

Linfomi primitivi del colon: descrizione di due casi clinici



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 1, 2003

A. Covotta, D. Musto, L.S. Gallinaro,
A. Bertolotti, A. Forte, L. Covotta,
A. Marcheggiano*, M. Bezzi

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Tecnologie Mediche
Applicate
Dipartimento di Scienze Cliniche - Catt. Gastroenterologia I

Abstract

PRIMARY COLONIC LYMPHOMA: REPORT OF TWO CASES

Primary colonic lymphoma is a rare condition. It may be associated with immunosuppressed states and inflammatory bowel disease. The pattern of presentation is not specific, this leads to lengthy in diagnosis.

Authors report two personal cases and discuss the problem of diagnosis. Surgery followed by adjuvant chemotherapy is the standard treatment. Using this approach 5-years survival ranges from 27-55%.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, primary colonic lymphoma.

Introduzione

Sebbene il linfoma sia una malattia che coinvolge primitivamente il tessuto linforeticolare dei linfonodi, della milza, del fegato o di altri organi, può interessare selettivamente il tessuto linfatico di un organo e le sue stazioni regionali senza coinvolgimento del tessuto linfatico a distanza (linfoma primitivo d'organo o extranodale).

Il tratto gastrointestinale è la sede più frequente di localizzazione extranodale di linfoma non-Hodgkin, coinvolgendo soprattutto lo stomaco e l'intestino tenue (4-20% dei linfomi non-Hodgkin) (1). A livello del colon-retto è un'evenienza rara rappresentando l'1-4% di tutte le patologie maligne del tratto gastrointestinale e solo lo 0.2-0.65% delle patologie maligne del colon (2). Coinvolge il cieco nel 71.5% dei casi, il retto nel 16.9%, il colon ascendente nel 6.2% ed il colon discendente nello 0.8% dei casi (3).

L'elevata frequenza di linfomi gastrointestinali è dovuta alla presenza diffusa, a tale livello, di tessuto di tipo MALT. Il tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT) rappresenta la prima stazione di difesa immunologica altamente specializzata nei confronti degli antigeni pervenuti localmente.

Il concetto di linfoma MALT viene introdotto per la prima volta da Isaacson e Wright (4) nel 1983 e, a partire da questa data in letteratura vengono descritte localizzazioni a livello del grosso intestino (5, 6) e di altri organi (7).

Le forme primitive gastrointestinali per la loro presentazione e sintomatologia rivestono un particolare interesse per il chirurgo. Riportiamo due casi di linfoma non-Hodgkin del cieco giunti alla nostra osservazione.

Case report 1

Presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Tecnologie Mediche Applicate dell'Università "La Sapienza" di Roma, viene ricoverata una donna di 75 anni con storia clinica di lento dimagrimento da dieci anni. Da un anno la paziente lamenta astenia per cui ha effettuato degli esami ematochimici che hanno evidenziato un'anemia sideropenica, trattata con terapia marziale per os, ottenendo la momentanea regressione della sintomatologia.

La sintomatologia estremamente aspecifica e subdola è passata quasi inosservata, ritenuta trascurabile dalla paziente. Da quattro mesi la paziente ha notato un rapido peggioramento delle sue condizioni fisiche con estrema affaticabilità per cui giunge alla nostra osservazione pur non presentando altri sintomi o segni clinici.

All'ammissione la paziente riferiva una familiarità per linfoma di Hodgkin (padre deceduto a 72 anni), e per carcinoma del colon (madre deceduta a 79 anni).

Ad una serie di indagini di laboratorio risultavano nella norma: sideremia, transaminasi, protidemia, colesterolo-

lo, Reuma-test e Proteina C reattiva. Anche i markers tumorali quali CEA ed alfa-feto-proteina risultavano nella norma. Hb 11 (12.5-18), Htc 35.5 % (37-50), MCV 61 (76-96) WBC 9.300 (4000-10000), neutrofilii (77%), bilirubina tot. 1.36 (<1.1), bilirubina dir. 0.29 (<0.3), glicemia 121 (60-110), azotemia 55 (10-50), trigliceridi 179 (36-150), ferritina 180 (8-120). Normali l'esame microscopico delle feci, l'esame delle urine, l'elettroforesi proteica e l'Rx del torace. All'E.O. si apprezzava in corrispondenza del fianco destro una formazione ovoide a margini indistinti, di consistenza dura, mobile sui piani superficiali, non mobile con gli atti del respiro, lievemente dolorabile. L'ecografia addome-pelvi, effettuata in prima istanza, ha permesso di evidenziare: modico aumento delle dimensioni epatiche in assenza di lesioni

