

SECCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Linfoma orbitario: reporte de un caso

María Elisa Pizarro-Barrera, Sonia Corredor-Casas, Guillermo Salcedo-Casillas, Abelardo Rodríguez-Reyes

RESUMEN

En este reporte se muestra el caso de un paciente del sexo masculino con diagnóstico de linfoma de células B de la zona marginal de la órbita. Se analizan las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, macro y microscópicas de este subtipo de linfoma.

Palabras clave: Linfoma, órbita, linfoma tipo B de la zona marginal, MALT.

SUMMARY

In this report the authors present a case about a male patient with marginal zone b cell lymphoma localized in the orbital space. They also present the epidemiological, clinical, radiological, macroscopic and microscopic features of this entity.

Key words: Lymphoma, orbit, marginal-zone b-cell lymphoma, MALT.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son tumores sólidos de células linfoides, que se subdividen en linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin (NHL) (1).

En el presente trabajo se hablara de los linfomas no Hodgkin ya que son los que con mayor frecuencia afectan al globo ocular y sus anexos.

Los NHL representan 5% de nuevos casos de cáncer en hombres y 4% en mujeres cada año en los Estados Unidos de Norteamérica; corresponden además a 5% como causa de muerte en estos pacientes. La incidencia aumenta con la edad, alcanzándose la máxima por encima de los 80 años (2). El agente etiológico en la mayoría de los casos de LNH se desconoce, aunque se han asociado con su desarrollo una gran variedad de antecedentes y factores los cuales se detallarán más adelante.

Los linfomas de anexos oculares representan neoplasias linfoides malignas que se pueden desarrollar como tumores primarios o secundarios en la órbita, conjuntiva y párpados. La mayoría de estos linfomas son de tipo no Hodgkin de células B. De éstos, los más frecuentes son los linfomas extranodales de la zona marginal de células B (3).

CASO CLÍNICO

Hombre de 42 años de edad, de ocupación educador, quien acudió a nuestro hospital por presentar ojo derecho rojo, no doloroso, visión borrosa y aumento de volumen en la región temporal derecha de un año y medio de evolución (fig. 1). Como antecedente de importancia refirió estar bajo tratamiento con timolol y dorzolamida cada 12 horas, travoprost cada 24 horas y prednisona 1 gota cada 8 horas sólo en ojo derecho, desde un año y medio antes de su ingreso, así como familiares con diabetes mellitus, tabaquismo positivo y consumo ocasional de bebidas alcohólicas.

A la exploración oftalmológica, la agudeza visual fue de 1/10 en ojo derecho (OD) y 8/10 en ojo izquierdo (OI); con capacidad visual de 7/10 y 10/10, respectivamente. La presión intraocular de 22 mmHg y 15 mmHg. Posición primaria de la mirada en ortoposición, movimientos extraoculares normales.

Aumento de volumen en región temporal derecha, párpados normales, vías lagrimales permeables. En OD, conjuntiva con tortuosidad importante de vasos sanguíneos e hiperemia (++) (fig. 2), córnea con depósitos retroqueráticos finos inferiores, cámara anterior formada con células (+). Resto de la



Fig. 1. Fotografía clínica del paciente a su ingreso.



Fig. 2. Hiperemia conjuntival y tortuosidad de vasos conjuntivales.

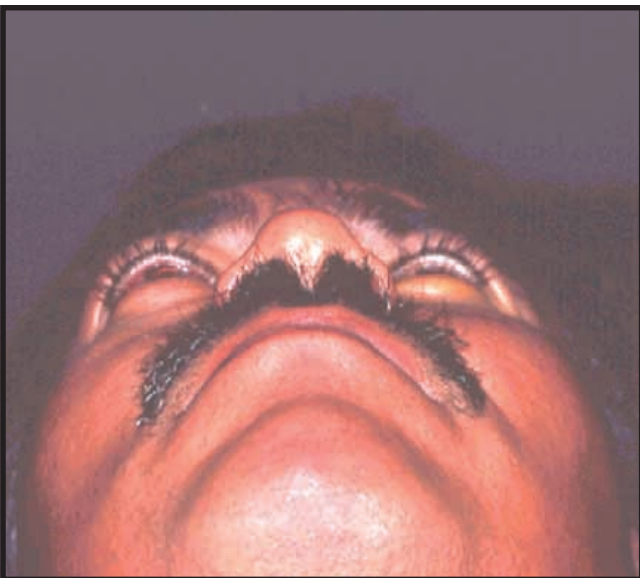


Fig. 3. Exoftalmos de ojo derecho.

exploración normal para ambos ojos. La refracción de -2.00 esfera OD y $+0.00$ esfera con -0.25 cilindro OI. Los diagnósticos a su ingreso fueron: probable hemangioma OD, uveítis anterior OD y ametropía.

