

Linfoma linfoblástico Pre-B, primario de órbita en un preescolar. Presentación de un caso

Axel Posada Sibaja*, Salvador Huerta Velázquez**, Irene Rivera Salgado*, Humberto Wong Chavarria**,
Pedro Mario Pasquel García Velarde*, Rodolfo Rodríguez Jurado***

RESUMEN

Presentamos el caso de un preescolar de 3.8 años de edad, con tumor en párpado superior izquierdo de 3 meses de evolución que desplazaba el globo ocular hacia abajo y afuera. La hendidura palpebral era de 2 mm, con diplopía y limitación a la supraducción, sin síntomas B. La tomografía demostró lesión infraorbitaria de 40 x 35 mm, con techo y pared medial orbitaria sin erosión.

La biopsia incisional muestra una neoplasia difusa, infiltrativa, con células pequeñas, de cromatina finamente dispersa y escaso citoplasma. La inmunohistoquímica fue positiva con anticuerpos TdT (desoxitransferasa terminal), CD- 10, CD-79a, CD-99. PCR negativa para translocación 12:21. Médula ósea con < 5% de blastos, líquido cerebroespinal, sangre periférica y Bh normales.

Palabras clave: Linfoma, leucemia linfoblástica, órbita, células pequeñas.

SUMMARY

We present a 3.8 year old male with a left upper lid mass that displaces the globe downwards and outwards. Lid fissure of 2 mm, diplopia and limitation of upgaze. CT scan showed an infraorbital mass of 40 x 35 mm, with no erosion of medial wall and orbital roof. Incisional biopsy showed a diffuse, infiltrative malignancy with small cells of finely diffuse chromatin and scarce cytoplasm.

Immunohistochemically were positive with Ab's TdT (terminal desoxynucleotidyl transferase), CD-10, CD-79 a, CD-99. PCR were negative for 12-21 translocation. < 5% of bone marrow blasts. C. S. F., peripheral blood and HB were normal.

Key words: Lymphoma, Lymphoblastic leukemia, orbit, small cells.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias linfoblásticas son frecuentemente pre-B y los linfomas linfoblásticos son pre- T. La clasificación de la OMS engloba a las dos entidades como leucemia/linfoma linfoblástico pre-B y no se tienen criterios para diferenciar ambas entidades, siendo el parámetro más utilizado el de menor de 25% de blastos en médula ósea para linfoma (1).

En series de casos se reportan diferencias clínicas y pronósticas entre leucemia y linfoma linfoblástico, de ahí la importancia de realizar estudio de médula ósea y sangre periférica, ya que histológicamente y por inmunohistoquímica no hay diferencias (2).

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de un paciente preescolar masculino de 3.8 años de edad, originario y residente de Veracruz. Padece de 3 meses de evolución, con aumento de volumen de la región supero-externa de órbita izquierda, de crecimiento rápido, progresivo e indoloro. Hay antecedente

*Servicio de Anatomía Patológica del HCSAE PEMEX.

**Servicio de Oftalmología del HCSAE PEMEX.

***Servicio de Anatomía Patológica del INP.

Correspondencia:

Dr. Axel Posada Sibaja. Periférico sur 4091. Col. Fuentes del Pedregal.

Tlalpan, 14140 México DF. Tel: 5645-1684, ext. 51613

Correo electrónico: axlps18@hotmail.com



Fig. 1. Fotografía clínica del paciente en su consulta inicial que muestra el tumor supraorbitario.

de traumatismo contuso en región palpebral izquierda un mes antes. El resto de los antecedentes sin importancia.

A la exploración oftalmológica: agudeza visual de 20/40 en ambos ojos. Ojo derecho sin alteraciones. Ojo izquierdo con aumento de volumen de la región palpebral superior, duro, no doloroso, no desplazable, que genera una coloración violácea de la piel por ingurgitación vascular (figura 1). En posición primaria de la mirada hay hipofthalmos y exotropía, con limitación a la supraducción y a la aducción; el segmento anterior y posterior de este ojo son normales.

