

LINFOMAS DE LA ORBITA Y ANEXOS OCULARES.

CORRELACION CLINICO PATOLOGICA DE 25 CASOS

ERICA A. ROJAS BILBAO¹, MARTINA NESPRIAS¹, CARLA PULERO¹,
LILIANA GIMENEZ¹, MARTA ZERGA², ANA MARIA CHIRIFE¹

¹Departamento de Patología, ²Departamento de Hematología,
Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires

Resumen Se evaluaron las características clínicas, histológicas y la evolución de una cohorte de pacientes con linfomas de la órbita y anexos oculares. Entre 1995 y 2008 se estudiaron 25 casos de linfomas de la órbita y anexos oculares en un centro oncológico de referencia. En cada caso se analizó el inmunofenotipo usando un panel de anticuerpos monoclonales (CD45, CD20, CD3, CD5, CD23, BCL2, BCL6, BCL10, Ki67, CD30, CD15, BCL1, Kappa, Lambda, CD138). Las lesiones fueron evaluadas utilizando el sistema de clasificación de linfomas (OMS, 2008). Se analizaron 23 linfomas primarios y dos secundarios. Los subtipos histológicos fueron: 16 linfomas B de la zona marginal asociados a las mucosas (MALT), cuatro linfomas difusos de células grandes B, dos linfomas foliculares y un paciente con linfoma Hodgkin. De los 25 casos estudiados, 22 presentaron estadios localizados. El linfoma MALT fue el subtipo más frecuente. En este estudio se observó enfermedad localizada en la mayoría de los casos y con baja progresión a distancia.

Palabras clave: linfomas, órbita, anexos oculares, correlación clínico-patológica

Abstract *Orbital and ocular adnexal lymphomas. Clinico-pathological correlation in 25 cases.* Clinical, histological features and outcome of a cohort of patients with orbital and adnexal lymphoproliferative tumors were evaluated. Twenty-five cases in an oncologic referral center from 1995 to 2008, were included in the study. Each case had detailed immunophenotypic analysis using a panel of monoclonal antibodies (CD45, CD20, CD3, CD5, CD23, BCL2, BCL6, BCL10, Ki67, CD30, CD15, BCL1, Kappa, Lambda, CD138). Lesions were classified by using WHO (2008) lymphomas classification. Twenty-three patients were found to have primary and two secondary lymphomas. Histological subtypes were: 16 patients with marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, four diffuse large B cell lymphomas, two mantle cell lymphomas, two follicular lymphomas, and one Hodgkin lymphoma. Among the 25 patients studied, 22 had localized stage. Extranodal marginal zone lymphoma was the most frequent type of primary orbital and adnexal lymphoma. In this study localized disease was observed in most cases, and distant spread of the lymphomas was infrequent.

Key words: lymphoma, orbital, ocular adnexal, clinico-pathological correlation

Los anexos oculares, las estructuras y tejidos que rodean al ojo que incluyen la conjuntiva, los párpados, glándula lagrimal y los tejidos blandos de la órbita, pueden ser asiento de linfomas primarios con una frecuencia del 1-2 % y secundarios en un 5%¹.

La mayoría se presenta en adultos con leve predominio en el sexo femenino, manifestándose con signos y síntomas de proptosis, a veces dolorosa, diplopía, conjuntivitis y ptosis palpebral. Los sitios más frecuentes de estos linfomas son: conjuntiva (63%), tejidos infraorbitarios (58%), aparato lagrimal (28%) y músculos extra-oculares

(13%)². Generalmente tienen un curso y evolución clínica indolente con bajo riesgo de progresión a médula ósea.

Histológicamente corresponden a linfomas B no Hodgkin de células pequeñas, siendo el linfoma B de la zona marginal (MALT) el más frecuente. Otros linfomas surgidos en esta localización son: linfomas difusos de células grandes B, linfomas de células del manto, linfomas foliculares, linfomas linfocíticos de células pequeñas, linfoma de Burkitt, linfomas T-NK³⁻⁵, por lo cual es fundamental la utilización de técnicas de inmunohistoquímica (IHQ)⁶.

