

POLIPOSIS LINFOMATOSA MÚLTIPLE GASTROINTESTINAL. UN TIPO POCO COMÚN DE LINFOMA PRIMARIO NO HODGKIN TIPO B.

L.M. Alcázar-Jaén, A. Martín-Lagos Maldonado, A. Selfa-Muñoz, A. Palacios-Pérez, F.J. Salmerón-Escobar

UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Resumen

La poliposis linfomatosa múltiple o linfoma del manto gastrointestinal es un tipo poco común de linfoma primario no Hodgkin de células B, en el que aparecen múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal. Es una entidad muy poco frecuente (representa un 2.5-10% de todos los linfomas). Se puede presentar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, sin embargo, cuando aparece como poliposis linfomatosa múltiple gastrointestinal, los tumores más grandes afectan a la región ileocecal, aunque también el tracto gastrointestinal puede presentar mucosa normal con invasión microscópica.

Aparece en adultos mayores de 50 años. El cuadro clínico se caracteriza por anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, adenopatía periférica, anemia, diarrea y hemorragia crónica del tracto gastrointestinal inferior. Son tumores de muy mal pronóstico y la supervivencia media es de 4 años.

La colonoscopia generalmente muestra numerosos pólipos linfomatosos. Es probable que en el momento del diagnóstico, hasta en el 70% de pacientes ya exista infiltración en ganglios linfáticos regionales, hígado, bazo y médula ósea.

Diferentes tipos de linfomas tanto de células B, como de células T, pueden adoptar este patrón tan peculiar, siendo el linfoma del manto el tipo más común.

Se presenta el caso de un hombre de 70 años de edad remitido desde atención primaria para estudio de diarrea crónica y pérdida de peso asociada de un año de evolución. Tras realización de colonoscopia con biopsias se confirma el diagnóstico de linfoma B del manto gastrointestinal. Actualmente se encuentra en seguimiento por oncología y evoluciona favorablemente tras tratamiento quimioterápico.

Palabras clave: Poliposis linfomatosa múltiple gastrointestinal. Linfoma primario no Hodgkin tipo B. Diarrea crónica.

CORRESPONDENCIA

Luis Miguel Alcázar Jaén
Avda. Andalucía, N° 96, 6° K-3, 23006 Jaén
Teléfono: 953 263 766

luisalca32@hotmail.com

Abstract

Multiple lymphomatous polyposis or gastrointestinal mantle cell lymphoma is a rare type of primary non-Hodgkin's lymphoma B cells, which are multiple polyps in the gastrointestinal tract. It's very rare (accounting for 2.5-10% of

all lymphomas). Can occur anywhere in the gastrointestinal tract, however, when presented as multiple lymphomatous polyposis gastrointestinal, larger tumors affecting the ileocecal region, although it may also have normal mucosa.

Occur in adults over 50 years. The clinical picture is characterized by anorexia, weight loss, abdominal pain, peripheral lymphadenopathy, anemia, chronic diarrhea and bleeding, lower gastrointestinal tract. These tumors have poor prognosis and median survival is 4 years.

A colonoscopy usually shows numerous lymphomatous polyps. It is likely that at the time of diagnosis, up to 70% of patients present infiltration in regional lymph nodes, liver, spleen and bone marrow.

Different types of lymphomas of both B cells and T cells, can adopt this peculiar pattern, mantle cell lymphoma being the most common type.

A case of a 70 year old referred by primary care study of chronic diarrhea and weight loss associated with a year of evolution. After colonoscopy biopsies confirmed the diagnosis of gastrointestinal lymphoma B mantle. Currently being followed by oncology and his condition improved after chemotherapy.

Keywords: Multiple adenomatous gastrointestinal polyposis. Primary non-Hodgkin lymphoma type B. Chronic diarrhea.

