

CASO CLÍNICO

LINFOMA EXTRANODAL DE ZONA MARGINAL EN ÓRBITA: REVISIÓN DE CASO.

Buján Murillo, Sebastián¹; Ramírez Murillo, Kelly¹ y Buján Boza, Willem^{2,3}.

¹Investigador Independiente, San José, Costa Rica.

²Departamento de Anatomía, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

³Servicio de Hematología, Hospital Cima San José, San José, Costa Rica.

Resumen: Los linfomas son tumores linfoides malignos, que se dividen en tipo Hodgkin y tipo no Hodgkin. Dentro del segundo grupo, se encuentra un subtipo denominado linfoma extranodal de zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosa. Este subtipo se presenta principalmente en mujeres mayores de 50 años y está asociado a ciertas anomalías cromosómicas, enfermedades autoinmunes, estado de inmunosupresión y estimulación antigénica crónica.

Su diagnóstico se basa en estudios de imágenes e histopatología y su tratamiento tiene como opciones la combinación de inmunoterapia, radioterapia o antibioticoterapia. Es de vital importancia realizar un diagnóstico temprano para dar un tratamiento precoz y de esta manera evitar complicaciones.

De todos los linfomas extranodales de zona marginal, un 5-10% se ubican en los anexos oculares, de los cuales 50 a 60% corresponden a linfomas de órbita. En raras ocasiones se presentan de manera bilateral.

En este trabajo se describirá el cuadro clínico, el trabajo diagnóstico y manejo terapéutico de una paciente de 54 años que desarrolló un Linfoma Extranodal de Zona Marginal en su órbita derecha; así como una breve revisión del tema.

Palabras clave: linfoma, órbita, linfoma de células B, linfoma de células B de la zona marginal, linfoma no Hodgkin. Fuente: DeCs, BIREME.

Recibido: 17 Enero 2019. Aceptado: 8 Marzo 2019. Publicado: 25 Abril 2019.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. © All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

EXTRANODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA OF THE ORBIT: A CASE REVIEW

Abstract: Lymphomas are malignant lymphoid tumors, which are divided into Hodgkin and non-Hodgkin types. Within the second group, there is a subtype called extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. This subtype occurs mainly in women older than 50 years of age and is associated with certain chromosomal abnormalities, autoimmune diseases, immunosuppression status and chronic antigenic stimulation.

Its diagnosis is based on imaging and histopathology studies and its treatment usually consists of immunochemotherapy, radiotherapy or antibiotic treatment. It is of vital importance to make an early diagnosis to give an early treatment and in this way avoid complications.

Of all the extranodal marginal zone lymphomas, 5-10% are located in the ocular annexes, of which 50 to 60% correspond to orbital lymphomas. On rare occasions they present bilaterally.

In this paper we will describe the clinical presentation, diagnostic work and therapeutic management of a 54-year-old patient who developed an Extranodal Marginal Zone Lymphoma in her right orbit; as well as a brief review of the subject.

Key words: lymphoma, orbit, B cell lymphoma, marginal zone B cell lymphoma, non Hodgkin lymphoma.

Source: DeCs, BIREME.

CASO CLÍNICO

Describimos aquí el caso de una femenina de 54 años con antecedentes personales patológicos de Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemia y con antecedentes heredofamiliares de Síndrome de Sjögren y Meningioma, ambos en el padre. Consulta inicialmente por un cuadro de dolor ocular derecho y una coloración semejante a una equimosis periocular, sin historia previa de trauma facial. No había pérdida de la agudeza visual y los movimientos extraoculares se encontraban conservados. Una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de febrero del 2016 reporta una lesión de 2.1 cm x 1,5 cm x 2.1 cm en la región del musculo recto superior derecho (ver figura No. 1).

El análisis del tejido de la lesión (que no fue reseca en su totalidad) indicó ser un infiltrado inflamatorio crónico no granulomatoso perivascular. Posterior a esto recibe un ciclo corto de esteroides con franca mejoría de sus síntomas. Se le realizan diversos estudios donde se descartan padecimientos como Síndrome de Sjögren, Lupus



Figura No. 1. Corte transversal del TAC realizado febrero del 2016. Se observa lesión periocular derecha (flecha).

Eritematoso Sistémico y otras enfermedades autoinmunes. En Noviembre del 2017 la paciente regresa con la misma sintomatología, en esta ocasión una resonancia magnética nuclear (RMN)

indica que existe regreso de la lesión con dimensiones semejantes a Febrero del 2016; el análisis histopatológico en conjunto con un análisis inmunohistoquímico indican que se trata de un infiltrado linfoide de patrón reactivo sin que existan datos de una neoplasia linfoidea. De nuevo la paciente recibe esteroides como tratamiento, con una mejoría significativa en pocas semanas hasta la misma desaparición de los síntomas.

