

Linfoma primario de órbita tipo MALT

N. Padrón¹
X. Acebes¹
F. Climent²
V. Romagosa²

¹Servicio de Oftalmología
Hospital Universitari
de Bellvitge
²Servicio de Anatomía
Patológica
Hospital Universitari
de Bellvitge
Barcelona

Resumen

Objetivo: Presentar un caso clínico-patológico de linfoma primario de órbita tipo MALT.

Resultados: Una mujer de 68 años consultó por tumefacción en el párpado inferior izquierdo de un año de evolución, donde se objetivó una masa indolora y limitación de la infraducción ipsilateral. La TAC de órbita detectó una lesión homogénea de localización subcutánea y acompañada de engrosamiento del músculo recto inferior izquierdo. La biopsia excisional fue compatible con linfoma tipo MALT; el estudio de extensión fue negativo. Con el diagnóstico de un linfoma primario de órbita tipo MALT, estadio IA-E, se indicó radioterapia local a dosis de 36 Gy. La toxicidad del tratamiento fue leve y tras 6 meses no se observó recidiva de la enfermedad.

Conclusiones: Los linfomas son los tumores malignos más frecuentes de la órbita, un diagnóstico precoz permite un tratamiento curativo en la mayoría de los casos. Es preciso el estudio histológico de estas lesiones para prescribir un tratamiento adecuado.

Resum

Objectiu: Es presenta una cas clínic-patològic d'un limfoma primari d'òrbita tipus MALT.

Resultats: Una dona de 68 anys va consultar per tumefacció a la parpella inferior esquerra d'un any d'evolució. Es va detectar una massa indolora a la parpella inferior esquerra i limitació de la infraducció. La TAC d'òrbita va evidenciar una lesió homogènia de localització subcutània i engruiximent del recte inferior esquerre. La biòpsia excisional va revelar que es tractava d'un limfoma tipus MALT i l'estudi d'extensió va resultar negatiu. Amb el diagnòstic d'un limfoma primari d'òrbita tipus MALT estadi IA-E, es va administrar tractament amb radioteràpia local a dosis de 36 Gy. La toxicitat del tractament va ser lleu i als 6 mesos de seguiment no s'havia observat recidiva.

Conclusions: Els limfomes són els tumors malignes més freqüents de l'òrbita, un diagnòstic precoç permetria un tractament curatiu a la majoria dels casos. És convenient realitzar un estudi histològic per indicar el tractament correcte.

Summary

Aim: To report a clinic-pathological case of primary orbital lymphoma MALT type.

Results: A 68 year-old woman had a one-year history of inferior left eyelid swelling. A painless mass was observed, there was also limited infraduction in the left eye. Orbit CT showed a subcutaneous homogeneous mass with inferior rectus muscle enlargement. Excision biopsy led to the diagnosis of MALT type lymphoma. Systemic evaluation was done to evaluate the extension which was negative. With the diagnosis of primary orbital lymphoma MALT type in stage IA-E, local radiotherapy was indicated at a dose of 36 Gy. There were minor side-effects and no evidence of recurrence was seen 6 months later.

Conclusions: Lymphomas are the most frequent malignant tumors of the orbit; an early diagnosis could ensure a successful treatment in many cases. It is necessary in all cases to make a histological evaluation of the biopsy specimen in order to treat them correctly.

Correspondencia:
Noel Padrón Pérez
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario
de Bellvitge
Feixa Llarga, s/n
08907 L'Hospitalet
de Llobregat. Barcelona
E-mail: noel.padron@
bellvitgehospital.cat

Introducción

Los linfomas de los anejos oculares se originan en estructuras como la conjuntiva, la glándula lagrimal, la órbita y los párpados. Estos tumores pueden ser solitarios o multicéntricos, unilaterales o bilaterales, y pueden invadir huesos, senos paranasales, nasofaringe y la cavidad craneal. La mayoría de estos procesos linfoproliferativos corresponden a linfomas de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (del inglés, *mucosa-associated lymphoid tissue*, siglas MALT). Según la clasificación de la organización mundial de la salud, son linfomas de células B extraganglionares de bajo grado. Generalmente tienen un comportamiento indolente y aparecen frecuentemente en personas de mediana y avanzada edad, con una afectación predominante del sexo femenino¹⁻⁴. Presentamos un caso clínico-patológico de una paciente con un linfoma primario tipo MALT de órbita izquierda.