Se ingresa al servicio de órbita y vías lagrimales donde, además de lo anotado, se encuentran los siguientes datos: apertura palpebral 30 mm para ambos ojos (AO), apertura palpebral 8 mm OD y 10 mm OI, función del elevador de 14 mm para AO y fenómeno de Bell positivo en AO; exoftalmometría base 100: 20 mm OD/ 13 mm OI (fig. 3).

Se le realizó estudio de ecografía de OD en el cual se informó lo siguiente: ojo fáquico, con eje A-P de 23.1 mm (similar al OI), cavidad vítrea normal y retina aplicada con cambios en la reflectividad intraconal, sin adecuada apreciación del nervio óptico, con rectificación de la pared posterior, sugiriendo la presencia de una lesión ocupativa de etiología vascular como hemangioma cavernoso (por las características del mismo y edad del paciente) u otras entidades como hemangiopericitoma o schwannoma.

Se programó para biopsia de masa orbitaria y simultáneamente se piden campos visuales y TAC de órbita con contraste reportándose lo siguiente:

Campos visuales: OD escotomas nasales superior e inferior que forman escalón, pérdida difusa moderada de la sensibilidad general y prueba de hemicampo para glaucoma fuera de límites normales. En el OI el campo fue completamente normal.

TAC: Se encontró una masa intraconal en órbita derecha con desplazamiento axial del globo ocular, con densidad similar a la de los músculos extraoculares, captación de medio de contraste y enmascaramiento parcial del nervio óptico. No se demostró compromiso óseo ni intraocular aparente (fig. 4).

Se realizó biopsia de masa orbitaria y se envió la muestra al servicio de patología para su estudio. El tejido obtenido constaba de varios fragmentos de color café-rojizo y consis-

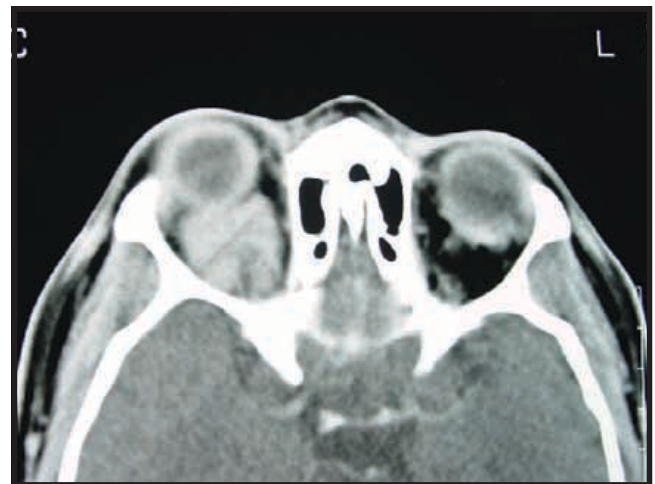


Fig. 4. TAC con contraste. Masa intraconal en órbita derecha con desplazamiento axial del globo ocular, con densidad similar a la de los músculos extraoculares. Captación de medio de contraste y enmascaramiento parcial del nervio óptico. No se aprecia compromiso óseo ni intraocular.

tencia blanda, los cuales fueron incluidos en parafina y posteriormente examinados mediante microscopia de luz en cortes teñidos con hematoxilina-eosina.

Al examen microscópico se observó un infiltrado difuso de linfocitos pequeños poco cohesivos, algunos de ellos con núcleos hendidos, sin presencia de nucleolos aparentes o figuras de mitosis, en un estroma fibroconectivo vascularizado.

Ante estos hallazgos se realizó estudio de inmunohistoquímica que demostró positividad en las células neoplásicas linfoides para los marcadores CD20 y BCL-2 y negatividad para CD-3, confirmando la estirpe B de la neoplasia.

El diagnóstico histopatológico definitivo fue: Tumor de órbita linfoma no Hodgkin de la zona marginal de estirpe B (CD20+, BCL-2+, CD3-).

El paciente fue remitido al Instituto Nacional de Cancerología para su estudio sistémico, control y tratamiento.

DISCUSIÓN

El tipo de linfoma más frecuente en la órbita es el no Hodgkin de células B (extraganglionar). Generalmente se presenta entre la quinta y séptima décadas de la vida y parece tener una ligera predilección por el sexo femenino (relación 1.5- 2:1) (4-6).