Sin embargo, en Noviembre del 2018 presenta caída del párpado derecho con inflamación del mismo, sin alteraciones en la agudeza visual, sin diplopía, ni presencia de dolor, pero ante el mayor grado de inflamación en el párpado, la apertura ocular derecha se encuentra francamente comprometida (ver figura No. 2). La paciente no presentaba pérdida de peso, fiebre o sudoración excesiva. El examen físico fue normal en cuanto a evidenciar adenomegalias o hepatoesplenomegalia. Una campimetría efectuada resultó normal.



Figura No. 2. Ptosis palpebral derecha. Presencia de masa en región supraocular.

Se realizaron estudios con Tomografías Axiales Computarizadas de órbitas y de senos paranasales, donde se determinó una recaída de la lesión en la zona del músculo recto superior derecho (ver figura No. 3). Una nueva muestra de la lesión tomada en Enero del 2019 describe un infiltrado denso, compuesto por linfocitos pequeños, monomórficos, dispuestos en sábanas con escasos centros germinales residuales. El análisis inmunohistoquímico de los linfocitos que infiltran indica que son CD3 (-); CD20 (+); CD5 (-), CD 10 (-); CD 23 (-); Ciclina D1 (-); Bcl 2 (+); Bcl 6 (-); Ki 67 (+) en 10% de las células analizadas. Esto hace que

corresponda a un infiltrado linfoplasmacítico B inespecífico compatible con un linfoma de la zona marginal extranodal de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT).

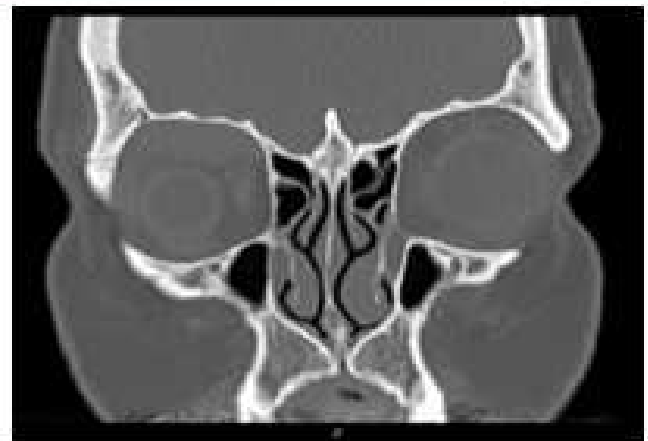
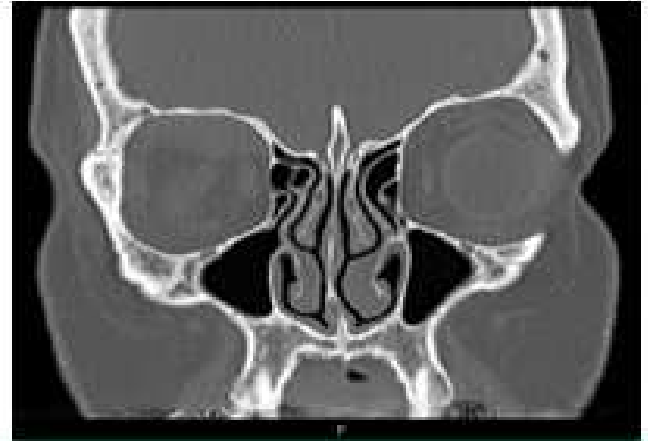


Figura No. 3. Tomografía axial computarizada de senos paranasales y órbita. Se observa lesión en región de músculo recto superior derecho (flechas).

Una tomografía por emisión de positrones (PET Scan) demuestra un área hipermetabólica en órbita superolateral derecha con un SUVmáx: 17.71, lo que es altamente positivo (ver figura No. 4). El resto del estudio no presenta evidencia de enfermedad metabólica.

Tanto el hemograma como los estudios de bioquímica son normales incluidos proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación y una Deshidrogenasa láctica. Dado lo anterior el

diagnóstico es de un Linfoma no Hodgkin tipo MALT de órbita Ann Arbor estadio IE, el cual indica que hay afectación de un único sitio u órgano extraganglionar [1].

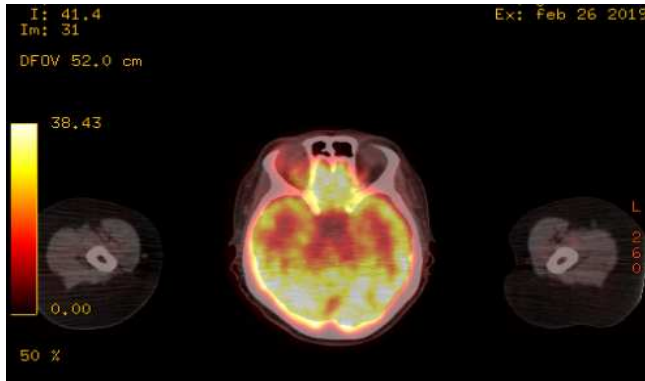


Figura No. 4. PET-Scan que muestra área hipermetabólica en órbita derecha.

La paciente inició tratamiento con Doxicilina 500mg cada 12 horas vía oral y actualmente está a 2 meses de evolución, en espera de evaluaciones con ultrasonido de órbitas.