Caso clínico

Una mujer de 68 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial esencial e hipercolesterolemia, consultó por una tumefacción indolora en párpado inferior izquierdo de 1 año de evolución y de lento crecimiento. Se palpaba una masa subcutánea en párpado inferior izquierdo de dimensiones 20x15 mm, de consistencia blanda al tacto, no dolorosa, sin adherencia a estructuras profundas ni cambios en la piel suprayacente. No se encontraron adenopatías regionales. La agudeza visual con corrección era de 0.6 en ambos ojos que mejoraba con agujero estenopeico a 0.8. Se observaba, además, una hipertropía en el ojo izquierdo en posición primaria de la mirada con restricción leve de la infraducción en el ojo referido y diplopía vertical en infraversión. En la exploración biomicroscópica de polo anterior y posterior no se apreciaron alteraciones de interés. Tras la exploración inicial, se decidió indicar una tomografía computarizada (TC) de órbita con cortes axiales y sagitales. En la TC de órbita (Figuras 1 y 2) se observaba una masa palpebral en ojo izquierdo de localización subcutánea, de bordes bien definidos, densidad homogénea, sin afectación aparente del globo ocular y engrosamiento del músculo recto inferior. En conjunto, los datos clínicos obtenidos en la exploración oftalmológica y en las pruebas de imagen orientaban hacia un proceso linfoproliferativo de localización orbitaria. Bajo este criterio, se procedió a realizar biopsia excisional de lesión a través de un abordaje subciliar en párpado inferior izquierdo.

El análisis histopatológico mostró que se trataba de un linfoma tipo MALT de órbita. La paciente fue remitida al servicio de Hematología para completar la evaluación. El estudio de extensión, que incluyó TAC de tórax, abdomen, pelvis y biopsia de médula ósea, concluyó que se trataba de un linfoma MALT primario de órbita estadio IA-E. Se indicó radioterapia local de 36 Gy, a 2 Gy/s, sobre la zona tumoral. El único efecto adverso documentado de la radioterapia fue una leve quemosis conjuntival. Seis meses tras el tratamiento con radioterapia no se evidenció recurrencia local de la enfermedad.

Histopatología

Las características histopatológicas del linfoma de la zona marginal (LZM) son muy similares en todas las localizaciones. Presentan una tríada característica compuesta por: folículos linfoides reactivos, infiltración difusa de linfocitos pequeños centrocitoides y

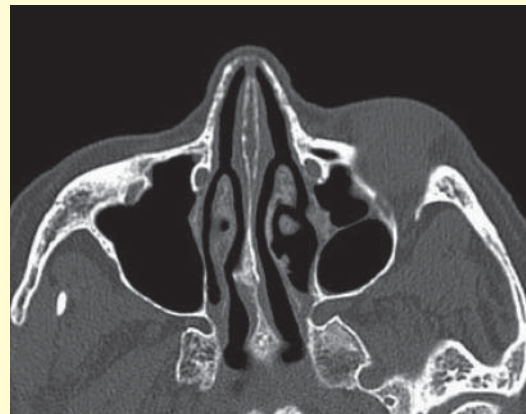


Figura 1.
TAC de Órbita (corte axial). Se observa lesión bien definida, aspecto homogéneo en zona correspondiente a párpado inferior izquierdo

