

Linfoma con morfología en anillo de sello: patología con distintivos diagnósticos diferenciales

Lymphoma with signet ring morphology: pathology with distinctive differential diagnoses

Oscar Enrique Sánchez-Castro^{1a}, Juan José Navarrete-Pérez^{2b}, Elizabeth Angélica Retana-Flores^{1c}, Juan Carlos León-Contreras^{3d}, Javier Alejandro Tecó-Cortés^{2e}

Resumen

Introducción: el linfoma con células en anillo de sello es una entidad poco frecuente y simuladora de neoplasias epiteliales, sarcomas y condiciones reactivas de histiocitos. Representa una variante morfológica de distintos linfomas no Hodgkin, por lo que su diagnóstico puede representar un desafío y debe ser considerado al realizar estudios complementarios.

Objetivo: mostrar un caso con una morfología muy poco frecuente y recalcar la importancia de conocer esta entidad para no cometer errores en su diagnóstico.

Caso clínico: se documenta el caso de un hombre de 67 años que desarrolló crecimientos ganglionares en axila derecha, cuello, ingle derecha, y región submandibular, con aparente afección en pulmones y bazo, que fue diagnosticado como linfoma B difuso de células grandes con morfología en anillo de sello, originado en el centro germinal. Se realizó estudio de microscopía electrónica de transmisión para una mejor caracterización de la morfología. Desafortunadamente el paciente no regresó a consulta de seguimiento, por lo que no inició tratamiento, falleció a los 6 meses posteriores al diagnóstico.

Conclusiones: el linfoma con fenotipo en anillo de sello es poco frecuente, y puede presentarse en cualquier tipo de linfomas no Hodgkin; sin embargo, esta morfología es más comúnmente asociada a carcinomas y, en menor frecuencia, a sarcomas, melanomas o histiocitos reactivos, por lo que el considerar esta entidad junto con el uso adecuado de estudios complementarios es de gran importancia para su adecuado diagnóstico.

Abstract

Background: Signet-ring cell lymphoma is a rare entity that simulates epithelial neoplasms, sarcomas and reactive histiocytes conditions. It represents a morphological variant of non-Hodgkin's lymphomas, its diagnosis can represent a challenge, therefore it should be considered in complementary studies.

Objective: The aim of this work is to show a case with a very rare morphology and to emphasize the importance of awareness this entity and avoid mistakes in its diagnosis.

Clinical case: We present the case of a 67-year-old man, who developed lymph node growths in the right armpit, neck, right groin, and submandibular region, with apparent involvement of the lungs and spleen; was diagnosed as diffuse large B cell lymphoma with signet-ring morphology, originated in the germinal center. Transmission electron microscopy study was carried out for a more precise characterization of the morphology. Unfortunately, the patient did not return for a follow-up consultation, so he did not start treatment and died 6 months after diagnosis.

Conclusions: Lymphoma with the signet-ring phenotype is rare, and can occur in any type of non-Hodgkin lymphoma; however, this morphology is more commonly associated with carcinomas and, less frequently, with sarcomas, melanomas or reactive histiocytes conditions, therefore should be considered this entity together with the appropriate use of complementary studies for proper diagnosis.

¹Secretaría de Marina, Centro Médico Naval, Servicio de Patología. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Servicio de Patología. Ciudad de México, México

³Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Servicio de Patología. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-2611-6496^a](#), [0000-0002-8010-6627^b](#), [0000-0002-4669-9430^c](#), [0000-0001-8827-1670^d](#), [0000-0001-7156-0425^e](#)

Palabras clave
Linfoma
Linfoma no Hodgkin
Anillo de sello

Keywords
Lymphoma
Lymphoma, Non-Hodgkin
Signet-ring

Fecha de recibido: 28/05/2021

Fecha de aceptado: 19/07/2021



Comunicación con:
Javier Alejandro Tecó Cortés



Teléfono:
22 9915 0019



Correo electrónico:
javiertc924@hotmail.com

Introducción

El linfoma con células en anillo de sello es una variante morfológica que teóricamente puede ser adquirido por cualquier tipo de linfoma no Hodgkin, es poco frecuente y ha sido descrito en linfomas de células B y T^{1,2} tanto en sitios ganglionares donde es más frecuente, como en sitios extraganglionares, como la piel, la médula ósea o el tubo digestivo, entre otros.^{3,4,5,6} Debido a su aspecto puede ser fácilmente confundido con otras entidades neoplásicas y reactivas, por lo que es importante conocer todas las características de esta variante, así como hacer un uso adecuado de los estudios complementarios, como las tinciones de histoquímica y las reacciones de inmunohistoquímica,^{1,3,5,7,8} que puedan contribuir a un correcto diagnóstico que permita establecer un adecuado manejo médico. El pronóstico es variable y aún no se ha podido determinar si la morfología en anillo de sello tiene impacto sobre el mismo, aunque parece depender más del tipo de linfoma y el estadio al momento del diagnóstico.^{2,3}

