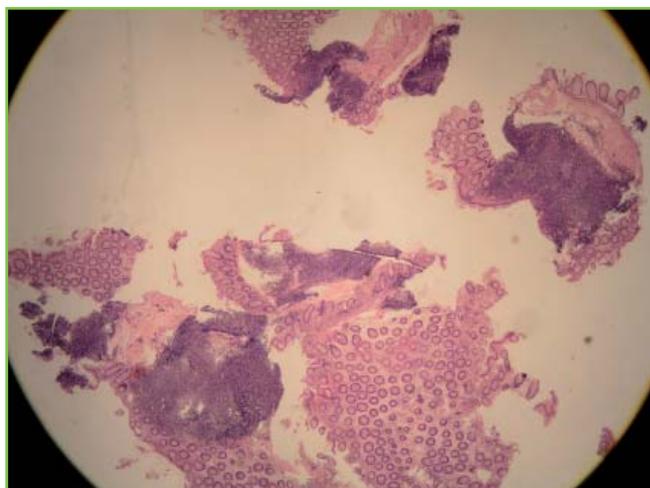
El análisis microscópico de este caso, ha estado basado siempre en las muestras obtenidas de la mucosa del colon. El diagnóstico definitivo, requirió de seis estudios endoscópicos e histopatológicos a lo largo de cuatro años, en donde la observación de tejido linfoide no era lo suficientemente valorable, como para realizar el diagnóstico.

En el primer estudio endoscópico (**Figura 6**), las biopsias fueron valorables y valorada, y se sugirió el diagnóstico de linfoma del manto, pero el estudio molecular no apoyó esta sugerencia. En todas las muestras en donde se pudo constatar tejido linfoide, éste estaba localizado en la base de las criptas y en la submucosa. Este tejido linfoide algunas veces era nodular (**Figura 7**), pero en la mayor parte de los casos no era así. Las células proliferantes eran de tamaño pequeño - mediano con atipias nucleares, consistentes



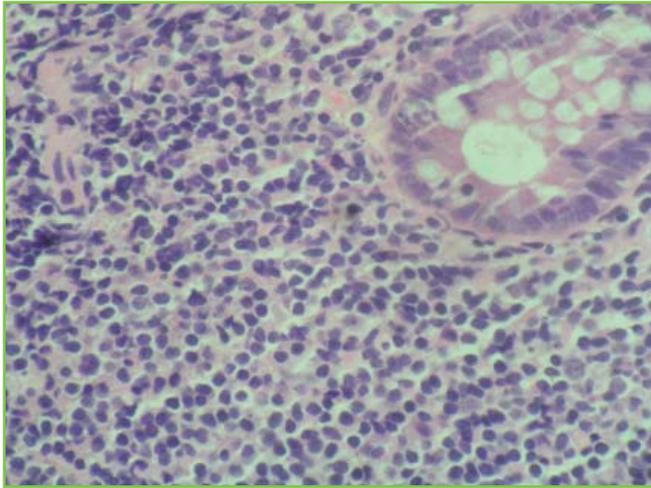
**Figura 6**

Muestra de mucosa de colon, en donde el nódulo linfoide está presente, y afecta a parte de la superficie mucosa colónica. HE, 10x.



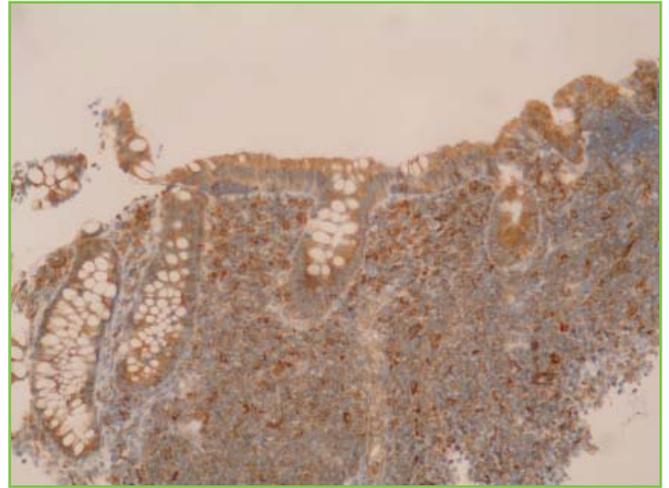
**Figura 7**

Muestra de mucosa colónica, obtenida en el último estudio endoscópico. Nótese cómo la población linfoide sustituye parcialmente algunas de las muestras remitidas. HE, 10x.