Introducción

El linfoma de células del manto es un subtipo de linfoma no hodgkiniano de fenotipo B que representa entre un 2,5 y un 7% de todos los linfomas^{1,2}. Se presenta afectación del tracto gastrointestinal en el 20% de los casos^{1,2}, tanto en el momento de la presentación como durante el curso de la enfermedad³. Generalmente aparece en pacientes que se encuentran asintomáticos. La forma más común de afectación gastrointestinal del linfoma del manto es la poliposis linfomatosa múltiple, en la que se identifican múltiples pólipos linfoides en el intestino grueso y delgado^{3,4}.

Clínicamente suele acontecer en varones de edad avanzada (alrededor de 60 años), de forma diseminada y con frecuente afección extranodal^{3,4}. Aproximadamente el 90% de los pacientes que presentan múltiples pólipos linfomatosos gastrointestinales tienen manifestaciones gastrointestinales, tales como: pérdida de peso, astenia, letargia, fatiga, anemia, masa abdominal o rectal palpable y adenopatías superficiales. La afectación de la médula ósea se aprecia en estadios avanzados^{5,6}.

Histológicamente puede mostrar un patrón de crecimiento en la zona del manto, nodular o difuso, y se diferencian 2 variedades, la típica y la blastoide³. Se caracteriza por la presencia de una población monoclonal

de línea B que expresa los marcadores de la línea B (CD19, CD20, CD5) y hay expresión de ciclina D1 asociada a la presencia de la translocación t(11;14)^{7,8}. La detección de una segunda neoplasia, antes, durante o después del diagnóstico del linfoma de células del manto, se ha descrito en el 12-21% de los pacientes³.

El comportamiento biológico del linfoma de células del manto es muy agresivo, con una supervivencia media de 3-5 años^{2,3,9-11}. El tratamiento que ofrece mejores resultados es la quimioterapia sistémica^{5,12-14}.

Caso clínico

Varón de 70 años, de profesión zapatero jubilado, con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con clortalidona, hiperplasia benigna de próstata en tratamiento que no recuerda, hiperuricemia en tratamiento con alopurinol. Como antecedentes familiares destaca madre con cáncer de endometrio a los 39 años.

Remitido de Atención Primaria por diarrea consistente en 4 a 5 deposiciones diarias, líquidas, sin productos patológicos, desde hace 1 año, asociada a pérdida de peso cuantificada de unos 7 kg. No refiere otra sintomatología de interés.

A la exploración presenta 72 kg de peso, talla 169 cm; el abdomen es blando y depresible, no doloroso a la palpación, no se palpan masas o megalias, sin signos de peritonismo, con ruidos hidroaéreos conservados. Resto de exploración sin hallazgos de interés.

Se solicita analítica general en la que destaca en hemograma leucocitos 13.490 sin neutrofilia, hemoglobina 12.7 gr/dl, volumen corpuscular medio 71.2 fl, velocidad de sedimentación globular 48 mm/H. Coagulación: normal. En bioquímica destaca ácido úrico 7.3 mg/dl, potasio 3.2 mEq/l, resto normal. Se solicitan marcadores tumorales destacando Ca 125 en 55.69 U/ml.

Como pruebas complementarias se solicita colonoscopia que informa: desde ampolla rectal se aprecian múltiples pólipos y prominencias mucosas de diferentes tamaños, con áreas de mucosa normal. Desde colon transverso hasta ciego los pólipos son incontables, de varios tamaños. En ciego se aprecia neoformación de 4-5 cm que se biopsia (**Figura 1**).