Está demostrado que en una alta proporción de los linfomas de la órbita y anexos oculares de tipo MALT, en determinadas regiones geográficas, participa la infección por *Chlamydia psittaci*⁷; en forma análoga a lo que ocurre con el linfoma MALT gástrico y el *Helicobacter pylori*, la *Borrelia burgdorferi* con el MALT cutáneo y el *Campylobacter jejuni* que se asocian a la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. En Europa,

Recibido: 7-XII-2009

Acceptado: 4-V-2010

Dirección postal: Dra. Erica A. Rojas Bilbao, Departamento de Patología, Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Av. San Martín 5481,1417 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4963-9300 e-mail: ericarbilbao_2008@yahoo.com.ar

en el 87% de la población afectada se ha encontrado la asociación de *Chlamydia psittaci* y MALT ocular en forma similar a lo que ocurre en Asia. Muchos de estos pacientes han experimentado remisiones completas con tratamiento antibiótico. Sin embargo, esta asociación no ha sido claramente observada en América.

Los linfomas MALT tienen diferentes características genéticas según el sitio en el que se encuentren. En los anexos oculares las traslocaciones más frecuentemente descritas son las t(3;14)(p14.1;q32) que involucran a los genes FOXP1 y IgH y la t(14;18)(q32;q21) en la que participan los genes IgH y MALT-1⁸.

Los objetivos del presente trabajo fueron determinar las características clínicas, histológicas y evolución de un grupo de pacientes dentro de nuestra institución con procesos linfoproliferativos de la región ocular y anexos, definir tipos histológicos de cada uno de ellos según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y establecer una correlación clínico patológica.

Materiales y métodos

En forma retrospectiva se revisaron 25 biopsias de pacientes con linfomas de la órbita y anexos oculares diagnosticados entre agosto de 1995 y junio del 2008 de un total de 1361 linfomas (1.8%), de los cuales 16 pacientes se presentaron como primera consulta y nueve fueron derivados para confirmar diagnóstico, realizar estadificación y tratamiento. Las biopsias fueron estudiadas con técnicas de rutina que

incluyeron hematoxilina eosina (HE) e IHQ con los siguientes anticuerpos: CD45, CD20, CD3, CD5, CD23, BCL2, BCL6, BCL10, Ki 67, CD30, CD15, Ciclina D1, Kappa, Lambda, CD138. Las características clínicas y evolución se obtuvieron de las historias clínicas de dichos pacientes.

Se consideró enfermedad primaria la de aquellos pacientes que al diagnóstico y luego de estadificación (examen clínico, imágenes, laboratorio y biopsia de médula ósea) no evidenciaron enfermedad en otra localización. Se determinó como enfermedad secundaria la de aquellos que al diagnóstico presentaban enfermedad en otra localización no ocular.

Resultados

Linfomas MALT (16 pacientes): Histológicamente los linfomas MALT (Fig. 1A) mostraron infiltración del corion de la conjuntiva por linfocitos pequeños con variable cantidad de plasmocitos (Fig. 1C) y cuerpos de Russell. Se identificaron escasos folículos hiperplásicos o colonizados (Fig. 1B) y linfocitos de tipo monocitoides. En aislados casos se observó lesión linfoepitelial. El fenotipo mostró positividad con CD20 en el folículo 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 mostraron además expresión variable con cadenas kappa o lambda e intensa con BCL10 respectivamente.

Linfoma difuso de células grandes B (cuatro pacientes): En estos casos se evidenció infiltración difusa por células de núcleos irregulares vesiculosos con ocasional nucléolo