En la TAC las estructuras óseas muestran mínimos signos de erosión hacia techo y pared media de órbita izquierda, con una masa que ocupa casi la totalidad de la cavidad orbitaria de 40 x 35 mm, con atenuación media y homogénea que cubre la porción superior del globo ocular con protrusión externa que condiciona proptosis del 80% del globo ocular en sentido anteroinferior (figuras 2, 3, 4).



Fig. 2. Resonancia magnética sagital de órbitas, que muestra la localización del tumor respetando el techo orbitario y el globo ocular.

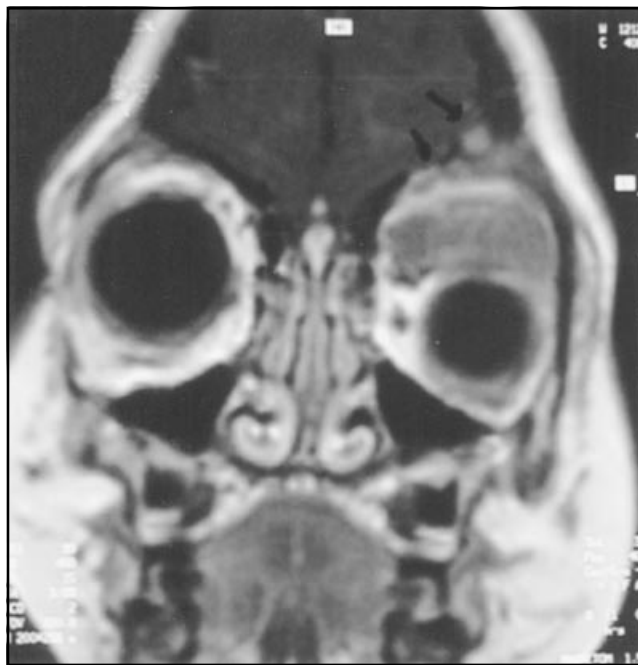


Fig. 3. Resonancia magnética coronal de cráneo que muestra el desplazamiento inferotemporal del globo ocular izquierdo.



Fig. 4. Resonancia magnética axial de órbitas que muestra el tumor, superior al globo ocular.

Se realizaron biopsia del tumor de párpado y aspirado de médula ósea. En la biopsia incisional se identificó una neoplasia maligna difusa que infiltra tejido adiposo orbitario (figura 5). Con inmunohistoquímica, la neoplasia expresó positividad para anticuerpos TdT, CD10, CD79a y CD99 (figura 6; A, B, C y D). Se estableció diagnóstico diferencial con neoplasias de células pequeñas redondas y azules de los niños y se diagnosticó linfoma linfoblástico pre-B.

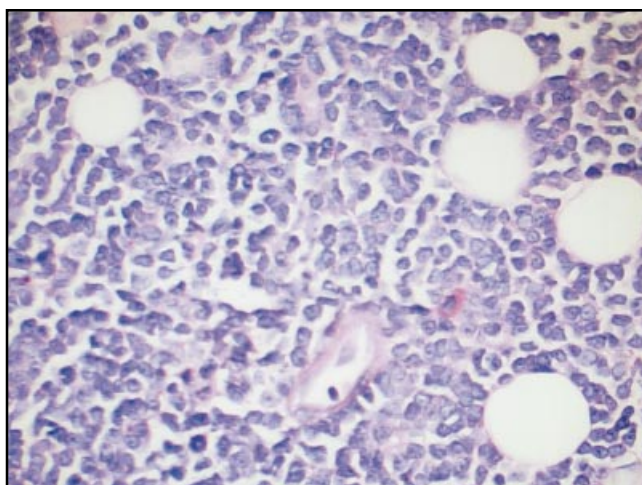


Fig. 5. Aspecto histológico del tumor orbitario constituido por células pequeñas, hiper cromáticas, bordes nucleares irregulares, nucléolo poco aparente, infiltrando el tejido adiposo (H.E 40 X).