Caso clínico

Hombre de 67 años de edad, originario del sureste de México, empacador de verduras, con historia de hipertensión arterial, fumador desde hace 37 años, consumo regular de alcohol y exposición por siete años a combustibles de biomasa. Su padecimiento inició 18 meses previos a la valoración médica, con aumento de volumen en axila derecha

y sudoración nocturna; posteriormente, el paciente desarrolló tumores en ingle derecha y región cervical izquierda. En el examen físico se identificó en axila derecha un tumor bien delimitado, con medidas de 10 x 8 cm, de consistencia blanda y móvil, así como un tumor en región submandibular izquierda de 3 x 3 cm, de consistencia pétreo y parcialmente adherido a planos profundos. El paciente tenía un reporte por escrito de ultrasonido abdominal realizado en otra institución que describió esplenomegalia (volumen de 532.0 mL) y una radiografía simple de tórax con imágenes nodulares bilaterales en el parénquima pulmonar compatibles con afectación neoplásica. Los estudios de laboratorio estaban dentro de los parámetros de normalidad, a excepción de un ligero incremento en los azoados (creatinina: 1.24 mg/dL y urea: 54.5 mg/dL).

Se realizó biopsia por incisión del tumor en región inguinal, obteniendo pequeños fragmentos de tejido de forma irregular que medían en conjunto 3 x 2 x 1 cm, de color café claro y con aspecto anfractuoso, al corte eran sólidos y de consistencia ahulada. En los cortes histológicos la arquitectura ganglionar normal estaba completamente sustituida por una lesión neoplásica con crecimiento difuso a vagamente nodular, compuesta principalmente por células con abundante citoplasma claro que desplazaba el núcleo a la periferia, comprimiéndolo y dándole una forma de semiluna, correspondiendo a un fenotipo en anillo de sello (figura 1 A, B y C). De forma focal, en otras áreas, se identificaron células de aspecto linfoide, con escaso citoplasma, núcleos