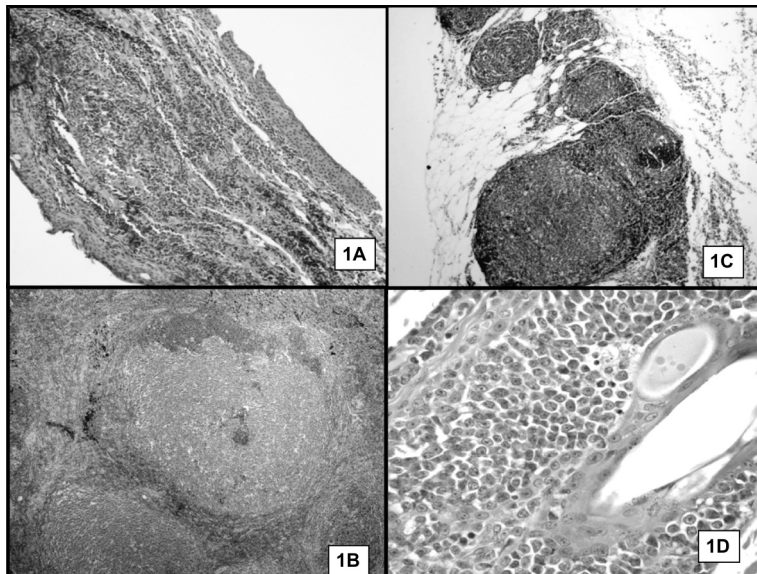


Fig.- 1A. (HE 40X): MALT de conjuntiva con infiltración del corion por linfocitos pequeños. 1B. (HE 400X) MALT: Colonización folicular por linfocitos de tipo monocitoide. 1C. (HE 40X) Linfoma folicular: Se observan folículos y confluentes constituidos por centrocitos y escasos centroblastos. 1D. (HE 100X) Linfoma difuso de células grandes B: Proliferación difusa de células grandes con núcleos irregulares y escaso citoplasma

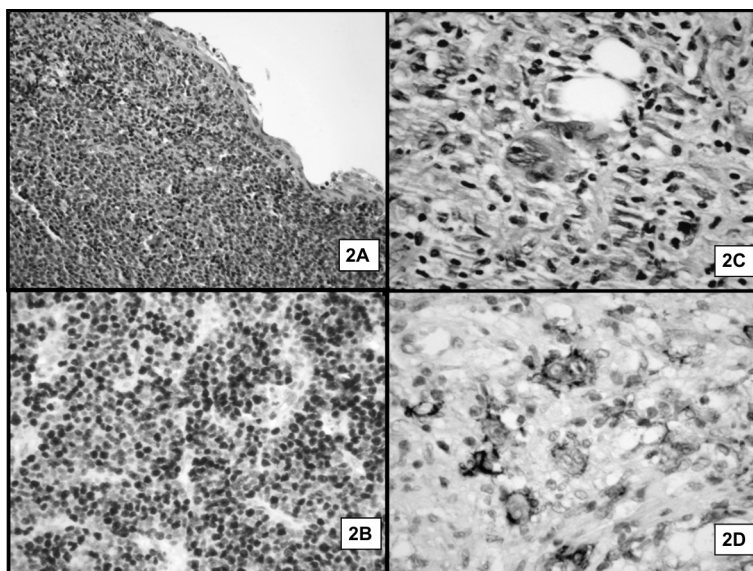


Fig.– 2A. (HE 100X) Linfoma del manto: Infiltración linfocítica difusa de pequeño tamaño con núcleos irregulares hiper cromáticos y escaso citoplasma. 2B. (ciclina D1 400X) Linfoma del manto: Expresión difusa en el núcleo de las células tumorales. 2C. (HE 400X) Linfoma Hodgkin: Presencia de células grandes bi y multinucleadas con nucléolo evidente. 2D. (CD30 400X) Linfoma Hodgkin: Marcación intensa en la membrana de las células de Reed Sternberg.

y escaso citoplasma y numerosas figuras mitóticas (Fig. 1D). El fenotipo de dichas células mostró positividad con CD20, BCL6, BCL2 y elevada fracción de crecimiento con Ki67.

Linfoma folicular (dos pacientes): Histológicamente mostraron la presencia de folículos grandes y confluentes constituidos por centrocitos y escasos centroblastos (Fig. 1C). La IHQ mostró reactividad frente al CD20, BCL2, BCL6 y CD10 en el folículo y CD3 en el área interfolicular.

Linfoma del manto (dos pacientes): las células se caracterizaron por una población monótona y difusa de pequeño tamaño, núcleos irregulares hiper cromáticos y escaso citoplasma (Fig. 2A) reactivos con CD20, CD5, BCL2 y Ciclina D1 (Fig. 2B).

