

Linfoma splenico della zona marginale: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

P. BRONZINO, L. ABBO, F. BAGNASCO, P. BARISONE, C. DEZZANI, A. M. GENOVESE,
P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

RIASSUNTO: Linfoma splenico della zona marginale: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura.

P. BRONZINO, L. ABBO, F. BAGNASCO, P. BARISONE, C. DEZZANI, A. M. GENOVESE, P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

Il linfoma splenico della zona marginale è una neoplasia rara che origina dalle cellule B. Si tratta di linfomi più comuni nell'anziano. Spesso asintomatici, possono presentarsi con dolore addominale, splenomegalia e citopenia con un decorso clinico lento.

Descriviamo il caso di una donna di 79 anni giunta alla nostra osservazione con dolore addominale, febbre e splenomegalia. La tomografia computerizzata dimostrava splenomegalia con presenza di una lesione ipodensa. La diagnosi fu posta solo in seguito a laparotomia e splenectomia.

A causa del decorso lento di questo tipo di linfoma, la splenectomia rappresenta il trattamento principale nei pazienti con dolore addominale, splenomegalia e citopenia. Se il paziente è asintomatico e non vi è citopenia, il trattamento può anche limitarsi all'osservazione. La chemioterapia viene riservata ai casi con progressione di malattia.

SUMMARY: Splenic marginal zone lymphoma: case report and review of the literature.

P. BRONZINO, L. ABBO, F. BAGNASCO, P. BARISONE, C. DEZZANI, A.M. GENOVESE, P. IANNUCCI, M. IPPOLITI, M. SACCHI, I. AIMO

Splenic marginal zone lymphomas are rare tumors which take origin from the B cells. More common in the elderly, often asymptomatic, they can present with abdominal pain, splenomegaly and cytopenia and have an indolent clinical course.

We describe a case of a woman 79 years old who presented with abdominal pain, fever and splenomegaly. Computed tomography demonstrated splenomegaly with an area of low density in the spleen. Only by laparotomy and splenectomy the correct diagnosis was possible.

Because of the indolent course of this kind of lymphomas, splenectomy is the main treatment for patients with abdominal pain, splenomegaly and cytopenia. If there is no pain and no cytopenia, the treatment can be only wait and see. Only in case of progression of disease chemotherapy can be employed.

KEY WORDS: Linfoma splenico della zona marginale - Chirurgia.
Splenic marginal zone lymphoma - Surgery.

Introduzione

Il termine linfoma splenico della zona marginale fu impiegato per la prima volta da Schmid nel 1992 per definire un linfoma a cellule B, della milza caratterizzato da un decorso lento (1, 2). Si tratta di un tumore raro, rappresentando meno dell'1% dei linfomi non Hodgkin (1, 3). Come i MALT linfomi ed i linfomi diffusi a grandi cellule B, il linfoma splenico della zona marginale interessa più frequentemente l'anziano ed è caratterizzato da un decorso poco aggressivo (4).

Con il termine zona marginale si definisce il bordo esterno dei follicoli secondari che risulta ben sviluppato nel parenchima splenico, nei linfonodi intra-addo-

minali e nel tessuto linfatico associato alle mucose (MALT)(5, 6). Le cellule della zona marginale esprimono le molecole CD19 e CD20 ed hanno il fenotipo delle cellule B memoria (4, 5, 7). Questo tipo di linfoma sembrerebbe in effetti derivare da una cellula B memoria in fase pre- o post-germinale (8).

Caso clinico

La paziente, G.F., di 79 anni, giungeva alla nostra osservazione per addominalgie, localizzate prevalentemente nei quadranti sinistri ed associate a febbre. In anamnesi vi erano ipertensione arteriosa e diverticolosi del colon.

All'esame clinico la paziente presentava un addome uniformemente disteso, poco trattabile e dolorabile alla palpazione superficiale e profonda dei quadranti sinistri. Non vi erano segni di "peritonismo". L'anamnesi ed il quadro clinico facevano pensare ad una diverticolite acuta.

Le radiografie del torace e diretta dell'addome non dimostrava-

no alterazioni significative. Gli esami ematochimici presentavano i seguenti valori: LDH 1000, fosfatasi alcalina 385, leucocitosi con 11260 globuli bianchi, fibrinogeno 473, modesta anemia (emoglobina 10). I markers neoplastici alterati erano il CA125 e l' α FP. All'elettroforesi proteica si poneva il sospetto della presenza di una componente monoclonale in zona β - γ .