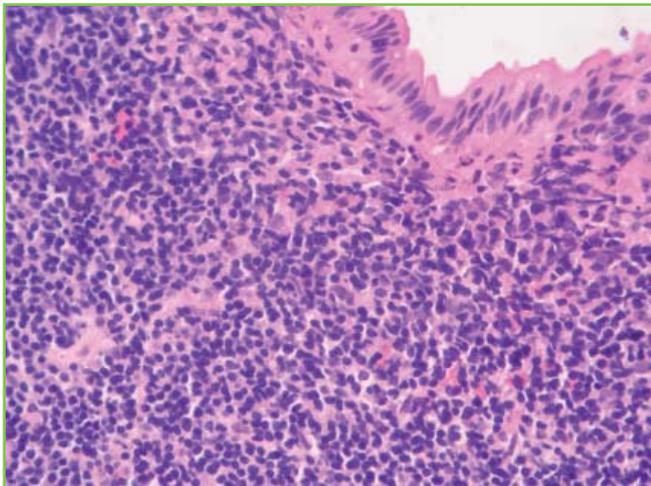
**Figura 8**

Detalle de la población linfoide constituidas por células de pequeño – mediano tamaño y ausencia de lesión linfoepitelial. HE 400x.



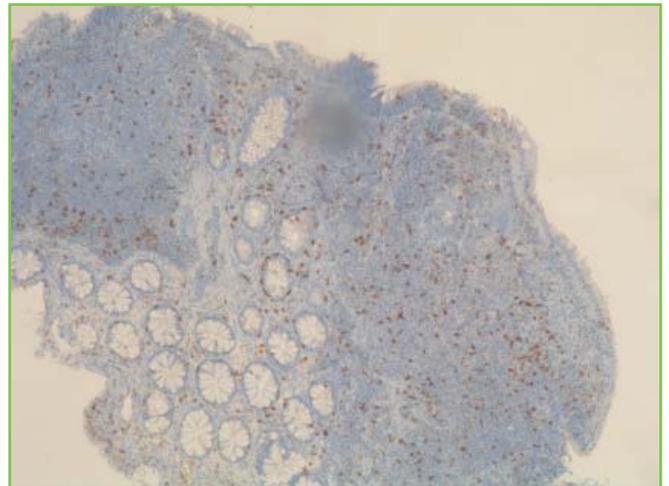
**Figura 10**

Inmunofenotipo CD20 (+) en las células proliferantes.



**Figura 9**

Detalle de la población linfoide debajo del epitelio superficial. HE 400x.



**Figura 11**

Inmunofenotipo con tinción nuclear positiva para ciclina D1.

en contornos nucleares irregulares, nucléolos poco evidentes y escasos o nulos signos de mitosis (**Figuras 8 y 9**).

En el último estudio histológico de las biopsias de colon, el inmunofenotipo fue CD20 (+) (**Figura 10**), ciclina D1 positivo (**Figura 11**), CD5 (+) y CD23 (-). Con estos hallazgos, se estableció el diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células del manto. En este estudio inmunohistoquímico, se constata claramente como la población linfoide “borra” parcialmente la estructura de la mucosa colónica y además no muestra centros claros y reactivos. No se observaron lesiones linfoepiteliales.

## Discusión final

El linfoma de células del manto, es un subtipo de linfoma no Hodgkin de células B pequeñas, originadas en la zona del manto de los folículos linfoides. Los pacientes suelen

ser varones, de edad avanzada, generalmente con adenopatías generalizadas, con síntomas generales y gastrointestinales y con afectación extraganglionar y medular. Nuestra paciente es una mujer, de mediana edad, asintomática, sin adenopatías, con una única afectación extraganglionar en colon y afectación de medula ósea.

La afectación del colon en este tipo de linfomas, demostrada por alteraciones en la endoscopia, ha sido descrita hasta entre un 46% y un 49%<sup>1,2</sup>. Pero esta afectación sube hasta un 77% y 88 % respectivamente, cuando se toma múltiples biopsias, aunque la mucosa colónica sea de aspecto normal, demostrándose alteraciones microscópicas en muchos casos, sin anomalías endoscópicas.