Linfoma de Hodgkin (un paciente): En este caso se evidenciaron células grandes dispersas bi y multinucleadas con nucléolo evidente y amplio citoplasma, dispersas sobre un fondo celular polimorfo rico en eosinófilos y plasmocitos correspondientes al subtipo celularidad mixta (Fig. 2C). La inmunomarcación mostró reactividad con CD30, CD15 en las células neoplásicas. El CD45, CD20, CD3 y EMA fueron negativos (Fig. 2D).

La edad de los pacientes estuvo entre los 38 y 83 años, con una media de 60.5 años. La distribución por sexo hombre:mujer fue 14:11.

La presentación clínica exclusiva más frecuente fue tumoración (9) y exoftalmos (8). Otras manifestaciones fueron: conjuntivitis (4), dolor (1) y signos o síntomas asociados como diplopía, ptosis palpebral, edema y alteración de la motilidad.

El porcentaje de estos linfomas en nuestra institución es de 1.8% de los casos estudiados en un período de 14 años.

El tipo de linfoma más observado según orden de frecuencia fue: linfoma MALT (16 casos); linfoma difuso de células grandes B (cuatro casos); linfoma folicular (dos casos), linfoma del manto (dos casos), linfoma Hodgkin (un caso).

De localización primaria exclusiva en órbita y anexos fueron 23 pacientes, dos tuvieron compromiso secundario proveniente de linfoma del manto y linfoma difuso de células grandes B ganglionar.

Las localizaciones encontradas fueron: tejidos blandos periorbitarios (siete), conjuntiva (cinco), cara anterior de órbita (tres), párpado (tres), retroorbitaria (dos), conjuntiva y párpado (dos), glándula lagrimal (uno), órbita y tejidos blandos (uno), desconocida (uno).

La afectación fue unilateral en todos los casos, excepto uno en que fue bilateral y correspondió a un linfoma del manto secundario con infiltración de conjuntiva. El ojo derecho fue el más frecuentemente afectado (14 casos).

En la evolución clínica (Tabla 1), la mayoría de los pacientes (12 casos) evidenciaron enfermedad localizada sin progresión ni diseminación ganglionar, alcanzando remisiones completas. La media de seguimiento clínico fue de 29.28 meses. La evolución mostró que cuatro pacientes presentaron recaídas: local en un caso con linfoma MALT; ganglionares (cervicales, supraclaviculares) y cavum en linfoma del manto; supraclavicular y axilar en un paciente con linfoma difuso de células grandes B. Un paciente con MALT recayó en médula ósea. Un caso con diagnóstico de linfoma Hodgkin recayó en el dorso a los cuatro años del diagnóstico y falleció. Cuatro pacientes se encuentran actualmente en tratamiento. Cuatro pacientes no regresaron a la consulta.

Se examinó la médula ósea en 21 pacientes, observándose compromiso en dos casos correspondientes a un linfoma MALT y linfoma del manto.

Ninguno de los pacientes estudiados mostró evidencia clínica o de laboratorio de enfermedades auto-inmunes.

El tratamiento consistió en quimioterapia a aquellos pacientes con enfermedad diseminada o compromiso de médula ósea, y radioterapia localizada a los pacientes en estadio I.

Discusión

En la experiencia del Instituto de Oncología Angel H. Roffo, los linfomas de la órbita y anexos son infrecuentes (1.8% del total de linfomas); sin embargo, debido a que es un centro oncológico de referencia, presenta una incidencia similar a la observada en la literatura internacional.

En nuestro trabajo pudimos observar que en los linfomas de la órbita y los anexos oculares, la presencia de síntomas inespecíficos como exoftalmos, tumoración, conjuntivitis, pueden ser manifestación de un linfoma primario o sistémico.

Se observó mayor frecuencia de linfomas primarios (92%) y un predominio en el sexo masculino a diferencia de lo que plantea la literatura internacional. La distribución por sexo, hombre: mujer fue 14:11.

El tipo histológico más observado fue el linfoma MALT primario ubicado en órbita (64%). El diagnóstico diferencial histológico se planteó con las hiperplasias linfoides locales y, debido a que las muestras son pequeñas en la mayoría de los casos, las técnicas de IHQ son fundamentales para el diagnóstico correcto.