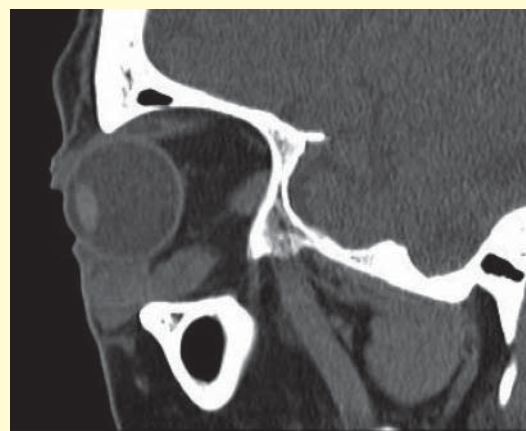


Figura 2.
TAC de Órbita (corte sagital). En esta proyección se observa una lesión de localización subcutánea que rebasa el septo orbitario, sin infiltración aparente ocular y engrosamiento del músculo recto inferior

lesiones linfoepiteliales. Los folículos linfoides reactivos presentan expansión de la zona marginal, compuesta predominantemente por linfocitos pequeños de aspecto centrocitoide y células linfoides pequeñas

Figura 3.
Tinción con
Hematoxilina-Eosina
a 400x. Se observa
infiltrado linfoide polimorfo
constituido por células
de aspecto centrocitoide
mezcladas con células
más grandes de aspecto
blastoide

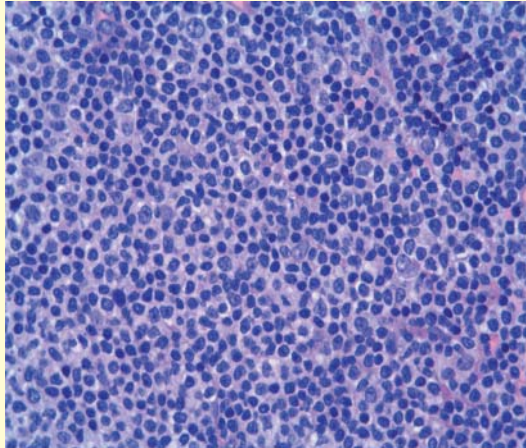


Figura 4.
Estudio
inmunohistoquímico
a 200x.
Cadena ligera lambda

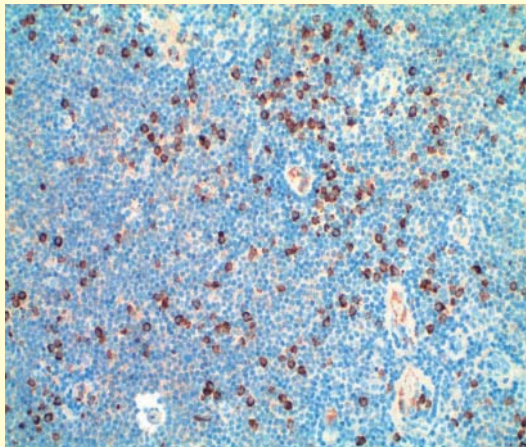
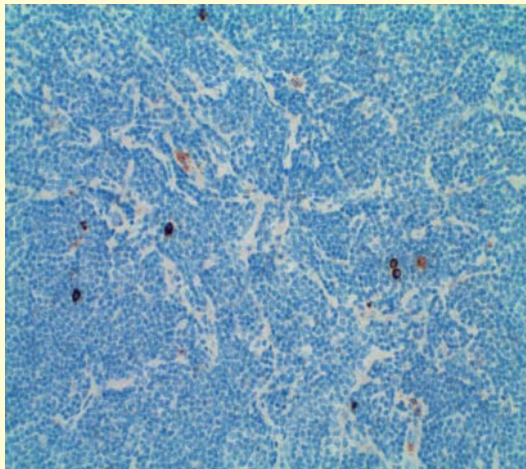


Figura 5.
Estudio
inmunohistoquímico
a 200x.
Cadena ligera kappa



con citoplasma claro abundante que son las células neoplásicas proliferantes. Por inmunomarcación, las células neoplásicas del LZM (células centrocitoides) expresan antígenos B (CD20, CD79a), IgM (en algunos casos IgA o IgG), restricción a cadenas ligeras kappa o lambda, y son positivas al Bcl-2 (sin presentar reordenamiento del gen bcl-2). También pueden presentar positividad a CD21 y CD35, marcadores útiles para demostrar la malla de células dendríticas foliculares presente en los LZM tipo MALT. Por otra parte, las células neoplásicas son negativas al CD5, CD10, CD23, ciclina D1 e IgD.