Los hallazgos endoscópicos más frecuentes del linfoma del manto, se caracterizan por la presencia de múltiples pólipos nodulares de pequeño y mediano tamaño, como en el caso de esta paciente. Esta forma de presentación, se conoce como poliposis linfomatosa. Este término, fue introducido hace

dos siglos por Briquet, pero no se ratificó hasta que fue bien descrito por Cornes en 1961 y posteriormente convenientemente definido endoscópicamente como característico del linfoma del manto<sup>3,5</sup>. Este hallazgo endoscópico, también se puede visualizar en otros tipos de linfoma, como en el linfoma del tejido linfoide asociado a mucosa o linfomas linfocíticos<sup>6,9</sup>. Esta forma de presentación, de poliposis linfomatosa, característica del linfoma del manto, también es susceptible de hacer un diagnóstico diferencial, con la hiperplasia nodular linfoide difusa del colon. Esta entidad, forma parte de los desórdenes linfoproliferativos benignos del tracto gastrointestinal. Es de etiología desconocida, aunque en algunas ocasiones se asocia a síndromes de inmunodeficiencia. Aunque es una entidad benigna, en algunos casos puede evolucionar a linfoma<sup>10</sup>.

De todas maneras, cuando observemos por endoscopia esta poliposis linfomatosa del colon, y aunque la histología no sea definitiva para confirmar linfoma del manto, debemos de mantener un alto índice de sospecha, de que se trate de esta entidad y hacer un estudio exhaustivo de extensión.

El diagnóstico histológico de los linfomas del manto, a veces es difícil establecerlo, incluso el diferenciar el tipo de linfoma se que se trata, ya que puede que algunos datos inmunohistoquímicos, no sean concluyentes como en las primeras biopsias de este caso<sup>3</sup>.

El pronóstico de linfoma del manto, con afectación gastrointestinal, se considera peor que otros tipos de linfomas, aunque se han descrito pacientes afectados que tienen un comportamiento indolente incluso sin tratamiento<sup>11</sup>. Éste podría ser el caso de la paciente que presentamos, ya que hasta que se confirmó el diagnóstico ha seguido un curso muy leve; incluso, las lesiones del colon mejoraron en gran parte del seguimiento y ha tenido una remisión completa tras el tratamiento, presentando una buena evolución clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, Domingo-Domenech E, Espinet, B, Seoane A et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1274-1280
2. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003, 97:586-591.
3. Kodama T, Ohshima K, Nomura K, Taniwaki M, Nakamura N, Nakamura S et. Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Histopathology* 2005; 47: 467-478
4. Vignote ML, Chicano M, Rodríguez FJ, Acosta A, Gómez F, Poyato A et al. Multiple lymphomatous polyposis of the GI tract: report of a case and review. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:579-82.
5. Ruskoné-Fourmestreaux A, Delmer A, Lavergne A, Molina T, Brousse N, Audouin J, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: Prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Gastroenterology* 1997;112:7-16

6. Esteban JM, Gutiérrez del Olmo A, Baki W, Fernández S, Soria T, Mediavilla J, Ramírez Armengol JA. Colonic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting as multiple polyposis. *Gastrointest Endosc* 2005, 61-7: 928-930.

7. Yatabe Y, Nakamura S, Nakamura T. Multiple polypoid lesions of primary mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of colon. *Histopathology* 1998; 32; 116-125.

8. Moynihan MJ, Bast MA, Chan WC, Delabie Jan Wickert RS, Wu G, Weisenburger DD. Lymphomatous polyposis. A neoplasm of either follicular mantle or germinal center cell origin. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20; 442-452.

9. LeBrun DP, Kamel OW, Cleary ML, Dorfman RF, Warnke RA. Follicular lymphomas of the gastrointestinal tract. Pathologic features in 31 cases and bcl-2 oncogenic protein expression. *Am J Pathol* 1992; 140; 1327-1335.

10. Schwartz DC, Cole CE, Sun Y, Jacoby RF. Diffuse nodular lymphoid hiperplasia of the colon: polyposis syndrome or normal variant? *Gastrointest Endosc* 2003; 58 4 630-632

11. Iwamuro M, Okada H, Kawahara K, Shinagawa K, Morito T, Yoshino T et al. Endoscopic features and prognoses of mantle cell lymphoma with gastrointestinal involment. *W J Gastroenterol* 2010; 16(37) 4661-4669.