La localización más común es en la órbita supero-anterior (7) y puede ser bilateral hasta en 17% de los casos (8). Se presenta usualmente como una masa orbitaria con o sin proptosis asociada, acompañada de inyección conjuntival y con limitación para el movimiento del globo ocular, dependiendo de si existe o no afección de los músculos extraoculares (9-11).

En la mayoría de los casos de los NHL extraganglionares, la causa es desconocida, pero se han asociado diversos factores a su etiología tales como: 1. Inmunosupresión: se han descrito algunos casos en pacientes con artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, así como con antecedentes de transfusiones sanguíneas (2); 2. Agentes infecciosos: pacientes que cursan con infecciones por virus de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana (12), HTLV tipos I y II, HVC e incluso *Helicobacter pylori*; se ha reconocido recientemente una probable asociación con el desarrollo posterior de algunos linfomas no Hodgkin (2); 3. Exposición a agentes tóxicos: estudios epidemiológicos sugieren un alto riesgo de desarrollar LNH después de exposición prolongada a algunos herbicidas derivados del ácido fenoxiacético, tiazínicos, insecticidas órgano-fosforados y fertilizantes; también se han descrito casos relacionados con exposición a radiación, solventes orgánicos y gases volátiles (13); 4. Estilos de vida: los linfomas, como otras neoplasias, se han asociado con un alto consumo de proteínas animales y grasas; por el contrario, la ingesta frecuente de frutas y vegetales ricos en caroteno han demostrado en algunos estudios de población una relación inversa con el desarrollo de LNH; hábitos como el tabaquismo y el consumo frecuente de bebidas alcohólicas, así como el uso prolongado de tintes

oscuros para el cabello parecen predisponer a la aparición de algunos linfomas, este último factor se ha descrito relacionado con LNH de alto grado y con linfomas foliculares (14); 5. Susceptibilidad genética: estudios citogenéticos recientes han demostrado la presencia de la traslocación t (11, 18) en algunos casos de linfomas extraganglionares B de la zona marginal, la presencia de esta alteración parecería estar relacionada con una resistencia a la terapia convencional en estos pacientes. Otras alteraciones descritas en individuos afectados por este linfoma es la trisomía 3 (7, 15).

Los linfomas B extraganglionares de la zona marginal se caracterizan por tener un curso asintomático, permaneciendo durante varios años como enfermedad localizada en su sitio de origen antes de empezar a diseminarse. Representan el subtipo más común de los linfomas de células B en anexos oculares. Se desarrollan en localizaciones variadas que normalmente tienen muy poco tejido linfoide; el sitio más común es el estómago, otros incluyen glándulas salivales, tiroides, tejidos blandos de la órbita, conjuntiva y párpados (16). Sin importar su localización, estos linfomas tienen características clínicas, patológicas y moleculares similares. Generalmente no presentan compromiso de médula ósea o de sangre periférica en el momento del diagnóstico.

Aunque la ultrasonografía ha demostrado ser una herramienta útil en la detección de neoplasias anteriores e intraconales, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) con contraste son los métodos más aceptados en la actualidad para el diagnóstico de proliferaciones linfoides, ya que permiten determinar la localización, el tamaño y el grado de infiltración de estructuras vecinas (17).

La mayoría de estas lesiones linfoides son masas heterogéneas con densidad alta relativa que demuestran reforzamiento intermedio con el medio de contraste. Se localizan usualmente entre el tejido adiposo, aunque se han informado algunos casos localizados entre los músculos extraoculares. Tienden a moldearse entre las estructuras orbitarias y la destrucción ósea o infiltración a hueso sólo se observa en casos de linfoma de alto grado (11, 17).

El diagnóstico definitivo se hace a través del estudio histopatológico de una biopsia de la masa o masas. En este mismo material pueden realizarse estudios de inmunohistoquímica y de biología molecular para su adecuada clasificación.

Morfológicamente, estos linfomas se caracterizan por una expansión heterogénea de una población celular conformada por células neoplásicas monocitoides, plasmocitoides y linfoides de aspecto blástico, algunas veces rodeando folículos reactivos (6, 18).

Inmunofenotípicamente los linfomas extraganglionares de la zona marginal de las células B tienen un perfil característico. Usualmente son negativos para CD5, CD10 y BCL-6 y positivos para CD79a, CD20, CD43 y BCL-2. Generalmente pueden demostrar también expresión monoclonal de cadenas pesadas y ligeras (tipo IgM) en estas neoplasias (3).

Previo al tratamiento es indispensable referir al paciente con un hematólogo u oncólogo con el fin de que haga la

estadificación para determinar la extensión de la enfermedad.