focali, a livello dell'ipocondrio destro, e presenza di una formazione ipocogena con nucleo centrale iperecogeno di 5,6 cm di diametro, di verosimile pertinenza del colon (Figura 1). La successiva colonscopia mostrava: a carico del colon ascendente presenza di neoformazione di circa 6 cm di diametro (Figura 2).

L'esame istologico delle biopsie ha evidenziato un quadro di intensa e diffusa infiltrazione linfoplasmacellulare e granulocitaria della sottomucosa con presenza di cellule a citoplasma abbondante e nucleo grande, suggerendo il sospetto di linfoma (Figura 3).

L'angio TC spirale addome-pelvi mostrava: massa di 6 cm di diametro localizzata in corrispondenza del cieco-colon ascendente, vegetante nel lume del viscere, infiltrante a tutto spessore la parete, affiorante sulla sierosa, separata da piani di clivaggio nei confronti delle strutture circostanti, con linfonodi aumentati di volume in sede pericecale (1 cm) (Figura 4).

Assenti altre linfadenopatie, indenni gli altri organi. Il quadro radiologico del torace risultava nella norma.

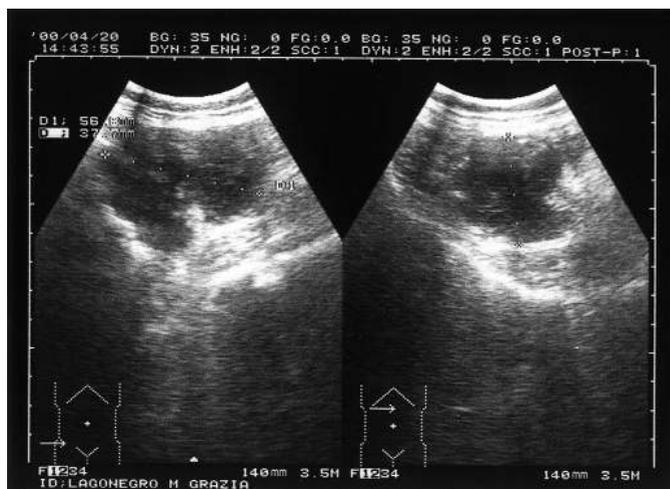


Fig. 1: A livello dell'ipocondrio destro presenza di una formazione ipocogena con nucleo centrale iperecogeno di 5,6 cm di diametro, di verosimile pertinenza del colon.

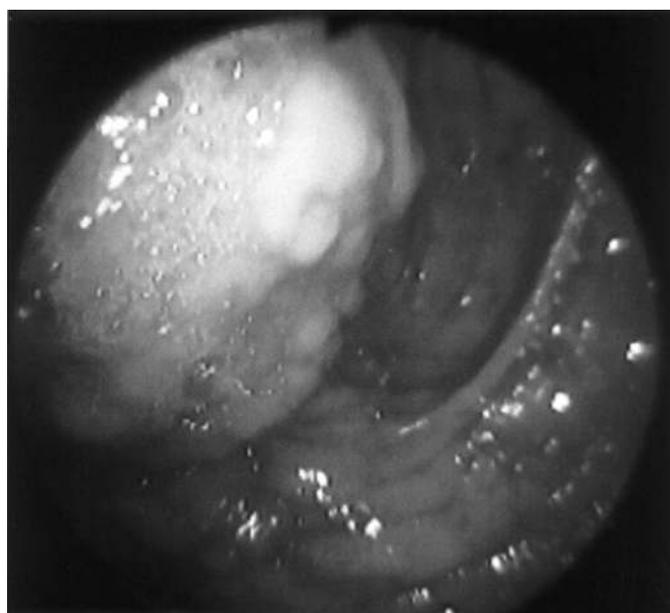


Fig. 2: A carico del colon ascendente presenza di neoformazione di circa 6 cm di diametro.