La mayoría de los pacientes con MALT se presentaron con estadio I, excepto un caso en el que se observó progresión a la médula ósea a los seis meses del diagnóstico inicial. Esta observación puede no coincidir con cursos clínicos más agresivos, y puede manifestarse en un bajo porcentaje sin afectar la supervivencia global⁹.

Los linfomas foliculares y el linfoma difuso de células grandes B de origen primario mostraron una evolución clínica similar al MALT.

El único linfoma difuso de células grandes B con estadio II correspondió a un linfoma secundario. Es destacable que en todos los linfomas difusos de células grandes B fue evidente un alto índice con Ki67 (mayor al 70%) que fue el más elevado de los 25 linfomas de la órbita y anexos evaluados, tanto en las formas primarias como en el paciente que tuvo compromiso secundario. Según algunos autores el Ki67 es un indicador, entre otros, que predice recaídas, diseminación sistémica y mortalidad relacionada a la enfermedad¹⁰. En los pacientes que evaluamos no pudimos confirmar esta observación durante su seguimiento.

El linfoma del manto ocurre raramente en la región ocular como presentación primaria. La mayoría se presentan secundariamente con estadios avanzados III o IV y fenotípicamente pueden no expresar CD5¹¹. En nuestros pacientes con linfoma del manto, uno presentó un tumor secundario y el otro correspondió a una consulta de material incluido en parafina, por lo que no fue posible el seguimiento clínico ni la estadificación.

La mayoría de los pacientes estudiados en nuestra serie mostraron un curso clínico indolente, localizado (estadio I) y sin progresión a distancia. El compromiso nodal sólo se observó en los casos de linfomas secundarios (linfoma del manto y linfoma difuso de células grandes B), los cuales se presentaron con estadios más avanzados coincidiendo con su conducta más agresiva.

Ningún paciente manifestó enfermedad diseminada (estadio IV) en la presentación inicial.

Destacamos la ocurrencia excepcional de un linfoma Hodgkin como presentación primaria en esta localización^{12, 13}. Sólo un caso en la literatura similar al nuestro ha sido documentado con una evolución semejante. En este caso, el diagnóstico de linfoma de células grandes anaplásico fue excluido tanto en la biopsia original como en la recaída a nivel de los tejidos blandos y no se observó una modificación en el subtipo histológico entre ambas biopsias al compararlas.

Los linfomas de la órbita y anexos oculares son un grupo heterogéneo de linfomas con pronósticos y supervivencias diferentes. Las formas primarias de nuestra población reflejaron excelentes supervivencias y respuestas al tratamiento, independientemente del subtipo histológico. Los secundarios se comportaron como sus contrapartidas ganglionares, con estadios avanzados, respuestas parciales y recaídas. El linfoma Hodgkin podría tener en esta localización una agresividad mayor a la observada en otros territorios. En conclusión, la correcta clasificación histológica, estadificación y seguimiento de estos pacientes son los pilares fundamentales para su adecuado tratamiento.

TABLA 1.— Linfomas de la órbita y anexos oculares. Características clínicas y tratamiento