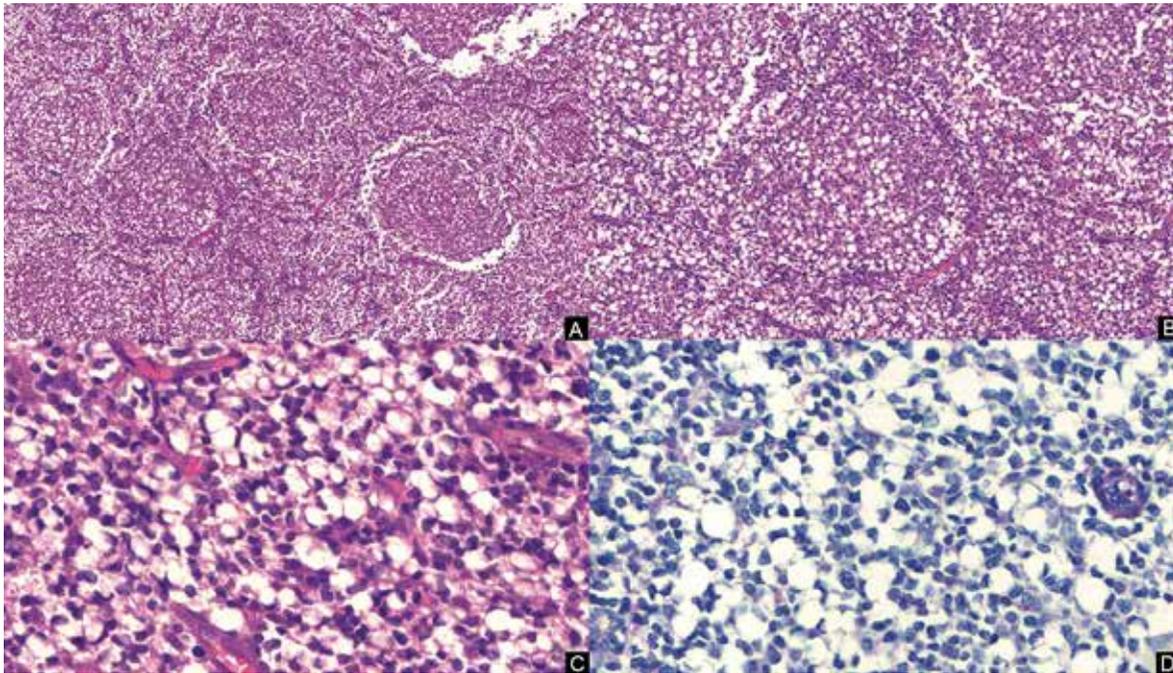


Figura 1 Linfoma con células en anillo de sello. A) Lesión con patrón de crecimiento difuso a vagamente nodular en la que se observan abundantes células con morfología en anillo de sello (20x, hematoxilina y eosina); B) Vistas a mediano aumento (50x, hematoxilina y eosina); C) Vistas a gran aumento (200x, hematoxilina y eosina); D) Las tinciones para mucinas fueron negativas (PAS, 200x)

grandes, algunos pleomórficos y con cromatina grumosa, con uno a tres nucléolos periféricos. Se demostró ausencia de producción de mucina con las tinciones PAS y Azul alciano (figura 1 D). Las células fueron marcadas con anticuerpos mediante técnica de inmunoperoxidasa, siendo positivas para CD20 (100%), CD5 de forma focal (20%), BCL6 (en más del 30% de las células), BCL2 (en más del 50%), con un Ki-67 del 40%, y resultaron negativas para las reacciones con MUM1, C-MYC, LMP1, CD23, IgM, IgG, Kappa, Lambda y CKAE1/AE3 (figura 2 A, B, C y D), con lo cual se estableció el diagnóstico de linfoma B difuso de células grandes con morfología en anillo de sello, originado del centro germinal. Posteriormente, con fines de investigación, se obtuvo un fragmento del tejido fijado en formalina al 10% y embebido en parafina, para estudio por microscopía electrónica de transmisión en la que se identificaron vacuolas gigantes en el citoplasma de las células neoplásicas, electrón-lúcidas, sin una membrana definida y con algunas vesículas de pequeño tamaño dentro de las vacuolas. En escasas células se identificaron cuerpos multivesiculares sin continuidad evidente con las vacuolas de mayor tamaño, el núcleo estaba desplazado a la periferia, en el cual la cromatina estaba marginada, en algunas células se identificó la presencia de uno o más nucléolos (figura 2 E y F).

El paciente no regresó a consulta de seguimiento, por lo que no se pudo establecer algún tipo de tratamiento, falleció a los seis meses posteriores al diagnóstico inicial.

Discusión

En 1978, Kim *et al.* describieron por primera vez una variante de linfoma con células en anillo de sello,⁹ el cual representa una variante morfológica peculiar de linfomas no Hodgkin de células B y, con menor frecuencia, de células T.¹ En teoría, su fenotipo no refleja su inmunofenotipo, por lo que puede presentarse en prácticamente cualquier variante de linfoma; hasta la fecha, la mayor parte de los casos reportados corresponden a linfomas B de bajo grado, principalmente linfomas foliculares,¹ y los casos informados de células T suelen corresponder a linfomas cutáneos.² El sitio de afección más frecuente son los ganglios linfáticos, aunque se han descrito en localizaciones extraganglionares como la glándula parótida, glándula mamaria, región submandibular, muslo,³ tubo digestivo,⁴ piel, órbita, médula ósea⁵ y sistema nervioso central.⁶ Independientemente del inmunofenotipo, predominan en hombres, con una edad promedio de 60 años o mayores, aunque se ha informado de casos en pacientes más jóvenes.^{1,2,3,5,7,10,11,12} Los estu-

