

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Río Hortega de Valladolid, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nalia.mora@gmail.com
(N. Mora Cuadrado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.08.004>
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Linfoma folicular primario gastrointestinal: hallazgos endoscópicos y papel de la enteroscopia con cápsula



Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: Endoscopic findings and role of capsule endoscopy

Los linfomas primarios gastrointestinales son neoplasias poco comunes, siendo la invasión gastrointestinal secundaria la causa más frecuente. El linfoma difuso de células grandes, el linfoma MALT y el linfoma del manto son los subtipos histológicos más frecuentes. La Organización Mundial de la Salud reconoce desde 2008 un nuevo subtipo de linfoma, el linfoma folicular primario intestinal (LF-PI). Presentamos el caso de 2 pacientes diagnosticados en nuestro centro de un LF-PI. El primer caso es el de una mujer de 56 años portadora de una mutación en el exón 12 del gen HSMH-2, descubierta tras una cirugía (histerectomía con doble anexectomía) por un adenocarcinoma de ovario 12 años atrás (T1N0M0; clasificación TNM, 7.^a edición). Hace 3 años y de forma incidental, fue diagnosticada de un LF-PI de duodeno tras detectarse durante una gastroscopia rutinaria una lesión blanquecina, nodular y elevada en vecindad con la papila de Vater (fig. 1A). Las biopsias demostraron la presencia en la lámina propia de una proliferación linfoide de células B, formada por linfocitos pequeños e irregulares, y con algún centroblasto aislado. El estudio inmunohistoquímico fue positivo para los marcadores CD20, CD10, BCL-2, BCL-6 y negativo para CD3, CD5 y ciclina-D1 (fig. 1B). El estudio de extensión (TAC toraco-abdominal, biopsia de médula ósea y PET) descartó enfermedad a distancia, si bien se identificaron 3 lesiones más, de similares características, en yeyuno medio, distal e íleon terminal, durante la enteroscopia con cápsula (EC) (fig. 1C). Tras 4 ciclos de tratamiento con rituximab la paciente alcanzó la remisión completa. Pasados 2 años y en un nuevo control se evidenció recurrencia endoscópica e histológica, pero sin progresión radiológica. Ante la negativa de la paciente a recibir nuevo tratamiento, se decidió tratamiento conservador. Pasados 12 meses, la paciente permanece estable y sin evidencia de progresión tumoral. El segundo caso presentado hace referencia a una mujer de 48 años estudiada por astenia de 6 meses de evolución, vómitos y dolor abdominal relacionado con la menstruación. Se realizó estudio endoscópico convencional (gastroscopia e íleo-colonoscopia) detectándose en íleon terminal unas lesiones mucosas polipoides compatibles con hiperplasia folicular linfoide (fig. 2A). Dada la persistencia de los síntomas, se indicó una TAC abdominal donde se evidenció un engrosamiento mural en un segmento

corto de íleon terminal junto con adenopatías regionales y retroperitoneales, sin otros hallazgos relevantes (fig. 2B). La EC confirmó los hallazgos radiológicos y detectó una estenosis mucosa *de novo*, infranqueable para la cápsula (fig. 2C). Tras 2 semanas de tratamiento con budesonida (9 mg/24 h) el dispositivo fue expulsado por vía natural, sin incidencias. Se revisaron nuevamente las biopsias obtenidas previamente, observándose en esta ocasión grupos celulares con un inmunofenotipo compatible con un LF-PI de íleon. Se indicó tratamiento quimioterápico con CHOP + rituximab, observándose tras 2 ciclos de tratamiento mejoría radiológica en la TAC de control.