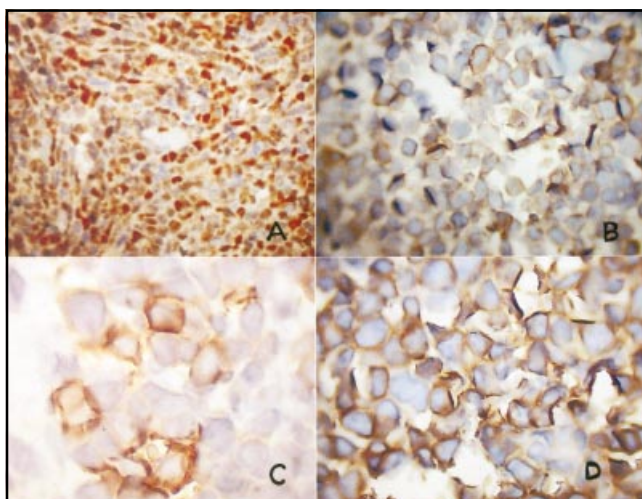


Fig. 6. Inmunohistoquímica A) TdT (la reacción es nuclear); B) CD-79a (reacción en la membrana); C) CD-10 (reacción en la membrana); D) CD-99 (reacción en la membrana).

Hallazgos histopatológicos

El espécimen de biopsia incisional midió 1.8 x 0.8 x 0.4 cm, de forma irregular, blanco amarillento y de aspecto mixoide. El tejido se procesó por el método de parafina y tinción en hematoxilina y eosina; posteriormente se realizó inmunohistoquímica.

Histológicamente la lesión está constituida por una neoplasia con patrón de crecimiento difuso, que infiltraba el

tejido adiposo orbitario, con células medianas y pequeñas, redondas, con gran afinidad a la hematoxilina. Estas células se disponen en grupos sólidos y, en otras áreas, están dispersas de forma individual, con citoplasma rosa pálido escaso, núcleo de bordes irregulares, cromatina finamente dispersa y nucléolo poco aparente, con moderada actividad mitótica (figura 5).

El aspirado de médula ósea mostró maduración adecuada de las tres series, con escasos blastos, menos de 5%. El líquido cerebroespinal y sangre periférica no mostraron evidencia de células neoplásicas.

Se realizaron inmunoreacciones que expresaron positividad para TdT, CD10, CD79a y CD99, y fueron negativas para CD45, CD20, CD3, CD5, Vimentina, actina, desmina y enolasa neurona específica (ENE) (cuadro 1).

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial de este caso abarca a todas aquellas entidades que producen proptosis, siendo la sospecha principal el rhabdomioma, que es el tumor maligno primario de la órbita y sarcoma de tejidos blandos más común en los niños y que comprende 10% de los tumores sólidos. La edad de presentación habitual es antes de los 5 años, con una frecuencia mundial de 4-7 por millón, siendo más frecuente en el sexo masculino (3). Se caracteriza por presentar proptosis rápidamente progresiva que puede confundirse con inflamación que, frecuentemente, se relaciona con un trauma previo, o manifestarse como una masa firme con eritema y quemosis. Otras causas de proptosis con tumor orbitario en edad pediátrica son: celulitis orbitaria, pseudotumor orbitario, glioma del nervio óptico, hemorragia retrobulbar, oftalmopatía distiroidea, cloroma, neuroblastoma, histiocitosis y neoplasias linfoides (3-5).

Los linfomas no Hodgkin (NH) son tumores malignos y ocurren en ganglios linfáticos, tejido linfóide primario y sitios extranodales como la órbita. La mayoría de los que afectan la órbita son del grupo NH de bajo grado (4). No hay ganglios ni tejido linfático en la órbita, la presencia de linfocitos en la órbita es siempre anormal y puede originarse del antecedente de un proceso inflamatorio benigno o bien de un pseudotumor benigno idiopático, de una orbitopatía distiroidea o de un linfoma maligno (6).