Ante los hallazgos de la colonoscopia se solicita una Tomografía Axial Computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica con contraste intravenoso que informa: en tórax se identifican dos adenopatías mediastínicas (pretraqueal y subcarinal) de unos mm de eje menor transversal. Se aprecian algunas pequeñas áreas enfisematosas pulmonares apicales izquierdas. En abdomen se aprecia invaginación ileocólica y masa de partes blandas. Múltiples adenopatías intrabdominales de distribución difusa (mesentéricas y retroperitoneales de

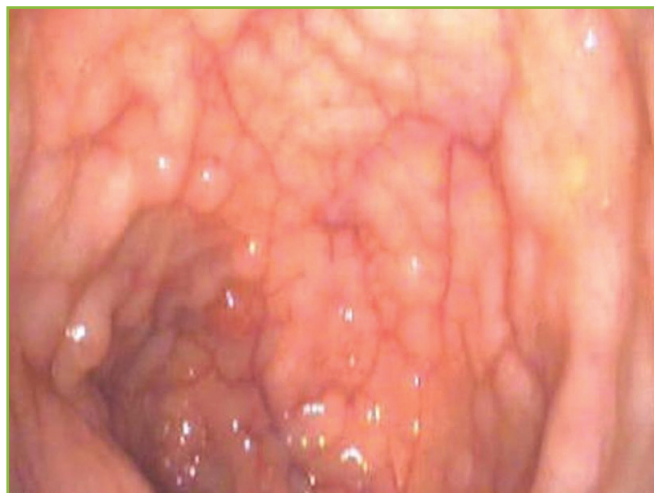


Figura 1

Imagen de colonoscopia: desde ampolla rectal se aprecian múltiples pólipos y prominencias mucosas de diferentes tamaños, con áreas de mucosa normal.

hasta 2 cm de eje menor transversal en cadena paracecal). El hígado normal. Se visualiza bazo accesorio. No se aprecian otros hallazgos significativos (**Figura 2**).

La anatomía patológica de la biopsia realizada en la tumoración ileocecal informa que existe un acúmulo linfoide atípico que mediante inmunohistoquímica expresa masivamente CD20 y ciclina D1 con presencia de numerosas células CD5 positivas compatible con infiltración mucosa por un linfoma tipo B del manto gastrointestinal.

Ante estos resultados el paciente se remite a Oncología Médica, estableciendo el diagnóstico de linfoma folicular del manto E-IV. Se solicita TAC asociada a Tomografía por Emisión de Positrones (PET), análisis con Beta-2 microglobulina y biopsia de cresta iliaca, y se inicia tratamiento basado en 4 ciclos de quimioterapia con Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona (hyper CVAD). Solicitan

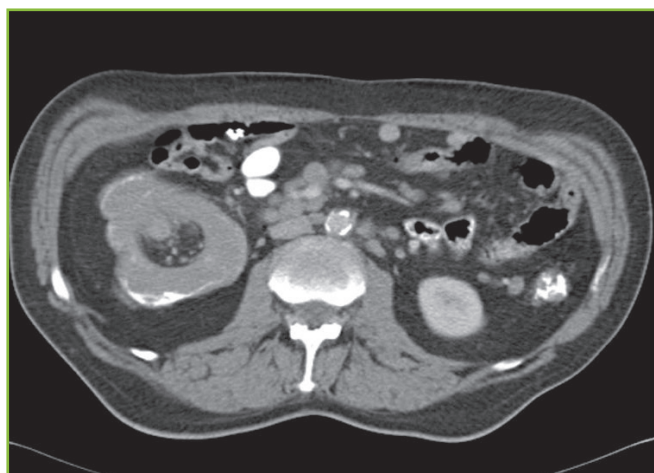


Figura 2

Imagen de Tomografía Axial Computarizada (TAC) toracoabdominopélvica: se aprecian múltiples adenopatías intrabdominales de distribución difusa (mesentéricas y retroperitoneales) de hasta 2 cm de eje menor transversal en cadena paracecal.

rectosigmoidoscopia con nuevas tomas de biopsias. En la rectosigmoidoscopia se explora hasta 20 cm de margen anal, apreciando desde ampolla rectal múltiples pólipos y prominencias mucosas. Se extirpan 2 pólipos con asa de polipectomía, de aproximadamente 1 cm de diámetro.

En PET/TAC se aprecia masa hipermetabólica en flanco derecho que parece corresponder con colon derecho y varios focos hipermetabólicos junto a la masa (pueden corresponder con ganglios mesentéricos).