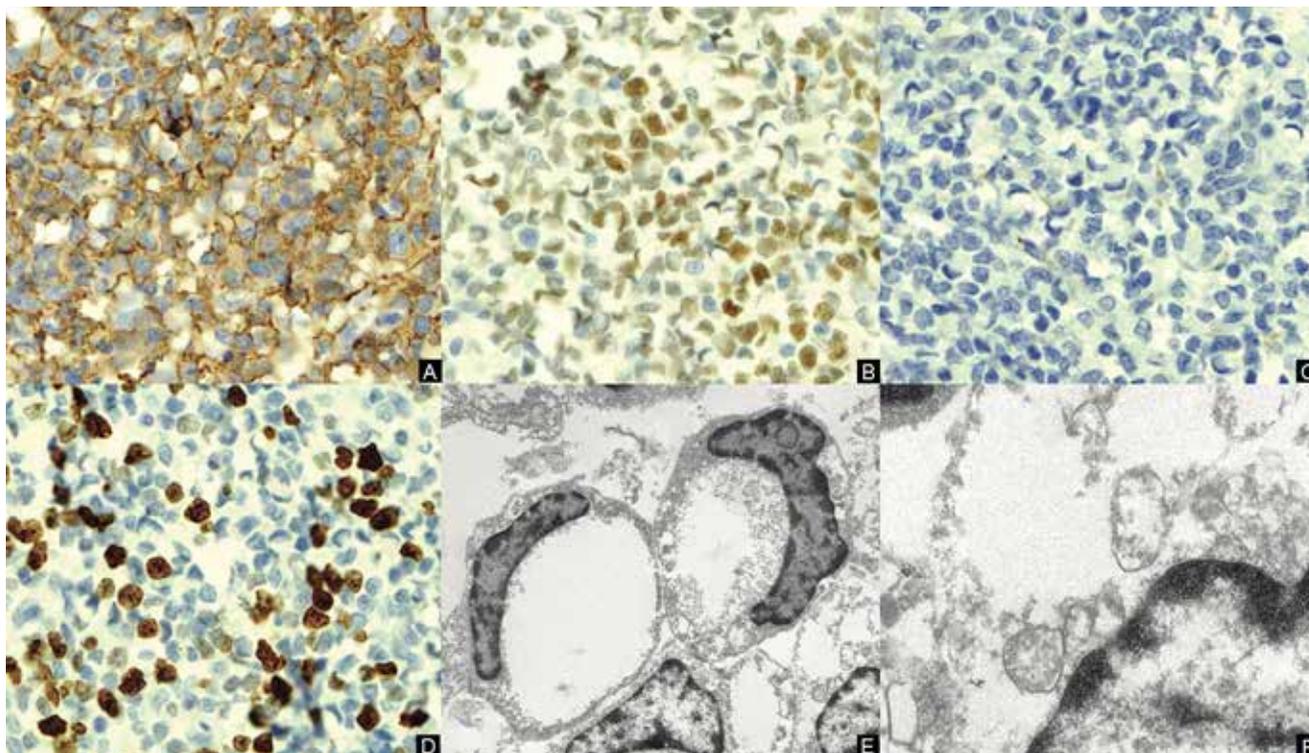


Figura 2 Linfoma con células en anillo de sello. A) Células neoplásicas positivas para marcadores de células B como CD20 (200x). B) Marcadores de centro germinal como BCL6 (200x). C) Células neoplásicas negativas para citoqueratinas (200x). D) Índice de proliferación del 40% determinado por Ki-67 (200x). E) El estudio de microscopía electrónica demostró la presencia de vacuolas electrón-lúcidas con desplazamiento secundario del núcleo a la periferia (2900x). F) De forma aislada, la presencia de cuerpos multivesiculares

dios de laboratorio son inespecíficos, se ha reportado anemia leve y elevación de la fosfatasa alcalina,^{2,13} aunque, en general, las alteraciones hematológicas no son significativas,^{5,12} lo cual resulta similar en nuestro caso, en el que la elevación leve de los azoados pudo corresponder a otras causas.

Histológicamente se caracterizan, en la microscopía convencional, por células con abundante citoplasma, el cual puede ser claro o eosinófilo (inclusiones de tipo cuerpos de Russell), el cual desplaza el núcleo de la célula a la periferia adquiriendo un aspecto indentado o en forma de semiluna.^{3,10,11,12} Aunque la proporción de esta morfología puede variar, en algunos casos, como en el nuestro, el fenotipo en anillo de sello representa casi la totalidad de la neoplasia;¹ sin embargo, se han reportado casos en los que la cantidad de estas células es menor, del 15 al 20%, o incluso tan baja como el 3 al 5%,² siendo los casos en los que predominan las células en anillo de sello los que representan un mayor desafío diagnóstico, ya que en los otros es común que las áreas más típicas de linfoma orienten al diagnóstico. En nuestro caso, aunque se identificó solo un área focal de aspecto linfoide, fue suficiente para guiar los estudios de inmunohistoquímica hacia una neoplasia de origen hematolinfoide. Los estudios de inmunohistoquímica demuestran la naturaleza de estas células, siendo positivas para marcadores linfoides como CD45 y, dependiendo del tipo de linfoma, pueden ser positivos para marcadores de células B o de células T, con un índice de proliferación por Ki-67 variable según el tipo determinado de linfoma.^{3,5}