El LF-PI es una variante del LF ganglionar¹. Se caracteriza por ser un linfoma poco común, representando el 1 al 3,6% de todos los linfomas primarios gastrointestinales². La prevalencia suele ser mayor entre las mujeres de mediana edad. Con frecuencia son asintomáticos (43%), siendo el dolor abdominal (28%), las náuseas-vómitos (8%) y el sangrado digestivo (6%) los síntomas más comunes cuando estos están presentes³. Generalmente son tumores unifocales, siendo la segunda porción del duodeno en vecindad con la ampolla de Vater la localización más frecuente. Sin embargo, al igual que en nuestra primera paciente, se han descrito casos de LF-PI multifocales. En estos, la EC puede ser de gran utilidad para la detección y localización de todas las lesiones sincrónicas, al tratarse de una técnica inocua y bien tolerada. Así mismo, también puede servir de guía para la toma de biopsias cuando la endoscopia convencional resulta negativa⁴. Endoscópicamente, el LF-PI suele presentarse como pequeñas lesiones polipoides recubiertas por mucosa normal. Sin embargo, en raras ocasiones se presenta en forma de úlceras que pueden estenotar la luz intestinal^{5,6}. Histológicamente, presentan un patrón de crecimiento nodular compuesto por centros germinales formados por centrocitos y centroblastos con un inmunofenotipo típico positivo para los marcadores CD19, CD20, CD22 y CD79a y negativo para CD43, CD5 y ciclina-D1⁷. El estudio de extensión debe incluir estudio endoscópico, una TAC toraco-abdominal y/o PET y un estudio de médula ósea. La clasificación de Ann-Arbor, así como la de Lugano resultan útiles para la estadificación tumoral, en especial esta última cuando LF-PI es multifocal⁸. Actualmente se desconoce cuál es la estrategia de tratamiento óptima, debiendo personalizarse esta según las características particulares de cada paciente. En pacientes asintomáticos y estadios localizados de la enfermedad, el manejo puede ser expectante. Sin embargo, el tratamiento debe iniciarse cuando los pacientes presentan síntomas y/o progresión de la misma, variando este según el grado histológico y clínico. La radioterapia suele ser el tratamiento de elección en aquellos casos en los que la enfermedad está localizada y no existen factores de mal pronóstico, reservándose la monoterapia con rituximab (Ac monoclonal anti-CD20) para

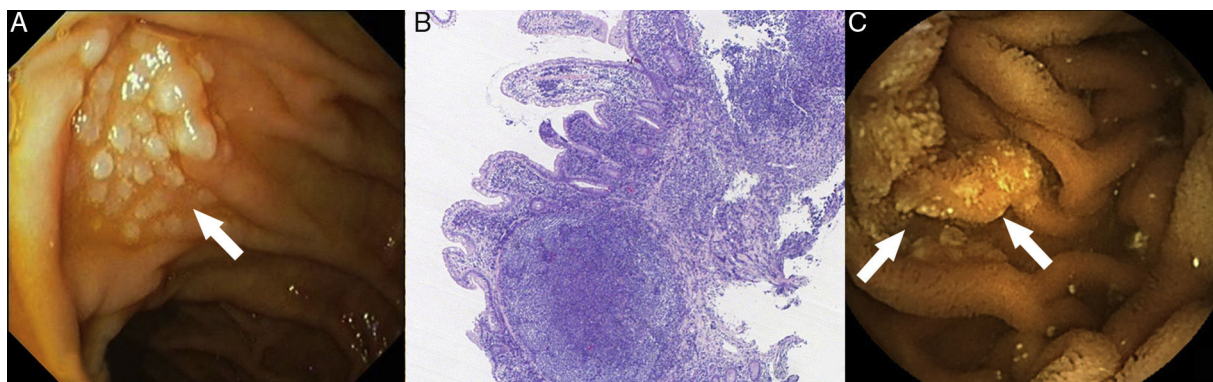


Figura 1 A) Lesión sobrelevada blanquecina y nodular yuxta-papilar, con (B) proliferación de células B formada por centrocitios y centroblastos (H&E $\times 40$). (C) LF-PI duodenal mediante enteroscopia con cápsula.