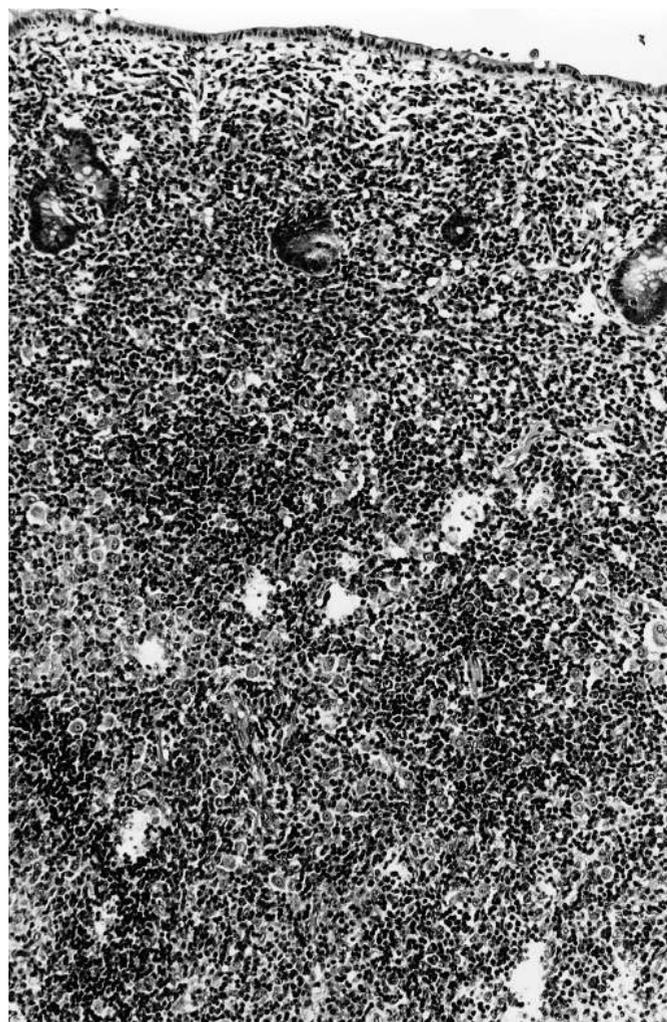


Fig. 3: Sezione istologica della parete colica a livello della neoformazione (H-E, x80). La parete colica appare estesamente infiltrata da grandi cellule con nucleo grande, citoplasma abbondante e circondate da un alone chiaro.



Fig. 4: Massa di 6 cm di diametro localizzata in corrispondenza del cieco-colon ascendente, vegetante nel lume del viscere, infiltrante a tutto spessore la parete, affiorante sulla sierosa, separata da piani di clivaggio nei confronti delle strutture circostanti, con linfonodi aumentati di volume in sede pericecale (1 cm).

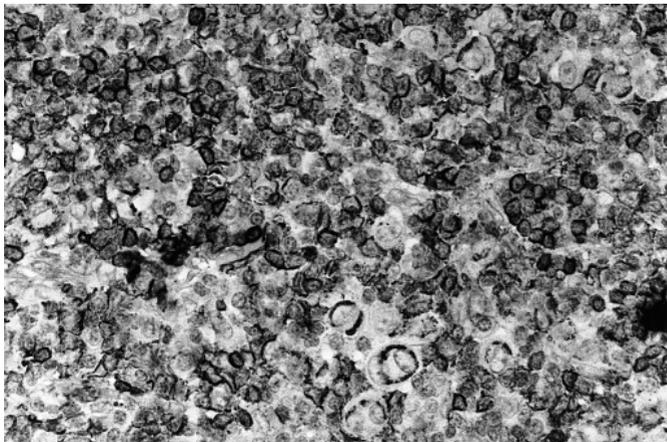


Fig. 5: Immagine a forte ingrandimento (x320) di una sezione colorata con l'immunoistochimica per il CD20: le grandi cellule appaiono positive.

Veniva quindi eseguita una emicolectomia destra per via laparotomica.

L'esame istologico della neoformazione e di dieci linfonodi ha permesso di porre diagnosi di linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B (CD20+, UCLH-1-), secondo la classificazione R.E.A.L (Figura 5).