Concretamente en nuestro caso, el estudio histopatológico de la pieza biopsiada evidenció que el tejido submucoso y muscular del párpado inferior izquierdo estaba totalmente infiltrado por un proceso linfoproliferativo con un patrón vagamente nodular. En la Figura 3 se muestra una tinción con hematoxilina y eosina en cuyo centro podían observarse restos de centros germinales rodeados por una población linfoide pequeña de hábito centrocitoide con abundante citoplasma. Acompañaban a estas últimas células, linfocitos más grandes de aspecto blastoide y células plasmáticas. El estudio inmuno-histoquímico mostró positividad de los linfocitos a CD20, CD79a, bcl-2 y presencia de cadenas ligeras lambda (Figura 4). Los antígenos CD3, CD5, CD10 y las cadenas ligeras kappa resultaron negativos (Figura 5). El índice proliferativo resultó ser bajo.

Discusión

La mayoría de los linfomas de los anejos oculares son neoplasias extranodales primarias. Sin embargo, entre un 10% y un 32% son neoplasias secundarias en pacientes con linfoma diseminado. Más del 95% tienen origen en las células B y en un 80% son de bajo grado. El subtipo más común de los linfomas primarios, entre un 35% y un 80%, corresponde al linfoma de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas. Le siguen en orden descendente, el linfoma folicular (20%) y el linfoma difuso de células B grandes (8%). Otros subtipos como el linfoma del manto, el linfoma linfocítico y el linfoma linfoplasmocítico son menos comunes^{2,3,5-11}.

En cuanto a la localización, la órbita (40%) es la zona anatómica donde se originan con más frecuencia los linfomas de los anejos oculares. La conjuntiva (35-40%), la glándula lagrimal (10-15%) y el párpado (10%) le siguen por ese orden. La bilateralidad se observa entre un 10% y un 15%, 80% de estos de manera simultánea y un 20% secuenciales^{2,5-11}.

Las series publicadas muestran que la mayoría de los linfomas orbitarios debutan con clínica oftalmológica. De ellos, un 19% debuta con una masa palpebral u orbitaria. Por otra parte, lo más frecuente es que en la exploración se observe una masa conjuntival de color rosado o hiperemia conjuntival en el 32% de los pacientes. El exoftalmos (27%), la disminución de agudeza visual junto a la ptosis (6%) y por último la diplopía (2%), constituyen otros signos de importancia a tener en cuenta⁵⁻¹². Si evaluáramos la mediana del intervalo entre el inicio de los síntomas y la fecha del diagnóstico, varios estudios concluyen que este periodo se halla entre 1 mes y 10 años^{2,4,7,12}.

El diagnóstico diferencial de la patología tumoral orbitaria es un ejercicio ciertamente complejo. La variedad de tejidos que contiene la órbita puede dar lugar a lesiones primarias vasculares, linfoides, óseas, cartilaginosas, fibrohistiocíticas y de los nervios periféricos. Por otra parte, no debemos olvidar que la órbita puede ser sitio de metástasis de tumores primarios conocidos o desconocidos.

El abordaje inicial de un paciente con sospecha de linfoma de los anejos oculares requiere una exploración oftalmológica exhaustiva con obtención, de ser posible, de una muestra de tejido para el diagnóstico histopatológico. Una vez diagnosticado, se debe completar el estudio de extensión del paciente con exploración física, analítica de rutina, electroforesis de proteínas, LDH sérica, beta-2 microglobulina, TAC de tórax, abdomen y pelvis. Es recomendable la realización de biopsia de médula ósea. La TAC y la RMN con contraste constituyen las principales herramientas diagnósticas en la evaluación inicial de estos pacientes. Ambas, permiten obtener datos relacionados con la localización, tamaño, grado de infiltración; sin embargo, pueden resultar confusos para distinguir entre procesos benignos o malignos. El aspecto típico corresponde a una lesión homogénea, unifocal, bien circunscrita, de isodensa a levemente hiperdensa, que muestra realce con contraste, que moldea tejidos adyacentes y desplaza más que infiltrar estructuras orbitarias. Estudios recientes proponen la tomografía por emisión de positrones como herramienta adicional para la evaluación de estos tumores a pesar de su baja sensibilidad en la detección de lesiones orbitarias, alrededor de un 27%¹³.