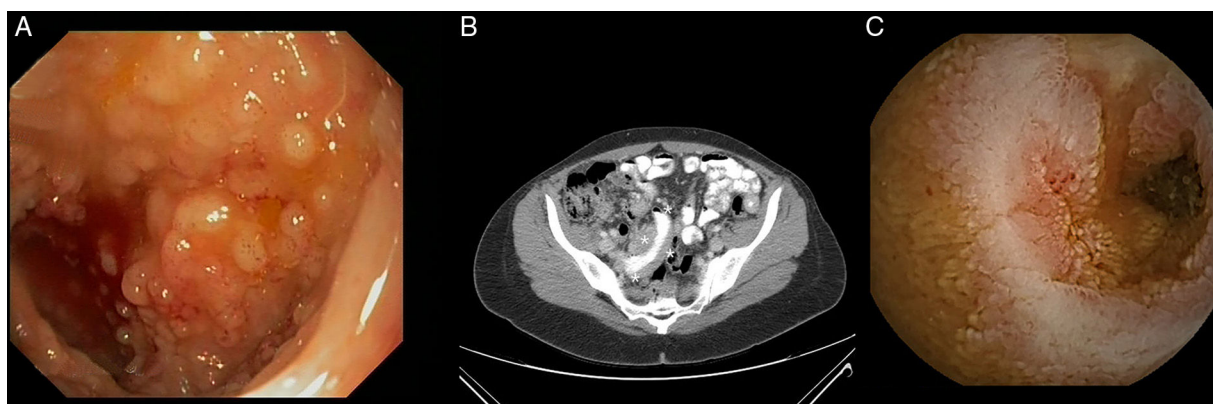


Figura 2 A) Lesiones polipoides en íleon terminal, con (B) engrosamiento mural del íleon en la TAC. (C) Estenosis ileal ulcerada e infranqueable durante la enteroscopia con cápsula.

aquellos casos seleccionados en los que se desea a evitar los efectos indeseados de la radioterapia. Si por el contrario la enfermedad está diseminada o presenta factores de mal pronóstico, está indicado el tratamiento sistémico con quimioterapia (CHOP, CVP) combinado a no con rituximab⁹.

Bibliografía

- Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, Ott G, Nathwani BN, de Jong D, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 220–6.
- Egea Valenzuela J, Castillo Espinosa JM, Sánchez Torres A, Alberca de las Parras F, Carballo Álvarez F. Diagnóstico de linfoma folicular de intestino delgado mediante videocápsula endoscópica. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;10:51–2.
- Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, Matsuura M, Takada M, Kawanami C, et al. Gastrointestinal follicular lymphoma: Review of the literature. *J Gastroenterol.* 2010;45:370–88.
- Nakamura M, Ohmiya N, Hirooka Y, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, et al. Endoscopic diagnosis of follicular lymphoma with small-bowel involvement using video capsule endoscopy and double-balloon endoscopy: A case series. *Endoscopy.* 2013;45:67–70.
- Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, Hegde A, Klimstra DS, Chaganti RS, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: A clinical and pathological study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:216–24.
- Higuchi N, Sumida Y, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Mizutani, et al. Impact of double-balloon endoscopy on the diagnosis of jejunoileal involvement in primary intestinal follicular lymphomas: A case series. *Endoscopy.* 2009;41:175–8.
- Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54:3–9.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:S76–82.
- Rohatiner AZ, Davies A, Montoto S, Lister TA. Follicular Lymphoma (Chapter 19). En: *The lymphomas*. Second edition Elsevier Inc; 2006. p. 348–65.

José Francisco Juanmartiñena Fernández^{a,*},
Iñaki Fernández-Urién^a, Rosa Iglesias Picazo^a,
María Rosario Aznárez Barrio^a, Marta Montes Díaz^b,
Alba Cebrian García^a
y Juan José Vila Costas^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Servicio de Patología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jf.juanmartinena@gmail.com
(J.F. Juanmartiñena Fernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.08.003>
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Anorectal melanoma: An atypical cause of rectorrhagia



Causa atípica de rectorragia: melanoma anorrectal

We present the case of an 81-year-old man with previous diagnose of hypercholesterolemia, benign prostate hyperplasia and seborrheic keratosis. He presented a two-months history of rectorrhagia episodes without any other symptoms. In the laboratory tests there was no anemia and the tumor markers were negative. A rectoscopy was performed identifying from the anus to 6 cm beyond the dental line a pseudo-polyp mameloned tumor with hyperpigmented base evolving a quarter of the whole circumference of the rectum (Fig. 1A).