Edad	Diagnostico	Localizacion	Presentacion	Tratamiento	Estadio	Evolucion
62	MALT	Conjuntiva OD	Conjuntivitis	RT	E I	Control
60	MALT	Glándula lagrimal OI	Exoftalmos, edema palpebral	RT	E I	Control
61	MALT	Conjuntiva OD	Tumoración	RT + anti CD 20	E I	Control
42	MALT	Conjuntiva OD	Conjuntivitis Edema párpado	QT (COP 4c) RT	EI B	RC
60	MALT	Párpado OI.	Conjuntivitis Ptosis palpebral	RT	E I	RC
67	MALT	Retroorbitaria OD.	Exoftalmos	RT	E I	Control
70	MALT	Partes blandas OI	Diplopía Exoftalmos	CHOP x 4ciclos RT	E I	RP recaída local.
38	MALT	Orbita OI.	Exoftalmos Glaucoma	Quirúrgico + RT	E I	Control
62	MALT	Retroorbitario OI	Exoftalmos Diplopía	RT	E I	Control
69	MALT	Partes blandas OD	Tumoración Ptosis	RT	E IV	Recaída en médula ósea
41	MALT	Conjuntiva y párpado OD.	Tumoración	RT	E I	RC
	MALT	Orbita OD	Tumoración	RT	E I	Tratamiento
72	MALT	Párpado inferior OD	Tumoración	RT	E I	Tratamiento
62	MALT	Conjuntiva párpado OI	Conjuntivitis Ptosis palpebral	RT	E I	Tratamiento
62	MALT	Orbita OD	Tumoración	Sin tratamiento	E I	No regresa.
65	MALT	Conjuntiva OD	Tumoración	Sin tratamiento	E I	No regresa
72	LF	Partes blandas OD	Diplopía Proptosis	QT CHOP x 6 ciclos.RT	E I	RC
70	LF	Partes blandas OD	Dolor y proptosis	CHOP(6 ciclos)	E I	Control
83	LH	Párpado OD	Tumoración	ABVD x 3 RT	E I	Recaída en dorso. Fallece
48	LM		Consulta	de	Taco	No vuelve
59	LM 2ª	Ganglio cervical Conjuntiva bilat	Exoftalmos bilateral	QT (CHOP x 8 ciclos). RT	E IV B	Respuesta parcial
88	LDCG-B	Partes blandas OI	Exoftalmos motilidad alt.	Exenteración orbitaria. RT	E I	Tratamiento
57	LDCG-B	Orbita y tejidos blandos de OD.	Exoftalmos Edema párpado	CHOP 6ciclos + QT intratecal	E I	RC
74	LDCG-B	Partes blandas OI	Ptosis edema párpado	QT (RCHOP x 8 ciclos) RT.	E I	RC
69	LDCG-B 2ª	Partes blandas Angulo int. OI	Tumoración Visión de bulto	RCHOP 6 ciclos RT MINE	E II	RC

MALT: Linfoma de la zona marginal B asociado a las mucosas, LM: Linfoma del manto, LF: Linfoma Folicular, LDCG-B: Linfoma difuso de células grandes B, OI: Ojo izquierdo. OD: ojo derecho, RT: radioterapia, QT: quimioterapia: E: Estadio, RP: Remisión parcial. RC: Remisión completa

Conflictos de interés; Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a esta publicación.

Bibliografía

1. Ferry J, Fung C, Zukerberg L, et al. Lymphoma of the ocular adnexa. A study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 170-84.
2. Jacobiec F. Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 941-50.
3. Lagoo A, Haggerty C, Kim Y, et al. Morphologic features of 115 lymphomas of the orbit and ocular adnexa categorized according to the WHO classification. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1405-16.
4. Isaacson P, Chott A, Nakamura S, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Mature B cell neoplasms. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press, 2008, p 214-217.
5. Feller A., Diebold J. Lymphoma of the Eye, Lachrymal Glands, and Orbit. In: Extranodal lymphoma. Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas. Berlin: Springer, 3rd ed, 2004, p 227-31.
6. Norton A. Monoclonal antibodies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases of the orbit and orbital adnexae. *Eye* 2006; 20: 1186-8.
7. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 586-94.
8. Du M-Q. MALT lymphoma: Recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematopathol* 2007; 47: 31-40.
9. Cahill M, Barnes C, Moriarty P. Ocular adnexal lymphoma-comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 742-7.
10. Coupland S, Hellmich M, Auw-Haedrich C, et al. Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal lymphoma: an assessment of 230 cases. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 130-145.
11. Looi A, Gascoyne R, Chhanabhai M, et al. Mantle cell lymphoma in the ocular adnexal region. *Ophthalmology* 2005; 112: 114-9.
12. Jakobiec FA. Orbital Hodgkin's disease: clinicopathologic conference. *N Engl J Med* 1989; 320: 447-57.
13. Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of literature. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 470-90.

1. *Corta es la vida, el camino largo, la ocasión fugaz, falaces las experiencias, el juicio difícil. No basta, además, que el médico se muestre tal en tiempo oportuno, sino que es menester que el enfermo y cuantos lo rodean coadyuven a su obra.*

Hipócrates

Aforismos y Sentencias. Primer Aforismo.

En: <http://dominiopublico.nom.es/libros/Hipocrates/Hip%C3%B3crates%20-%20Aforismos%20Y%20Sentencias.pdf>,
consultado el 10-6-2010