En los niños, los infiltrados orbitarios leucémicos son mucho más comunes que los linfomas. Las lesiones linfoides habitualmente son de localización superior y anterior en la órbita y producen una proptosis lenta e indolora, no mayor

Cuadro 1. Inmunoreacciones

Anticuerpo	Reacción	Anticuerpo	Reacción	Anticuerpo	Reacción
CD45	Negativa	TdT	Positiva	Vimentina	Negativa
CD20	Negativa	CD10	Positiva	Actina	Negativa
CD3	Negativa	CD79a	Positiva	Desmina	Negativa
CD5	Negativa	CD99	Positiva	ENE	Negativa

ENE (enolasa neurona específica).



Fig. 7. Fotografía clínica posterior al tratamiento con quimioterapia. Se denota la cicatriz post-biopsia.

de 5 mm, sin quemosis ni congestión conjuntival. Típicamente producen poca inmovilidad y desplazamiento del globo ocular, ya que se amoldan a su contorno, lo que se evidencia en la tomografía computada que muestra ausencia de erosión ósea. Cuando invaden estructuras musculares afectan al complejo recto superior-elevador y, en 30% de los casos, involucra a la glándula lagrimal. Habitualmente no afectan la visión (6, 7).

Aunque la tomografía computada ayuda a la localización del tumor, sólo la biopsia es la que da el diagnóstico definitivo. Ésta puede hacerse transpalpebral, transconjuntival o por exposición subperióstica. Rara vez se requiere una orbitotomía lateral (8).

Desde el punto de vista histológico y por la edad del paciente se consideraron las siguientes posibilidades diagnósticas: linfoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y tumor neuroectodérmico primitivo periférico (TNEPp, sarcoma de Ewing extra óseo), ya que estas neoplasias corresponden morfológicamente a los tumores de células pequeñas, redondas y azules. Sin embargo, la lesión no tenía células fusiformes, estriaciones, patrón embrionario o alveolar (rhabdomyosarcoma), presencia de rosetas o necrosis cartográfica (neuroblastoma o TNEPp).

Se realizó un primer panel de inmunohistoquímica con anticuerpos CD45, CD3, CD5, Vimentina, Actina, Desmina y Enolasa que fueron negativas. Posteriormente se utilizaron marcadores de neoplasias poco diferenciadas como TdT, CD10, CD79a y CD99 que resultaron positivas (cuadro 1).

Con la expresión de marcadores de células linfoides pre-B, menos de 25% de blastos en médula ósea, líquido cerebroespinal y sangre periférica negativas para células malignas, el diagnóstico fue de linfoma linfoblástico pre-B de órbita izquierda.

En general, los linfomas linfoblásticos (LL) son de células pre-T en 90% de los casos, y el resto son de estirpe pre-B, contrario a lo que sucede con las leucemias que, en la gran mayoría de las linfoblásticas, son pre-B (1).

Las características clínicas de los LL pre-B no han sido bien establecidas ya que no hay estudios de series grandes y

las series pequeñas reportan linfadenopatía prominente, involucro de hueso y piel. Recientemente, Yeh y cols., reportaron mejor pronóstico comparado con el LL pre-T (9,10).

Hay reportes de casos, como tumores primarios de órbita, que corresponden a leucemias linfoblásticas y a linfomas linfoblásticos pre-T y sólo hay un caso descrito en 1999 de un linfoma linfoblástico de células B precursoras, que se presentó como una masa orbitaria en un niño de 12 años, con proptosis del ojo izquierdo, que infiltraba la órbita izquierda, senos maxilar y etmoidal izquierdos, lámina cribosa y fosa craneal anterior (11).

Topográficamente, los LL pre-T se presentan en ganglios linfáticos y mediastino, mientras que los LL pre-B son extranodales, afectan piel, cabeza y cuello, y ocurren principalmente en niños y adultos jóvenes (1).