La anatomía patológica de los pólipos rectales extirpados en la rectosigmoidoscopia previa informan: infiltrado linfomatoso compatible con linfoma B del manto folicular. Se envía además a anatomía patológica una muestra procedente de biopsia de cresta iliaca, en cuyo informe anatomopatológico también se aprecia la misma infiltración linfomatosa así como hiperplasia regenerativa de todas las líneas celulares.

Tras 4º ciclo de quimioterapia completado con buena tolerancia el paciente mejoría clínica de su sintomatología digestiva.

Dados los resultados radiológicos y de anatomía patológica previos al 4º ciclo se decide completar 3 ciclos de esquema con Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab (CHOP-R) y tras ellos solicitar PET/TAC, colonoscopia y nueva biopsia de cresta iliaca para valorar respuesta a tratamiento. Tras los 3 ciclos del esquema con CHOP-R se realiza colonoscopia explorando hasta ciego sin apreciar lesiones en todo el recorrido. Se toman biopsias de colon derecho, transversal, izquierdo y recto para valoración.

El diagnóstico anatomopatológico de las biopsias de la colonoscopia citada anteriormente indica persistencia del linfoma B del manto folicular sobretodo en muestras de colon ascendente y transversal.

En la última PET tras el ciclo CHOP-R no se aprecia captación corporal.

Se realiza nueva biopsia de la cresta iliaca cuyo informe anatomopatológico indica que la médula es aplásica, negativa para linfoma.

Se concluye que ha existido respuesta completa biológica y funcional en Linfoma No Hodgkin tipo B del manto, quedando pendiente de posteriores revisiones.

Discusión

La poliposis linfomatosa múltiple o linfoma del manto gastrointestinal es un tipo poco común de linfoma primario no Hodgkin de células B, en el que destaca la aparición de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal. Es una entidad muy poco frecuente (representa un 2.5-10% de todos los linfomas). Puede aparecer en cualquier parte del tracto

gastrointestinal, sin embargo, cuando se presenta como poliposis linfomatosa múltiple gastrointestinal, los tumores más grandes afectan a la región ileocecal, como ocurre en el caso presentado, aunque también el tracto gastrointestinal puede presentar mucosa normal con invasión microscópica^{3, 9, 10}.

Esta entidad aparece sobretodo en adultos mayores de 50 años. El cuadro clínico se caracteriza por anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, adenopatía periférica, anemia, diarrea y hemorragia crónica del tracto gastrointestinal inferior^{8, 10}.

La colonoscopia suele mostrar numerosos pólipos linfomatosos de 0,5 a 2 centímetros de eje mayor, aunque a veces aparecen úlceras o lesiones exofíticas de gran tamaño. Es probable que en el momento del diagnóstico, hasta en el 70% de pacientes ya exista infiltración en ganglios linfáticos regionales, hígado, bazo y médula ósea^{3, 4}.

En la anatomía patológica se aprecia a nivel intestinal la afectación de mucosa y submucosa, y rara vez se afecta la muscularis mucosae. Se aprecian células pequeñas monótonas, con núcleos hendidos, que pertenecen al grupo de linfocitos B, inmunofenotípicamente muestran positividad para CD5, CD 19, CD20, expresión en superficie de inmunoglobulina M. CD3, CD10 y CD23 son negativos. Existe sobreexpresión de ciclina D1, asociada a la presencia de la translocación t(11; 14)⁷.

Diferentes tipos de linfomas tanto de células B, como de células T, pueden adoptar este patrón tan peculiar, siendo el linfoma del manto el tipo más común, pero también pueden adoptar este patrón la leucemia linfocítica crónica de células B, la enfermedad de cadenas pesadas, el linfoma folicular, el linfoma de células T del adulto, la leucemia de células T del adulto y la linfadenopatía angioinmunoblástica^{8, 9}.

Esta entidad presenta muy mal pronóstico, siendo la supervivencia media es de 4 años^{2, 3, 9, 10}.