Case report 2

Donna di 68 anni di età con storia clinica caratterizzata dalla comparsa da alcuni anni di alvo alterno accompagnato da dolori addominali diffusi, borborigmi e distensione addominale che regredivano dopo l'emissione di aria o di feci. Ultimamente a tali episodi si accompagnava il vomito. Negli ultimi tre mesi la paziente nota-

va la comparsa di una tumefazione dura e lievemente dolente, localizzata in sede periombelicale e talora nei quadranti sinistri dell'addome.

Tali disturbi la portavano a consultare un sanitario di fiducia che le consigliava un esame radiologico dell'apparato digerente per os ed una ecografia addominale, risultati negativi. In seguito ripeteva l'ecografia addominale ed effettuava una TC addome che hanno evidenziato la presenza di due tumefazioni interessanti rispettivamente tenue e sigma.

Al momento del ricovero presso la nostra Divisione, la paziente presentava alvo regolare e l'E.O. faceva rilevare in sede mesogastrica, la presenza di una tumefazione ovoidale del diametro di circa 10 cm, duro elastica, liscia, dolorabile alla palpazione, a limiti sfumati, non adesa ai piani superficiali e profondi, non pulsante e non modificabile con gli atti del respiro. Non segni di versamento libero endoaddominale. Indenni le principali stazioni linfonodali superficiali. Gli esami di laboratorio effettuati in regime di ricovero mostravano Hb 10.8 (12.5-18), Htc 36.5 (37-50), MCV 72 (76-96), WBC 11000 (4000-10000), neutrofilia (71%), nella norma gli altri parametri. Veniva quindi sottoposta a resezione segmentaria del tenue e del sigma. L'esame istologico dava esito positivo per linfoma diffuso a piccole e grandi cellule gruppo F della Working Formulation a livello del tenue e del pacchetto di linfonodi pericoledocici, a livello del sigma deponeva per linfoma non-Hodgkin con gli stessi caratteri del precedente, ovvero linfoma non-Hodgkin B follicolare del centro germinativo, grado citologico II, secondo la classificazione REAL.

Discussione

Il linfoma primitivo del colon nella pratica clinica è alquanto raro, e molte caratteristiche sono simili a quelle del carcinoma (8).

Si presenta frequentemente sotto forma di massa singola protrudente di consistenza parenchimatosa - molle, più raramente assume l'aspetto di lesioni polipoidi multiple localizzate in un unico tratto intestinale (9).

Nel loro accrescimento sollevano gli strati sovrastanti andando a formare una struttura polipoide che interessa anche la mucosa sana, con ispessimento delle pliche gastrointestinali.

I criteri di diagnosi dei linfomi primitivi del tratto gastrointestinale sono stati delineati da Dawson et al (10) nel 1961 ed includono:

- assenza di linfadenopatie periferiche palpabili;
- assenza di linfadenopatie mediastiniche alla radiografia del torace;
- reperti di normalità nei campioni di sangue periferico e nelle biopsie midollari;
- assenza di coinvolgimento epatico, splenico o di altri pacchetti linfonodali visibili in laparoscopia o laparotomia.

Radiologicamente ed endoscopicamente la massa polipoide singola o multipla presenta ulcere superficiali e fini granulosità con un quadro simile al cobblestone, manifestazioni queste riconducibili al quadro tipico delle malattie infiammatorie intestinali o del carcinoma del colon. Il linfoma primitivo può infatti svilupparsi in pazienti già sofferenti da lungo tempo di patologie infiammatorie o presentarsi simultaneamente ad esse, rendendo la diagnosi più difficile (11).

Istologicamente nella maggioranza dei casi si tratta di linfomi non-Hodgkin di tipo B, più rari sono i linfomi di Hodgkin e quelli a cellule T.

Nel 1988 Shepherd et al (12) hanno riportato la più ampia serie di studi relativi al linfoma primitivo del colon. I linfomi MALT costituivano il 64.5% di tutti i linfomi colo-rettali.

Studi istopatologici ed immunostochimici permisero a Shepherd di distinguere tre diversi tipi di linfomi colo-rettali:

- 1) *Poliposi linfomatoide* (o anche *Mantle Cell Lymphoma*);
- 2) *Low-Grade Lymphoma*
- 3) *High-Grade Lymphoma* (12).

Nell'analisi dei campioni biotici oltre la morfologia cellulare e la presenza del pattern follicolare, è esaminato anche l'immunofenotipo e l'espressione della proteina bcl-2 presente nei follicoli neoplastici ed assente nell'iperplasia follicolare del tessuto linfatico associato a mucosa (13).