Los estudios con microscopía electrónica de transmisión han mostrado que el citoplasma claro observado por microscopía de luz en este grupo de linfomas corresponde a vacuolas electrón-lúcidas vacías, generalmente rodeadas por una membrana y en estrecha relación con el retículo endoplásmico rugoso y los cuerpos multivesiculares, de los cuales, se piensa, derivan las grandes vacuolas claras, como una forma gigante de presentación de estos cuerpos multivesiculares, probablemente debido a un proceso de reciclaje anómalo de la membrana citoplasmática.^{1,2,10,12,14,15,16,17,18} En nuestro caso no identificamos membranas que delimitaran a las vesículas, lo cual podría corresponder a artificios secundarios, ya que el estudio se realizó en tejido previamente embebido en parafina y, aunque notamos cuerpos multivesiculares aislados en el citoplasma de algunas células, estos no se encontraban en clara continuidad con las vesículas de mayor tamaño. Es de interés hacer notar que los cuerpos multivesiculares se han identificado en linfomas sin la morfología en anillo de sello, así como en linfocitos reactivos.¹¹

Uno de los aspectos más importantes en el abordaje de estas neoplasias es la distintiva gama de diagnósticos diferenciales que deben considerarse, como las metástasis de carcinomas con células en anillo de sello, los liposarcomas y los melanomas metastásicos, por lo que es necesario el uso de estudios complementarios, así como una adecuada correlación con los antecedentes y datos clínicos. El uso de tinciones de histoquímica es de utilidad para descartar la naturaleza mucosecretora de estas células con PAS, azul alciano y mucicarmín; sin embargo, se debe tener en cuenta que las células con inclusiones de tipo cuerpos de Russell son positivas para la tinción con PAS. Los estudios de inmunohistoquímica son de utilidad para descartar melanomas y liposarcomas, mediante reacciones como HMB45, Melan-A y S-100.^{1,2,3,5,7,10,19} Otros importantes diagnósticos diferenciales incluyen condiciones reactivas de los histiocitos, como la histiocitosis de los senos con células en anillo de sello, la cual es una condición reactiva asociada a procesos neoplásicos o inflamatorios, en la cual no hay atipia celular ni mitosis y las células son positivas para marcadores histiocíticos como el CD68. El cambio en anillo de sello de los histiocitos se ha notado con menor frecuencia también en otras condiciones como en pacientes con implantes mamarios o prótesis.⁸

En cuanto al pronóstico, es un tema que continúa sin ser claramente establecido ya que los casos reportados a la fecha son pocos y los resultados muy heterogéneos,^{2,3,20} aunque se considera, en términos generales, que los factores más importantes son el inmunofenotipo del linfoma y el estadio al momento del diagnóstico.¹

