

Linfomas orbitarios

Lorena A. Di Nisio^a, Jorge Zárate^b, Daniel Weil^a

^a Servicio de Oftalmología, División de Oculoplastia y Órbita, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

^b Profesor consulto titular del Servicio de Patología, Universidad de Buenos Aires.

Recibido: 23 de mayo de 2017.

Aceptado: 17 de junio de 2017.

Correspondencia

Dra. Lorena Di Nisio

Hospital de Clínicas José de San Martín

Av. Córdoba 2351

1120 Buenos Aires

Teléfono: 011 5950-8000

ldinisio@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2017; 10(3): 88-93.

Resumen

Los anexos oculares son las estructuras y los tejidos que rodean al globo ocular, como la conjuntiva, los párpados, la glándula lagrimal, los músculos extraoculares y la grasa orbitaria.

Entre un 1% y un 2% de los linfomas y aproximadamente el 8% de todos los linfomas extranodales se desarrollan en los anexos oculares. Estos también pueden comprometerse secundariamente de linfomas que se desarrollan en otros sitios: el 5% de los linfomas no-Hodgkin (LNH) terminan afectando los anexos oculares. La mayoría de los linfomas que se desarrollan en estos sitios son linfomas de células B de bajo grado¹⁻².

Los linfomas orbitarios se ubican entre el 10% y el 20% de todos los tumores orbitarios y son las neoplasias malignas más frecuentes en la órbita de los adultos.

La forma de presentación más frecuente es edema periorbitario, masa tumoral palpable, proptosis y diplopía.

La biopsia es esencial para realizar el diagnóstico de certeza.

La mayoría de los linfomas de anexos oculares están localizados al momento del diagnóstico y la radioterapia es un tratamiento local con excelentes resultados.

Palabras clave: linfomas de órbita, edema periorbitario, masas tumorales palpables, proptosis, diplopía, Hodgkin.

Orbital lymphomas

Abstract

Ocular adnexa are those structures and tissues surrounding the globe, such as the conjunctiva, the eyelids, the lacrimal gland, extraocular muscles and orbital fat.

Between 1% and 2% of lymphomas and near 8% of all extranodal lymphomas occur in the ocular adnexa. These, too, can secondarily involve lymphomas developing in other sites: 5% of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) will eventually affect the ocular adnexa. Most lymphomas occurring in these sites are low-grade b-cell lymphomas.

Orbital lymphomas account for between 10% and 20% of all orbital tumors and they are the most common malignant neoplasias of the orbit in adults.

The most common form of manifestation is by the presence of periorbital edema, a palpable tumor mass, proptosis and diplopia.

Biopsy is essential for accurate diagnosis.

Most lymphomas of the ocular adnexa are localized at the moment of diagnosis and radiotherapy is a local treatment showing excellent results.

Key words: orbital lymphomas, periorbital edema, palpable tumor masses, proptosis, diplopia, Hodgkin.

Linfomas orbitários

Resumo

Os anexos oculares são as estruturas e os tecidos rodeando o globo ocular, como a conjuntiva, as pálpebras, a glândula lacrimal, os músculos extra-oculares e a grassa orbitária.

Entre 1% e 2% dos linfomas e aproximadamente 8% de todos os linfomas extranodais se desenvolvem nos anexos oculares. Esses também podem se comprometer secundariamente de linfomas que se desenvolvem em outros sítios: 5% dos linfomas não-Hodgkin (LNH) terminam afetando os anexos oculares. A maioria dos linfomas que se desenvolvem nestes lugares são linfomas de células B de baixo grau.

Os linfomas orbitários se localizam entre 10% e 20% de todos os tumores orbitários e são as neoplasias malignas mais frequentes na órbita dos adultos.

A forma de apresentação mais frequente é edema periorbitário, massa tumoral palpável, proptose e diplopia.

A biópsia é essencial para realizar o diagnóstico de certeza.

A maioria dos linfomas de anexos oculares estão localizados ao momento do diagnóstico e a radioterapia é um tratamento local com excelentes resultados.

Palavras chave: linfomas de órbita, edema periorbitário, massas tumorais palpáveis, proptose, diplopia, Hodgkin.

Introducción

Los linfomas son neoplasias malignas derivadas de la proliferación clonal de células linfocíticas. Se los divide en dos grandes grupos: linfomas Hodgkin (LH) y linfomas no-Hodgkin (NLH) y se los clasifica como tumores hematopoyéticos y del tejido linfocítico según la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁻⁴. Los LH son extremadamente infrecuentes en los anexos oculares.