Un metodo diagnostico più recente è rappresentato dall'analisi del riarrangiamento genico delle immunoglobuline e dei geni per il recettore delle cellule T. Il ricorso a questa tecnica è previsto solo in caso di iperplasia linfoide atipica versus linfoma incipiente, (specie per le localizzazioni extranodali come ad esempio quelle del tratto gastrointestinale), nel caso in cui nel linfoma a cellule B manchi l'espressione di catene leggere o qualora ci sia predominanza di cellule T. Un limite a queste tecniche è rappresentato dalla presenza di necrosi tissutale con conseguente degradazione del DNA, che rappresenta la più comune causa di falsi negativi (14).

I pazienti generalmente riferiscono una sintomatologia aspecifica caratterizzata da dolore addominale diffuso, alterazioni dell'alvo, dimagrimento, sanguinamento, ed astenia giustificata dalla presenza di un'anemia microcitica (15-20). L'aspecificità della sintomatologia rende conto del ritardo con cui è posta la diagnosi. All'esame obiettivo frequentemente (30-88%) si evidenzia la presenza di una massa palpabile (17-19). Il trattamento dei linfomi primitivi del colon è prevalentemente chirurgico. Dato il ritardo diagnostico osservato, non è infrequente il riscontro di metastasi linfonodali (20). La prognosi di queste neoplasie sembrerebbe condizionata principalmente dallo stadio della malattia e non dall'istotipo (21). La sopravvivenza a cinque anni dopo chirurgia e chemioterapia adiuvante varia tra il 27 ed il 55% (15-19, 22).

I casi da noi osservati sono alquanto emblematici e ci consentono di fare alcune speculazioni vantaggiose ai fini

diagnostici e prognostici:

a) nella nostra casistica endoscopica, dal giugno 1991 al gennaio 2000, sono state effettuate 8011 colonscopie, con 388 neoplasie del grosso intestino dei quali i linfomi rappresentano lo 0,5% e lo 0,02% degli esami endoscopici del colon in pazienti sintomatici.

b) Appare evidente il notevole ritardo nella diagnosi, specie nel primo caso osservato, la paziente ha iniziato ad accusare una sintomatologia caratterizzata da astenia da circa dieci anni, anemizzazione da circa un anno, mentre la diagnosi è stata posta solo pochi mesi or sono. Non ci stancheremo mai di invitare pazienti e medici" ad accelerare gli accertamenti in caso di anemizzazione, alterazioni dell'alvo e calo ponderale. Si sottolinea in questa sede la necessità di porre diagnosi il più precocemente possibile.

c) La diagnosi viene raggiunta mediante esame ecografico, procedura questa il cui ruolo non è standardizzato nelle fasi iniziali di una patologia neoplastica del colon, il che dà testimonianza del ritardo diagnostico.

d) La biopsia perendoscopica non è risultata dirimente, il quadro aspecifico non è di aiuto ma nel caso specifico del linfoma ciò non stupisce, nel primo caso sopra riportato, alla visione endoscopica il tumore è visualizzato come una massa occupante spazio che cresce e si invagina all'interno dello stesso colon.

Conclusioni

I linfomi primitivi del colon sono neoplasie rare, che generalmente insorgono in pazienti con malattie infiammatorie croniche o malattie autoimmuni. La loro sintomatologia è aspecifica il che rende conto del ritardo diagnostico osservato in questi pazienti. Attualmente l'approccio chirurgico, seguito dalla chemioterapia adiuvante rappresenta lo standard terapeutico consentendo una sopravvivenza a 5 anni del 25-55% nelle migliori casistiche.

Riassunto

I linfomi primitivi del colon sono neoplasie rare, che generalmente insorgono in pazienti con malattie infiammatorie croniche o malattie autoimmuni. La loro sintomatologia è aspecifica il che rende conto del ritardo diagnostico osservato in questi pazienti.

Gli Autori riportano due casi clinici giunti alla loro osservazione, evidenziando le problematiche diagnostiche ad esse connesse.

Attualmente l'approccio chirurgico, seguito dalla chemioterapia adiuvante rappresenta lo standard terapeutico consentendo una sopravvivenza a 5 anni del 27-55% nelle migliori casistiche.