Conclusiones

En conclusión, la variante morfológica del linfoma con células en anillo de sello, de cualquier inmunofenotipo, es poco frecuente, aunque es importante conocerla ya que puede presentarse tanto en ganglios linfáticos como en sitios extraganglionares y puede confundirse con otras neoplasias que presentan células con morfología en anillo de sello o con procesos reactivos de histiocitos, lo que impacta directamente en el tratamiento de los pacientes y los resultados clínicos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Bogusz AM, Tierno B, Brown D, Pihan G. Extreme signet ring cell change in a large B-cell lymphoma of follicular origin. *Int J Surg Pathol.* 2013;21(4):399-403. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1066896912474342>.
- Cross PA, Eyden BP, Harris M. Signet ring cell lymphoma of T cell type. *J Clin Pathol.* 1989;42(3):239-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.42.3.239>.
- Zhang S, Sun J, Fang Y, Nassiri M, Liu L, Zhou J, et al. Signet-ring cell lymphoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization studies of 7 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2017;26:38-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2016.10.002>.
- Basir N, Bickle IC, Telisinghe PU, Abdullah MS, Chong VH. Signet Ring Cell Lymphoma of the Small Bowel: A case report. *Oman Med J.* 2012;27(6):491-3. Disponible en: <https://doi.org/10.5001/omj.2012.117>.
- Sáenz-de Chirife AM, Rojas-Bilbao E, Giménez L, Marín L, Celeste F. Signet ring cell lymphoma mimicking mucin-producing carcinoma. *Medicina.* 2004;64(6):521-4.
- Pappas CT, Johnson PC, Sonntag VK. Signet-ring cell lymphoma of the central nervous system. Case report. *J Neurosurg.* 1988;69(5):789-92. Disponible en: <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.5.0789>.
- Wu S, Ding W, Sui X, Jiang L, Zhou A, Yu G. Signet Ring B Cell Lymphoma: A Potential Diagnostic Pitfall. *Open Med.* 2019;14:343-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/med-2019-0033>.
- Guerrero-Medrano J, Delgado R, Albores-Saavedra J. Signet-ringsinushistiocytosis:areactivedisorderthatmimicsmetastatic adenocarcinoma. *Cancer.* 1997;80(2):277-85. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970715)80:2<277::aid-cnrcr16>3.0.co;2-r.
- Kim H, Dorfman RF, Rappaport H. Signet ring cell lymphoma. A rare morphological and functional expression of nodular (follicular) lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1978;2(2):119-32.
- Dardick I, Srinivasan R, Al-Jabi M. Signet-ring cell variant of large cell lymphoma. *Ultrastruct Pathol.* 1983;5(2-3):195-200. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/01913128309141839>.
- Eyden BP, Cross PA, Harris M. The ultrastructure of signet-ring cell non-Hodgking's lymphoma. *Virchows Archiv A Pathol Anat.* 1990;417(5):395-404. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF01606028>.
- Harris M, Eyden B, Read G. Signet ring cell lymphoma: a rare variant of follicular lymphoma. *J Clin Pathol* 1981;34(8):884-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.34.8.884>.
- McCluggage WG, Bharucha H, el-Agnaf M, Toner PG. B cell signet-ring cell lymphoma of bone marrow. *J Clin Pathol.* 1995;48(3):275-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.48.3.275>.
- Iossifides I, Mackay B, Butler JJ. Signet-ring cell lymphoma. *Ultrastruct Pathol.* 1980;1(4):511-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/01913128009140558>.
- Navas-Palacios JJ, Valdes MD, Lahuerta-Palacios JJ. Signet-ring cell lymphoma. Ultrastructural and immunohistochemical features of three varieties. *Cancer.* 1983;52(9):1613-23. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19831101\)52:9<1613::AID-CNCR2820520913>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19831101)52:9<1613::AID-CNCR2820520913>3.0.CO;2-V).
- Vernon SE, Voet RL. Transformation of "signet ring cell" lymphoma to typical nodular, poorly differentiated lymphocytic lymphoma: light microscopic, immunohistochemical and electron microscopic observations. *Ultrastruc Pathol.* 1983;4(2-3):177-86. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/01913128309140788>.
- Silberman S, Fresco R, Steinecker PH. Signet ring cell lymphoma. A report of a case and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(3):358-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/81.3.358>.
- Pileri S, Serra L, Govoni E, Martinelli G. Signet ring cell lymphoma: a case report. *Histopathology.* 1981;5(2):165-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1981.tb01775.x>.
- Uccini S, Pescarmona E, Ruco LP, Baroni CD, Monarca B, Modesti A. Immunohistochemical characterization of a B-cell signet ring cell lymphoma. Report of a case. *Pathol Res Pract.* 1988;183(4):497-504. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(88\)80099-2](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(88)80099-2).
- Sakai K, Yamasaki N, Notohara K, Ueda Y. Signet ring cell "lymphoma": mimicking the appearance of signet ring cell carcinoma. *Int J Hematol.* 2016;103(5):481-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-016-1983-5>.

.....
Cómo citar este artículo: Sánchez-Castro OE, Navarrete-Pérez JJ, Retana-Flores EA, León-Contreras JC, Teco-Cortés JA. Linfoma con morfología en anillo de sello: patología con distintivos diagnósticos diferenciales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(6):574-8.