La mayoría de los linfomas de los anexos oculares son LNH de células B y los más frecuentes son los linfomas extranodales de zona marginal de tejido linfocítico asociados a mucosa (MALT) en un 35%-80% de los casos, seguidos por linfoma folicular (20%) y linfoma difuso de células B²⁻³.

Entre el 1% y el 2% de todos los NLH y entre el 8% y el 10% de todos NLH extranodales se desarrollan en la órbita. El linfoma primario de anexos oculares es todo aquel que no presente compromiso sistémico ni antecedente de linfoma al momento del diagnóstico. Diferentes publicaciones estiman que entre el 70% y el 90% de los linfomas de órbita son primarios²⁻⁸.

Entre un 10% y un 32% de los linfomas orbitarios se producen por diseminación o por recurrencia. La presentación primara en la órbita de linfoma Burkitt, linfoma de células T, linfoma *natural killer*/células T o LH es extremadamente rara³.

En cuanto a su patogénesis, los MALToma generalmente se desarrollan en mucosa donde habitualmente no hay linfocitos, pero que se presentan como una respuesta adquirida a una inflamación



Figura 1. Paciente 65 años con lesión que protruye en párpado superior OD. Proptosis y leve desviación superior del OD.



Figura 2. TC axial. Imagen levemente hiperdensa en órbita ántero-lateral, bien definida, de bordes levemente irregulares, homogénea, no invade globo ocular ni invade hueso.

crónica como la infección por *Helicobacter pylori* (estómago), *Campylobacter jejuni* (intestino delgado) o enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y tiroiditis de Hashimoto. La estimulación crónica se ha postulado como un evento temprano en la tumorigénesis, por lo cual la erradicación del antígeno muchas veces resulta en la regresión de la enfermedad.

Presentación clínica

Los linfomas de órbita afectan principalmente a pacientes entre los 50 y los 70 años^{1, 3, 5}. Son los tumores de órbita malignos más frecuentes en los adultos, y en los chicos son extremadamente raros^{2, 6}. Tienen una leve preponderancia en mujeres³.

La mayoría se presentan con una proptosis indolora de 5 a 7 meses de evolución, con pocos signos de inflamación^{3, 6}. Pueden ser uni o bilaterales: la afectación bilateral es en el 10%-25% de los pacientes³. Si bien se sabe y está ampliamente descrito que el linfoma es una enfermedad indolora y que normalmente no está asociada a signos inflamatorios, en varios estudios se ha documentado una incidencia del 5% al 28% de dolor y también se han observado casos con presentación inflamatoria⁶.

Como tienden a moldearse alrededor de las estructuras orbitarias, la afectación de la visión y

la diplopía son poco frecuentes, a pesar del gran tamaño que algunos linfomas tienen.

La ptosis mecánica puede presentarse en los linfomas que afectan la glándula lagrimal o los párpados. Cuando afectan el saco lagrimal, se pueden observar con epífora, edema en el ángulo cantal medial o dacriocistitis.

Cuando invaden músculos extraoculares pueden tener diplopía, dolor y edema, además de proptosis.

La bilateralidad al momento de la presentación es el único factor predictivo significativo en el desarrollo de linfoma sistémico.

Diagnóstico y estadificación

Después de la evaluación clínica es fundamental realizar imágenes para evaluar la lesión y su extensión y así planear la biopsia. La biopsia dará el diagnóstico de certeza y es necesaria para la tipificación del tumor.

La tomografía computada (TC) de órbita demuestra una lesión irregular o bien circunscrita e hiperdensa que moldea las estructuras que lo rodean sin erosionar hueso²⁻³.

Para el diagnóstico de certeza se debe realizar una biopsia con toma de una adecuada cantidad de tejido para análisis anatomopatológico e inmunohistoquímica. No se recomienda la biopsia por aspiración con aguja fina³.

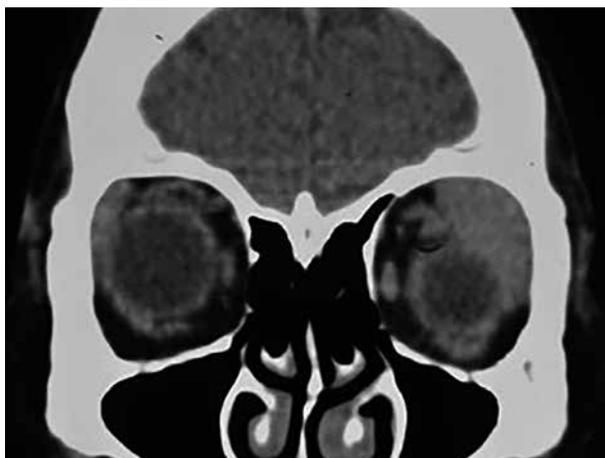


Figura 3. TC coronal. Imagen isodensa en órbita súpero-lateral, bien definida, homogénea, que desplaza el globo ocular hacia abajo sin invadirlo.