Parole chiave: Linfoma non-Hodgkin, linfomi primitivi del colon.

Bibliografia

- 1) Crump M., Gospodarowicz M., Shepherd F.A.: *Lymphoma of the gastrointestinal tract*. Semin Oncol, 26:324-337, 1999.
- 2) Montgomery M., Chew F.S.: *Primary lymphoma of the colon*. Radiologic Pathologic Conference of the Massachusetts General Hospital. Am J Roentgenol, 168:688, 1997.
- 3) Richards M.A.: *Lymphoma of the colon and rectum*. Postgrad Med J, 62:615-20, 1986.
- 4) Isaacson P., Wright D.H.: *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma*. Cancer, 52:1410-6, 1983.
- 5) Schmid C., Vaquez J.J., Diss T.C., Isaacson P.G.: *Primary B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma presenting as a solitary colorectal polyp*. Histopathology, 24:357-62, 1994.
- 6) Masanori N., Msayoshi K., Hiroyuki H.: *Simultaneous mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach and colon*. Gastrointestinal Endoscopy, 50(3); 414-16, 1999.
- 7) Doll D.C.: *Extranodal lymphoma*. Semin Oncol, 26:249-250, 1999.
- 8) Jiing-Chyuan L., Shinn-Jang H.: *Primary low grade B-cell of the colon mimicking inflammatory bowel disease: a case report*. Chin Med J (Taipei), 59:367-71, 1997.
- 9) Ruppert G.B., Smith V.M.: *Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract*. Gastrointest Endosc, 25:67-9, 1979.
- 10) Dawson I.M.P., Cornes J.S., Morson B.C.: *Primary malignant lymphoid tumors of the gastrointestinal tract*. Br J Surg, 49:80-9, 1961.
- 11) Lenzen R., Bouchard F., Lubke H., Stronhmeyer G.: *Colitis ulcerosa complicated by malignant lymphoma: case report and analysis of published works*. Gut, 36:306-10, 1995.
- 12) Shepherd N.A., Hall P.A., Coates P.J., Levison D.A.: *Primary malignant lymphoma of the colon and rectum. A histopathological and immunohistochemical analysis of 45 cases with clinicopathological correlations*. Histopathology, 12:235-52, 1988.
- 13) LeBrun D.P., Kamel O.W., Cleary M.L., et al: *Follicular lymphoma of the gastrointestinal tract*. Am J Pathol, 140:1327-1335, 1992.
- 14) Chen Y.T., Godwin T.A., Mouradian J.A.: *Immunohistochemistry and gene rearrangement studies in the diagnosis of malignant lymphomas*. Hum Pathol, 22:249-57, 1991.
- 15) Demirer T., Uzunalimoglu O., Anderson T., et al: *Flow cytometric measurement of proliferation-associated antigen P105 and DNA content in immuno-proliferative small intestinal disease (IPSID)*. J Surg Oncol, 58:25-30, 1995.
- 16) Zigelboim J., Larson M.V.: *Primary colonic lymphoma*. J Clin Gastroenterol. 18:135-138, 1994.
- 17) Glick D.D., Soule E.H.: *Primary malignant lymphoma of colon or appendix*. Arch Surg, 92:144-151, 1966.
- 18) Wychulis A.R., Beahrs O.H., Woolder L.B.: *Malignant lymphoma of the colon*. Arch Surg, 93:215-225, 1966.
- 19) Contreary K., Nance F., Becker W.: *Primary lymphomas of the gastrointestinal tract*. Ann Surg, 191:593-598, 1980.
- 20) Doolabh N., Antony T., Simmang C., Bieligk S., Lee E., Huber P., Hughes R., Turnage R.: *Primary colonic lymphoma*. J Surg Oncol, 74:257-262, 2000.
- 21) Keighley M.R.B., Williams N.S.: *Surgery of the colon, rectum & anus*. WB Saunders, II edition, 1329-1347, 1999.
- 22) Jinnai D., Awasa Z., Watanuke T.: *Malignant lymphoma of the large intestine. Operative results in Japan*. Japan J Surg, 13:331-336, 1983.

Autore corrispondente:

Dott. Alfredo COVOTTA
Via Lorenzo il Magnifico, 86
00162 ROMA
Tel.: 06-44232045
Cell.: 339-2199111