Existen varias modalidades de tratamiento en el manejo de los linfomas primarios de los anejos oculares tipo MALT. Entre ellas se encuentran, la resección quirúrgica, la radioterapia, la quimioterapia (sola o en combinación), la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, y recientemente, tratamiento antimicrobiano contra la *Chlamydia psittaci*. A pesar de ello, no se disponen de ensayos clínicos prospec-

tivos que evalúen o definan el tratamiento óptimo a realizar en estos pacientes. La terapia adecuada requiere consenso multidisciplinario, teniendo en cuenta la extensión de la enfermedad, el impacto de la misma y del tratamiento en la función visual, y por último los factores pronósticos relacionados con la enfermedad y el paciente. En relación a la radioterapia, se considera el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con linfoma primario localizado de los anejos oculares. Las técnicas varían de acuerdo a la localización. Sin embargo, la dosis a recibir y el fraccionamiento de la misma es motivo de controversia, aunque al menos una dosis de 25 Gy es necesaria para un control óptimo de la enfermedad¹⁴. Rosado, *et al.*⁸ en un estudio alcanzaron la remisión completa en el 100% de los pacientes con linfoma primario ocular tipo MALT después de la radioterapia local empleando una dosis entre 30 y 36 Gy. La mediana de seguimiento fue de 52 meses (rango, 3-153 meses) con una supervivencia global y libre de progresión estimada a 5 años del 96% y 79% respectivamente.

La toxicidad inmediata resultante de la radioterapia consiste en una reacción inflamatoria de leve a moderada en piel y/o conjuntiva. Las complicaciones a largo plazo se pueden producir hasta en el 50% de los pacientes e incluyen formación de cataratas (30-50%), xeroftalmía (20-40%). Dosis superiores a 36 Gy pueden ocasionar retinopatía isquémica, atrofia óptica, ulceración corneal, glaucoma neovascular asociado a una pérdida significativa de visión¹⁵.

Es importante que el oftalmólogo conozca este tipo de patología orbitaria, pues con una detección precoz es una enfermedad potencialmente curable. No hay que olvidar la realización de una exhaustiva historia clínica, considerando que no es infrecuente la presencia de extensión extraorbitaria en el momento en el que aparece clínica oftalmológica.

Bibliografía

1. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *The Oncologist*. 2006; 11:1100-17.
2. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*. 2009;114: 501-10.
3. Oh SY, Kim WS, Kim JS, Lee S, Lee DH, Won JH, *et al.* Multiple mucosa-associated lymphoid tissue organs involving marginal zone B cell lymphoma: organ-specific relationships and the prognostic factors. Consortium for improving survival of lymphoma study. *Int J Hematol*. 2010;92:510-7.

4. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, *et al.* The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer.* 2007;120(Suppl 12):1-39.
5. Coupland SE, Hellmich M, Auw-Haedrich C, Lee WR, Anagnostopoulos I, Stein H. Plasmacellular differentiation in extranodal marginal zone B cell lymphomas of the ocular adnexa: an analysis of the neoplastic plasma cell phenotype and its prognostic significance in 136 cases. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:352-9.
6. McKelvie PA, McNab A, Francis IC, Fox R, O'Day J. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:387-93.
7. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31:170-84.
8. Rosado MF, Byrne GE Jr, Ding F. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci. *Blood.* 2006;107:467-72.
9. Uno T, Isobe K, Shikama N, *et al.* Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer.* 2003;98:865-71.
10. Ben Simon GJ, Cheung N, McKelvie P, Fox R, McNab AA. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology.* 2006;113:1209-13.
11. Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, *et al.* Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases. *Virchows Arch.* 2006; 448:506-16.
12. Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S. Primary ocular adnexal MALT lymphoma: a long-term follow-up study of 114 patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:337-44.
13. 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.
14. Smitt MC, Donaldson SS. Radiation therapy for benign disease of the orbit. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9:179-89.
15. Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol.* 2001;59:139-44.