El tratamiento más efectivo es la quimioterapia con esquema Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Dexametasona (hyper CVAD), utilizándose como alternativa el esquema Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina y Prednisona (CHOP-R) como tratamientos que han demostrado una mayor tasa de supervivencia¹²⁻¹⁴. Más recientemente, el uso de terapia mieloablativa con apoyo de células madre ha mejorado significativamente los resultados. Si el paciente es menor de 65 años de edad en una buena condición física la inmunoterapia intensiva de primera línea con autotrasplante de células madre (SCT) tiene que ser considerado como una opción^{11, 12}. Se ha realizado un estudio en 21 pacientes con linfoma de células del manto que recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el Emory University Hospital como parte de la estrategia de tratamiento primario, con una mediana de seguimiento de 54 meses a partir del trasplante, la supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los 5 años fueron del 73% y 76%, respectivamente¹¹. Lamentablemente ninguno de estos enfoques de tratamiento puede curar definitivamente¹¹⁻¹⁴.

Además de la irradiación corporal total y la radioinmunoterapia, que también son objetivo de evaluación, otros estudios recientes con lenalidomida en pacientes afectados por linfoma de células del manto refractario al tratamiento, han mostrado mayores tasas de remisión completa sostenida con eventos adversos controlados¹⁵. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo de fase II con citarabina y rituximab como régimen de inducción antes del trasplante autólogo de células madre, en comparación con CHOP-R, confirmándose como un régimen seguro y eficaz frente a CHOP-R¹⁶.

Se espera que la integración de estos nuevos agentes citados en el curso de la enfermedad en monoterapia o en combinación con los tratamientos clásicos se asocie a mayores tasas de remisión completa sostenida con menor toxicidad^{15, 16}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rashid S, Pervez S, Khan MM, Hussainy AS. Mantle cell lymphoma presenting as solitary polypoid colonic lesions. *Indian J Gastroenterol.* 2001; 20:74-6.
2. Tamura S, Ohkawauchi K, Yokohama Y, Higashidani Y, Daibata M, Hiroi M, et al. Non-multiple lymphomatous polyposis form of mantle cell lymphoma in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol.* 2004; 39:995-1000.
3. Balagué O, Colomo L, Campo E. Linfoma de células del manto. *Rev Esp Patol.* 2004; 37:159-72.
4. Romaguera J, Hagemester FB. Lymphoma of the colon. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21:80-4.
5. Franco MI, Waisberg J, Lopes LS. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Sao Paulo Med J.* 2004; 122:131-3.
6. 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.
7. Goy A, Remache YK, Gu J, Stewart J, Hayes KJ, Gold D, et al. Establishment and characterization of a new mantle cell lymphoma cell line M-1. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:1255-60
8. Zigelboim J, Larson MV. Primary colonic lymphoma: clinical presentation, histopathologic features, and outcome with combination chemotherapy. *J Clin Gastroenterol* 1994, 18:291-297.
9. Zinzani PL, Magagnoli M, Pagliani G, Bendani M, Cherlinzoni F, Merla E, Salvucci M, Tura S. Primary intestinal lymphoma: clinical and therapeutic features of 32 patients. *Haematologica* 1997, 82:305-308.
10. Doolabh N, Anthony T, Simmang C, Bieligg S, Lee E, Huber P, Hughes R, Turnage R. Primary colonic lymphoma. *J Surg Oncol* 2000, 74:257-262.
11. Murali S, Winton E, Waller EK, Heffner LT, Lonial S, Flowers C et al. Long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantlecell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:529-34.
12. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23:7013-23.

13. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive frontline immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-93.

14. Gianni AM, Magni M, Martelli M, Di Nicola M, Carlo-Stella C, Pilotti S et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003; 102:749-55.

15. Witzig TE, Wiernik H, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G et al. Lenalidomide oral Monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

16. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA. *Blood* 2012 Jun 20. [Epub ahead of print].