Durante il ricovero la paziente veniva sottoposta a dieta idrica, infusione di liquidi, antibioticoterapia con Metronidazolo e Ceftriaxone. Mentre si osservava la regressione della febbre, persisteva il dolore che si localizzava in ipocondrio sinistro.

La tomografia computerizzata addominale, eseguita a tre giorni dall'ingresso in ospedale, dimostrava una splenomegalia (con diametro cranio-caudale di 15 cm) e la presenza nel parenchima splenico di un'area ipodensa in corrispondenza del terzo superiore. Vi erano inoltre una piccola raccolta liquida perisplenica ed un modesto versamento nel cavo del Douglas. La tomografia computerizzata confermava la diverticolosi del colon con segni di peridiverticolite in prossimità della flessura splenica, e un modesto versamento pleurico bilaterale.

Alla laparotomia esplorativa, eseguita nel sospetto di un ascesso splenico, era evidente l'importante splenomegalia (milza delle dimensioni di un melone). La consistenza dell'organo era parenchimatosa. Si procedeva dunque a splenectomia. L'esame macroscopico rilevava una milza del peso di 1030 g, di 17 x 15 cm, con aree fibrinoidi in superficie; al taglio erano evidenti punteggiature giallastre su sfondo rosso-bruno e focali aree infartuali. All'esame microscopico l'architettura del parenchima splenico appariva sovvertita dall'infiltrazione di elementi linfoidi atipici di piccole-medie dimensioni, disposti in nodi compatti e sfumati ai margini. L'immunoistochimica dimostrava l'espressione da parte degli elementi linfoidi di CD20. L'anatomo-patologo poneva diagnosi di linfoma splenico della zona marginale.

Il decorso post-operatorio era regolare. Un'ulteriore tomografia computerizzata toraco-addominale, eseguita a scopo di stadiazione, escludeva la presenza di linfadenomegalie mediastiniche ed intra-addominali, confermando invece il minimo versamento pleurico bilaterale.

Alla dimissione la paziente presentava trombocitosi (oltre 900.000 piastrine) e modesta anemia (Hb 9,6). Eseguita una biopsia osteomidollare la paziente veniva inviata a consulenza ematologica. L'ematologo, valutava la risposta biptica, consigliava la sola osservazione e l'assunzione di antiaggregante.

Discussione

Il linfoma splenico della zona marginale risulta essere correlato ad alterazioni dei cromosomi 7 (q21-32) e 3 (trisomia) rispettivamente nel 40% e nel 17% dei casi (1, 4). Nel 36% dei casi questo tumore è inoltre associato ad infezione da HCV(1, 9).

Nella maggior parte dei casi il paziente resta per lungo tempo asintomatico. La presentazione clinica è caratterizzata da sintomi aspecifici e tardivi, solitamente con addominalgie e riscontro di splenomegalia (1, 2, 9). Di regola non si osservano linfadenomegalie; il dolore risulta talvolta localizzato in ipocondrio sinistro. Possono comparire febbre e sudorazione(1).

Gli esami di laboratorio possono evidenziare in oltre il 60% dei casi una modesta anemia, nel 15% una trombocitopenia e una neutropenia da sequestro splenico; nel 75% vi è riscontro di linfocitosi (1). In metà dei casi i linfociti in circolo presentano proiezioni villose (linfociti villosi) (5). L'esame osteomidollare può

dimostrare un'infiltrazione del midollo osseo (1).

Anche nel caso da noi descritto la sintomatologia era rappresentata da dolori addominali più intensi nei quadranti sinistri, febbre e splenomegalia e gli esami dimostravano linfocitosi e modesta anemia. I sintomi hanno fatto pensare ad una malattia di tipo infiammatorio ed hanno condotto ad una laparotomia esplorativa. Soltanto l'esame istologico ha permesso la diagnosi.

Va sottolineato che gli esami di laboratorio possono dimostrare la presenza di una piccola banda M. Le cellule di linfoma splenico della zona marginale possono "coesprimere" IgM ed IgG, tuttavia le IgM e le IgG non superano i 30g/l (1, 8). La nostra paziente presentava all'elettroforesi proteica una banda monoclonale in corrispondenza della zona β - γ .

La diagnosi di questo tipo di linfoma viene dunque posta con l'esame istologico del parenchima splenico oppure con l'osservazione della morfologia delle cellule leucemiche sullo striscio periferico (4). Non sono ancora stati definiti specifici markers tumorali per questa neoplasia (3). L'esame istologico dimostra un'espansione della polpa bianca ed un'infiltrazione linfocitaria della polpa rossa con cellule della zona marginale caratterizzate da citoplasma abbondante (8).