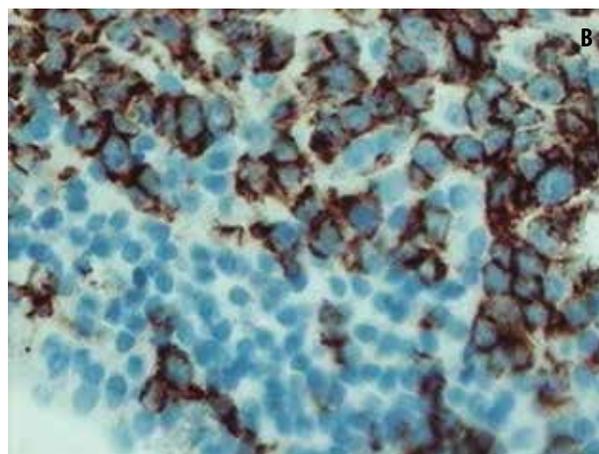
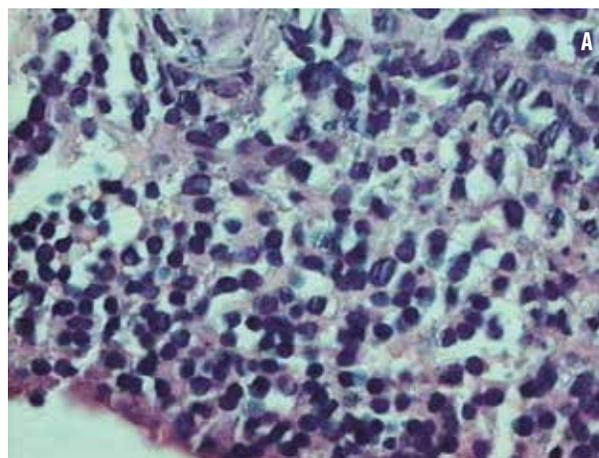


Figura 4.
a) Técnica de H y E. Masivo infiltrado de células linfoides atípicas.
b) Técnica de inmunohistoquímica para linfocitos B CD20+.

Después de la confirmación anatomopatológica es necesario derivar a un hematólogo-oncólogo para su estudio sistémico y la estadificación de la enfermedad. El estudio más utilizado es la tomografía computada. Si bien se ha reportado que la tomografía con emisión de positrones (PET) posee una alta sensibilidad, tiene baja especificidad para la detección sistémica de linfomas⁹. Se propuso la utilización combinada de TC/PET para la detección de linfoma sistémico y se detectó más del 75% de los casos, ya que es rápida y mejor que los estudios aislados, pero tiene alto costo¹⁰. En nuestro medio se realiza el escaneo sistémico con tomografía computada solamente.

Histología

Las neoplasias malignas de células B se estudian generalmente con hematoxilina y eosina y una parte o todo un panel apropiado de marcadores en inmunohistoquímica que incluye los siguientes anticuerpos (los más utilizados): CD45, CD20, CD3, CD5, CD23, BCL2, BCL6, BCL10, Ki 67, CD30, CD15, ciclina D1, kappa, lambda, CD138.

Linfomas MALT: histológicamente los linfomas MALT muestran infiltración por linfocitos pequeños con variable cantidad de plasmocitos,

foliculos hiperplásicos o colonizados y linfocitos de tipo monocitoides. Se puede observar lesión linfoepitelial. El fenotipo muestra positividad con CD20 en el foliculo y en linfocitos intraepiteliales, CD3 y BCL2 positivos en linfocitos del área interfolicular y en sectores de colonización folicular. Las células plasmáticas y linfocitos neoplásicos tienen además expresión variable con cadenas kappa o lambda e intensa con BCL10 respectivamente.

Linfoma folicular: es una de las variedades más frecuentes de observar. Histológicamente tienen foliculos grandes y/o confluentes constituidos por centrocitos y escasos centroblastos; reactividad frente al CD20, BCL2, BCL6 y CD10 en el foliculo y CD3 en el área interfolicular.

Linfoma difuso de células grandes B: infiltración difusa por células de núcleos irregulares vesiculosos con ocasional nucléolo y escaso citoplasma y numerosas figuras mitóticas. El fenotipo de esas células muestra positividad con CD20, BCL6, BCL2 y elevada fracción de crecimiento con Ki67.