En pacientes con linfoma de anexos oculares en fase IE - tumor primario de anexos oculares- la radioterapia localizada es aceptada actualmente como el tratamiento de elección a dosis de 28 y 36 Gy; cuando se trata de linfomas de bajo grado como el B extraganglionar de la zona marginal (19). Sin embargo, se están empezando a emplear con éxito combinaciones de yodo radioactivo con anticuerpos específicos dirigidos contra la subpoblación de células B que están proliferando (anti CD 20) (2). A pesar de que las dosis empleadas para el tratamiento de estos linfomas de bajo grado son relativamente pequeñas, se debe informar al paciente acerca de la posibilidad de efectos secundarios como ulceración corneal, xeroftalmía, catarata, compromiso vascular de retina y nervio óptico.

Aunque el pronóstico para este tipo particular de linfoma es bueno, algunos estudios publicados sugieren la posibilidad de desarrollar enfermedad sistémica durante los seis meses posteriores a su presentación y también se han descrito recurrencias muchos años después del tratamiento primario, por esta razón se recomienda llevar a cabo un tamizaje completo cada seis meses, al menos durante los primeros 5 años post-tratamiento (3, 6, 20).

CONCLUSIONES

Las enfermedades linfoproliferativas que afectan la órbita abarcan un amplio espectro de lesiones que van desde la hiperplasia de tipo reactivo hasta los linfomas de alto grado de malignidad. Teniendo en cuenta que tanto el pronóstico como el tratamiento cambian substancialmente en cada una de estas entidades, es fundamental llevar a cabo un estudio sistémico del paciente, con el objeto de clasificar, estadificar y planear un tratamiento que asegure la mayor sobrevida posible libre de enfermedad.

El papel diagnóstico histopatológico en estos casos es fundamental ya que determina generalmente la conducta a seguir, sin embargo, es importante conformar un equipo multidisciplinario que permita valorar permanentemente la evolución del paciente.

REFERENCIAS

1. The PDQ editorial board, National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin's Lymphoma Treatment. Fuente URL: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/healthprofesional/all-pages> last accessed April 7 2005.
2. Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancey J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutics for Non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology* 2002; 241-262.
3. Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(5):470-490.
4. Auw-Haendrich C, Coupland SE, Kapp A y cols. Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtype according to

- the REAL classification. Revised European and American Lymphoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(1):63-69.
5. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ y cols. Lymphoproliferative lesion of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998; 105(8):1430-1441.
6. Jenkins C, Rose GE, Bunce C, Wright JE, Cree IA y cols. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patients morbidity and survival. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(8):907-13.
7. McNally L, Jakubiec FA, Knowles DM 2nd. Clinical, morphologic, immunophenotypic, and molecular genetic analysis of bilateral ocular adnexal lymphoid neoplasm in 17 patients. *Am J Ophthalmol* 1987; 103(4):555-68.
8. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS Jr. Ocular adnexal lymphoma. A Clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1994-2006.
9. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S y cols. Clinical, histopathological and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders: characterization of malt lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol* 2001; 14(7):641-9.
10. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, Rundle P, Smith AF. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationships to systemic lymphoma. *Ophthalmology* 2001; 108(5):979-84.
11. Hornblass A, Jakubiec FA, Reifler DM, Mines J. Orbital lymphoid tumors located predominantly within extraocular muscles. *Ophthalmology* 1987; 94(6):688-97.
12. Reifler DM, Warzynski MJ, Blount WR, Graham DM, Mills KA. Orbital lymphoma associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Surv Ophthalmol* 1994; 38(4):371-80.
13. Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D y cols. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997; 350 (9073):240-4.
14. Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA y cols. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996; 275(17):1315-21.
15. Motegi M, Yonezumi M, Suzuki H, Suzuki R y cols. API2-MALT1 chimeric transcripts involved in mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma predict heterogeneous products. *Am J Pathol* 2000; 156(3):807-12.
16. Medeiros LJ, Harris NL. Immunohistologic analysis of small lymphocytic infiltrates of the orbit and conjunctiva. *Hum Pathol* 1990; 21(11):1126-31.
17. Yeo JH, Jakubiec FA, Abbott GF, Trokel SL. Combined clinical and computed tomographic diagnosis of orbital lymphoid tumors. *Am J Ophthalmol* 1982; 94(2):235-45.
18. Harris NL. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell lymphoma. Related entities that are distinct from other low-grade B-cell lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117(8):771-5.
19. Kennerdell J, Flores NE, Hartsock RJ. Low-dose radiotherapy for lymphoid lesions of the orbit and ocular adnexa. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 1999; 15(2):129-33.
20. Knowles DM, Jakubiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990; 21(9):959-73.