Per quanto concerne l'approccio terapeutico, la scelta dipende in primo luogo dalla presenza o meno di sintomi e di alterazioni ematiche. Se il paziente è asintomatico e non presenta citopenia, pur in presenza di una moderata linfocitosi, l'approccio preferibile è l'osservazione ed il monitoraggio nel tempo (1, 9). In questi casi la terapia chirurgica è indicata in caso di progressione di malattia (4).

La splenectomia è il trattamento di prima linea, necessaria nei pazienti con splenomegalia e dolori addominali e citopenia severa (1, 5, 4, 10). In realtà secondo alcuni Autori sarebbe auspicabile effettuare la splenectomia in tutti i pazienti, anche se asintomatici, dal momento che consente la diagnosi e che in una certa percentuale di casi l'andamento della neoplasia è più aggressivo (4). Se vi sono controindicazioni alla chirurgia e il paziente presenta pancitopenia, trova indicazione la radioterapia (1). La chemioterapia con agenti alchilanti e analoghi delle purine viene riservata ai casi di malattia avanzata o di progressione di malattia (1,10). Sono in fase di studio gli anticorpi monoclonali anti - CD20 (1). Nei casi di linfoma splenico della zona marginale associati ad epatopatia da HCV si è osservata una risposta alla somministrazione di IFN α (9).

Nel caso da noi descritto la diagnosi è stata posta in seguito alla splenectomia; si trattava in ogni caso di una paziente sintomatica con alterazioni degli esami di laboratorio. Per quanto riguarda la prognosi, sono stati individuati alcuni fattori prognostici negativi: l'età superiore ai 60 anni, l'anemia (Hb <11), l'aumento delle LDH, la trombocitopenia, la presenza della componente M nel siero, l'aumento di β 2 microglobuline

mia, la leucocitosi (>20.000) e l'aumento della molecola p53 (5, 9). Segni di ripresa di malattia sono la comparsa di linfadenomegalie intra- ed extra-addominali, alterazioni nel sangue periferico, infiltrazione del midollo osseo e coinvolgimento epatico (2).

Conclusione

Il linfoma splenico della zona marginale è un tumore raro e dal comportamento clinico "indolente". Il

riscontro nell'anziano di una splenomegalia, associata o meno a dolori addominali, febbre e sudorazione ed alla dimostrazione laboratoristica di anemia, leucocitosi e trombocitopenia, deve tuttavia far pensare alla possibilità che si tratti di questo tipo di linfoma.

La terapia non è di principio aggressiva ma va valutata caso per caso in base alla presenza o meno di sintomi e di alterazioni degli esami di laboratorio.

La prognosi è in genere favorevole, dato il decorso lento di questa malattia, potendosi tuttavia osservare dei casi caratterizzati da una più rapida evoluzione.

Bibliografia

1. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003; 101:2464-2471.
2. Chacon JI, Mollejo Munoz E, Algara P, Mateo M, Lopez L, Andrade J, Garcia Carbonero I. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* 2002; 100: 1648-1654.
3. Mollejo M, Menarguez J, Lloret E, Sanchez A, Campo E, Algara P, Cristobal E, Sanchez E, Piris MA. Splenic marginal zone lymphoma: a distinctive type of low grade B-cell lymphoma. A clinicopathological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1146-1157.
4. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, Colosso M, Florena MA, Tripodo C, Minardi V, Calvaruso G, Mitra ME, Zizzolo G, Menestrina F, Franco V. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. *Cancer* 2004; 101: 2050-7.
5. Pileri A, S, Zinzani PL, Went P, Pileri A, Bendandi M. Indolent lymphoma: the pathologist viewpoint. *Annals of Oncology* 2004; 15: 12-18.
6. Maes B, De Wolf-Peters C. Marginal zone cell lymphoma: an update on recent advances. *Histopathology* 2002; 40:117-126.
7. Tierens A, Delabie J, Malecka A, Wang J, Gruszka-Westwood A, Catovsky D, Matutes E. Splenic marginal zone lymphoma with villous lymphocytes shows on-going immunoglobulin gene mutations. *Am J Pathol* 2003; 162: 681-689.
8. Bahler DW, Pindzola JA, Swrdlow SH. Splenic marginal zone lymphomas appear to originate from different B cell types. *Am J Pathol* 161: 81-88.
9. Arcaini L, Paulli M, Boveri E, Vallisa D, Bernuzzi P, Orlandi E, Incardina P, Brusamolino E, Passamonti F, Burcheri S, Schena C, Pascutto C, Capanna L, Magrini U, Lazzarini M. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic features. *Cancer* 2004; 100: 107-115.
10. Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma *Blood Rev* 2005; 19: 39-51.