The biopsies showed extended small round cells proliferation with necrosis. Neither melanic pigment nor mucosa was observed probably because superficial biopses were taken on the surface of the tumor. The immunophenotype was negative to S-100 and positive to Melan-A and MITF (microphthalmia-associated transcription factor) so the diagnose of a rectal melanoma was performed (Fig. 2A and B). The study was completed with colonoscopy (three adenomatous polyps were removed), pelvic magnetic resonance (Fig. 1B) and computed tomography of the thorax and abdomen without mesorectal lymph nodes or distal metastasis. The case was presented in the multidisciplinary comity and a surgical approach was chosen. An endoanal resection was performed, because of the absence of distal or local invasion and the patient age and comorbidity, without complications. The surgical piece showed deep infiltration even throws muscular propia, an ulcerated mucosa and the presence of melanophages. The patient remains asymptomatic and with good quality of life.

Mucosal melanomas (MM) are rare (0.4–1.6% of total malignant melanomas). Both cutaneous and mucosal melanomas contain melanocytes, but have important differences such as the exposure of ultraviolet light (clearly related with cutaneous melanoma), localization, appearance (40% in MM are amelanotic) age of presentation and prognosis (poorly in the case of MM).^{1–5}

The anus is the third most common location of melanomas after the skin and the eyes.^{1,3,4} MM arise primarily in the head and neck (55%), anorectal (24%) and vulvovaginal (18%) regions and are in 20% of cases multifocal.^{1,3,5} They are frequently found within 6 cm of the anal rim: rectum (42%), anal canal (33%) or both. Other infrequent sites include urinary tract, gall bladder and small intestine. The median age of presentation is 70 years (except those located in oral cavity found in younger people). There is a female preponderance of cases and HIV infection has been implicated as a

risk factor for anal localization in young male patients.^{1,2,6} The incidence of anorectal melanoma (AM) increases over time, and it remains highly lethal, with a 5-year survival rate of 6% to 22%. The simplified staging system which was originally developed for melanomas of the head and neck in 1970 by Ballantyne is used for the primary site including three stages Stage I: Localized disease; Stage II: Locoregional nodal involvement and Stage III: distant metastatic involvement.⁷ The most common presenting symptoms are nonspecific and include rectal bleeding followed by pain, the sensation of a mass, constipation, diarrhea, abdominal pain, weight loss, and tenesmus. All of them present in such common conditions as are hemorrhoids, rectal polyp or prolapse. As the diagnose is usually late the tumors may attain a large size before being correctly diagnosed. Metastases are present at the time of diagnosis in more than half of patients.^{2,4,5,7–9} Although melanomas develop throughout the anus, two thirds arise in the proximal portion of the pecten and transitional zone around the dentate line (within 6 cm of the anal rim). Twenty to fifty percent of tumors are pigmented but others remain amelanotic.^{1,2} Histologically the cells are often large with an epithelioid appearance and finely distributed pigment giving the cytoplasm a dusty-tan appearance. We can find large hyperchromatic nuclei with well-dispersed chromatin, multinucleated and polymorphic giant cells. Some melanomas (small round cell melanomas) contain atypical round cells resembling lymphocytes. Intraepithelial extensions of malignant melanoma may be confused with Paget disease. Immunohistochemistry studies can be useful, as AM stains positive for anti S-100 protein, HMB-45 (as the S-100 is a monoclonal antibody, HMB-45 that reacts against an antigen present in melanocytic tumors such as melanomas, and stands for human melanoma black 45) and Melan-A, while are usually negative for AE1/AE3 cytokeratins.⁴

A correct diagnose includes radiological exams including tomography scan (for the evaluation of distal dissemination), magnetic resonance (for local evolving) and even endoscopic procedures such as ecoendoscopy for a detailed examination of the area in order to a better surgical approach.^{8,9}

Given the rarity of this neoplasia, optimal treatment is still controversial and surgery seems to be the only curative treatment. Surgical approaches include wide local excision (WLE) and abdominoperineal resection (APR), although no one has demonstrated survival advantage. However with the wide and complete resection (R0 oncological criteria) the surveillance of patients for 5 years rounds the 19% in contrast to the 6% if the margins are affected.^{7,8,10,11}

WLE is the procedure of choice when the complete excision of the tumor is possible, as it is accompanied by a less morbidity rate and less functional limitations. In contrast, it presents higher rates of local recurrence. If is not