Linfoma del manto: las células se caracterizan por una población monótona y difusa de pequeño tamaño, núcleos irregulares hipercromáticos y escaso citoplasma reactivos con CD20, CD5, BCL2 y ciclina D1. El diagnóstico del tipo de linfoma se basa en su estudio histopatológico.

Tratamiento

La radioterapia es el tratamiento de primera línea de los linfomas de bajo grado y los linfomas de manto localizados de la órbita. Se ha reportado un control excelente de la enfermedad con radioterapia, pero con efectos adversos a nivel oftalmológico como lo son la disminución de la agudeza visual u la opacificación del cristalino según la dosis usada³⁻⁷. Recientes avances incluyeron radioterapia 3D y de intensidad modulada. Ambas técnicas tienen como objetivo proteger las estructuras oculares. La dosis de 20 a 45 Gy controla entre el 80% al 100% de las lesiones¹¹⁻¹².

En la actualidad se utilizan dosis de 24 Gy, 12 dosis de 2 Gy diarios, obteniendo la remisión completa de la enfermedad en el 91% de los pacientes. En los últimos años se han publicado

estudios donde se utilizó radioterapia “en bajas dosis”, dosis de 4 Gy aplicados en dos días consecutivos de 2 Gy cada uno, obteniendo excelente control de la enfermedad con una tasa de remisión completa a los 2 años del 85%¹³⁻¹⁵.

La radioterapia en bajas dosis es efectiva y bien tolerada para el tratamiento de los linfomas de bajo grado localizados en la órbita.

La inmunoterapia con rituximab, que es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno de superficie CD20, es una buena opción^{3, 6-7, 16-18}. Este tratamiento se basa en el hecho de que los linfocitos B expresan antígenos CD20, presentes en más del 90% de los linfomas orbitarios. El rituximab, además de activar la apoptosis de las células CD20+, tiene efectos antiproliferativos y hace a las células B más susceptibles a la quimioterapia¹⁶⁻¹⁸.

A diferencia de los linfomas primarios de órbita, los secundarios son generalmente tumores de alto grado con un curso clínico más agresivo. Se debe realizar tratamiento sistémico solo o asociado con radioterapia localizada en órbita.

La quimioterapia convencional, que comprende el uso de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona, es eficaz pero presenta muchos efectos adversos y se utiliza para el tratamiento de la enfermedad sistémica⁶. Los nuevos esquemas que asocian rituximab han demostrado tener mayor supervivencia en linfoma difuso de células B grandes y sistémicos, sin aumentar más la toxicidad.

En la serie descrita por Sullivan y colaboradores, todos los pacientes tratados con rituximab sólo tuvieron una remisión parcial, mientras que en los tratados con rituximab combinado con la quimioterapia convencional se vio una remisión completa en el 40% de los enfermos¹⁸.

Referencias

1. Ferry JA *et al.* Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 170-84.
2. Jakobiec FJ. Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 941-50.

3. Li EY, Yuen HK, Cheuk W. Lymphoproliferative disease of the orbit. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015; 4: 106-11.
4. Verdijk RM. Lymphoproliferative tumors of the ocular adnexa. *Asia Pac J Ophthalmol* 2017; 6: 132-42.
5. Kiesewetter B *et al.* Clinical features, treatment and outcome of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the ocular adnexa: single center experience of 60 patients. *PLoS One* 2014; 9: e104004.
6. Sullivan TJ *et al.* Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: a clinical and pathologic study with statistical analysis of 69 patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2005; 21: 177-88.
7. Rootman DB, Mavrikakis I, Connors JM, Rootman J. Primary, unilateral ocular adnexal lymphoma: disease progression and long-term survival. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011; 27: 405-9.
8. Isaacson P, Wright D. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: a distinctive B cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-16.
9. Valenzuela AA, Allen C, Grimes D, Wong D, Sullivan TJ. Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmology* 2006; 113: 2331-7.
10. Lane KA, Bilyk JR. Preliminary study of positron emission tomography in the detection and management of orbital malignancy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 361-5.
11. Suh CO *et al.* Orbital marginal zone B-cell lymphoma of MALT: radiotherapy results and clinical behavior. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 228-33.
12. Ejima Y *et al.* Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 2006; 78: 6-9.
13. Hoskin PJ *et al.* 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 457-63.
14. Fasola CE *et al.* Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 930-35.
15. Pinnix CC *et al.* Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head Neck* 2017; 39: 1095-1100.
16. Savino G *et al.* Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: a pilot study. *Cancer Sci* 2011; 102: 1565-7.
17. Coiffier B *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
18. Sullivan TJ, Grimes D, Bunce I. Monoclonal antibody treatment of orbital lymphoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004; 20:103-6.