CONCLUSIONES

Las células neoplásicas de la leucemia y del linfoma linfoblástico son morfológicamente e inmunohistoquímicamente indistinguibles, ya que ambas entidades expresan TdT, CD10, CD19, CD22 y CD79a; debido a esto la OMS las ha clasificado como linfoma/leucemia linfoblástica pre-B (1).

Existen algunos criterios utilizados para diferenciar LL pre-b de leucemia linfoblástica pre-B, como son: 1. Manifestación como una masa en un órgano sólido, 2. infiltración de blastos en médula ósea, menor a 25% o ausencia (criterio de Murphy) y 3. ausencia de células neoplásicas en sangre periférica (10).

La expresión de CD99 en los linfomas linfoblásticos, como en nuestro caso, se ha visto en hasta 75%; este marcador se presumió en algún tiempo como específico para la familia de los tumores de Ewing y se debe tener cuidado al interpretar estas lesiones, sobre todo cuando se tiene un panel de inmunohistoquímica limitado (1,10).

Los linfomas linfoblásticos pre-B diagnosticados en forma correcta y oportuna responden a la quimioterapia agresiva, raramente desarrollan leucemia y tienen un mejor pronóstico.

En este paciente la evolución con tratamiento a base de quimioterapia ha sido buena, con un periodo de remisión y seguimiento de 13 meses (figura 7).

REFERENCIAS

1. Iravani S, Singleton TP, Ross CW, Schnitzer B. Precursor B Lymphoblastic Lymphoma Presenting as Lytic Bone Lesions. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 836-843.
2. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell Lymphoblastic Lymphoma. A predominantly Extranodal Tumor with low Propensity for Leukemic Involvement. *Am J Surg Pathol* 2000, 24:1480-1490.
3. Boger WP, Robert P. Pediatric Ophthalmology. En: Pavan Langston D (ed.). *Manual of Ocular Diagnosis and Therapy*.

- Little Brown Co., USA, 1980.
4. Grossniklaus H, Yannof M: Orbit. En: Duane's Ophthalmology. Lippincott, Williams & Wilkins, Pensilvania, 2002
 5. Snebold NG. Noninfectious orbital inflammations and vasculitis. En: Albert & Jacobiek (eds.). Principles & Practice in Ophthalmology. WB Saunders Co., Pensilvania, 1994.
 6. Leidenix MJ, Mamalis N, Olson RJ, McLeish WM, Anderson RL. Primary T-cell immunoblastic lymphoma of the orbit in a pediatric patient. Ophthalmology 1993; 100: 998-1002.
 7. Esmaeli B, Medeiros LJ, Myers J, Champlin R, Singh S, Ginsberg L. Orbital mass secondary to precursor T-cell acute lymphoblastic leukaemia: a rare presentation. Arch Ophthalmol 2001; 119:443-446.
 8. Townsend DJ. Orbital surgical techniques. En: Albert & Jacobiek Principles and Practice in Ophthalmology. WB Saunders Co, Pensilvania, 1994.
 9. Soslow RA, Baergen RN, Warnke RA. B-lineage lymphoblastic lymphoma is a clinicopathologic entity distinct from other histologically similar aggressive lymphomas with blastic morphology. Cancer 1999; 85(12):2648-2653.
 10. Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider RN, Kroft SH. Precursor B-Cell Lymphoblastic lymphoma. A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. Am J Clin Pathol 2001; 115:868-875.
 11. Alford MA, Nerad JA, Conlan RM, Comito M, Giller RH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma presenting as an orbital mass. Orbit 1999; (3)17-24.

Cita histórica:

En 1759, en la ciudad de Avignon, Francia, **Pierre François Bénézet Pamard** introduce tres mejoras a la técnica de Daviel para la extracción de catarata: operación en decúbito, fijación del globo ocular e incisión superior.