REVISIÓN

Hemos presentado el caso de una paciente femenina de 54 años de edad con un linfoma no Hodgkin tipo MALT de órbita con estadio IE Ann Arbor, lo cual nos permite realizar una breve revisión sobre este infrecuente tipo de patologías linfoides.

Los linfomas son tumores linfoides malignos, generados por la proliferación clonal de linfocitos B o linfocitos T o menos frecuentemente, células NK (Natural Killers). Según la Organización Mundial de la Salud en su clasificación por origen celular, vamos a encontrar a el subtipo que la paciente presenta dentro de los linfomas B maduros. Este es un grupo muy heterogéneo donde tenemos 40 diferentes tipos de linfoma [1].

Los linfomas orbitarios son sumamente infrecuentes, ocupando menos del 1% de todos los casos de linfoma. De estos, el 95% corresponde a Linfoma no Hodgkin, de los cuales el 80% son

Linfomas extranodales de células B de zona marginal (EMZL), tal y como el que se diagnosticó en el caso clínico. En el resto se incluye el Linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) y otros subtipos menos frecuentes [2,3].

LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS B DE ZONA MARGINAL (EMZL)

EPIDEMIOLOGÍA

Predomina en pacientes mayores de 50 años, en el sexo femenino, con una incidencia de 1,4 - /1.000.000 casos por año y con una media de 65 años de edad [4,5].

PATOGENIA

Se ha observado que el EMZL tiene asociación con ciertas condiciones: 1. Anormalidades genéticas: las trisomías 3,7,12 y 18, ciertas translocaciones cromosomales como t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21) y t(3;14)(p14.1;q32) las cuales se relacionan específicamente con el EMZL de anexos oculares[6]. Estas translocaciones ocasionan sobreactivación del factor nuclear kappa-B (NF- κB). Cuando este factor se activa de manera anormal, se asocia con el EMZL y otras malignidades linfoides. También se asocia con la mutación del gen A20. Este gen es un inhibidor del NF- κB y se ha visto que se encuentra inactivo en el EMZL [4]; 2. Desórdenes autoinmunes: El Síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Tiroiditis de Hashimoto, Púrpura Trombocitopénica Idiopática y Anemia Hemolítica Autoinmune están asociados a un mayor riesgo [7,8]; 3. Inmunosupresión: El linfoma es el cáncer más común en pacientes con VIH, sobre todo cuando presentan carga viral aumentada, bajo nivel de linfocitos CD4 + y alta prevalencia de virus oncogénicos como el Virus Epstein-Barr (EBV) [6,9]; 4. Estimulación antigénica crónica: Se ha descrito la implicación de ciertos microorganismos infecciosos en el desarrollo del EMZL. Por ejemplo, el *Helicobacter pylori* se ha asociado al EMZL gástrico; la *Borrelia burgdorferi* al EMZL cutáneo y la *Chlamydia psittaci* es la bacteria que está relacionada con el EMZL de anexos oculares. Otros virus como Hepatitis C,

Herpes simplex 8, HTLV-1 y EBV también se asocian con el desarrollo del linfoma. Sin embargo, no se ha podido esclarecer su participación directa en el desarrollo de la enfermedad [7,10].

SÍNTOMAS Y FORMA DE PRESENTACIÓN

El síntoma más común es la proptosis (27%). También puede existir movilidad ocular limitada, edema, dolor, ptosis palpebral (6%), cambios en la agudeza visual, diplopía (2%) y desplazamiento ocular. Los signos más frecuentes son la coloración "rojo-salmón" de la conjuntiva / quemosis (25%) y la presencia de masa palpable (19%). Con mucha menor frecuencia hay presencia de síntomas B como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso [3]. Más del 90% de los casos se presentan de manera unilateral, usualmente se ubican en el espacio extraconal e invaden la glándula lacrimal [4]. Además, la mayoría se presentan como linfomas primarios de órbita, es decir, pacientes sin evidencia de linfoma en otros sitios o sin historia de linfoma previo [11].

Con respecto a la diseminación, el EMZL tiene un porcentaje relativamente alto de invasión a la conjuntiva y en ocasiones puede tener infiltración intracraneal. En muy raras ocasiones invade el globo ocular o el nervio óptico y más raramente se extiende a ganglios linfáticos regionales [4].

DIAGNÓSTICO

Inicialmente se debe realizar una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética para determinar las características de la masa y su localización anatómica. Posteriormente, es crucial realizar una biopsia del tejido, usualmente excisional [1]. Finalmente se debe realizar de manera ideal una tomografía por emisión de positrones (PET Scan) de todo el cuerpo para determinar el estadiaje del tumor [12,3].

ESTADIAJE

Se utiliza el estadiaje de Ann Arbor, el cual toma en cuenta el sitio del tumor (nodal o extranodal), los nódulos linfáticos que abarque (a uno o ambos lados del diafragma), y su diseminación metastásica para luego clasificarlo en uno de los 4

estadios existentes. Sin embargo, esta clasificación no toma en cuenta la localización anatómica del linfoma, lo cual puede llevar a subestimar el potencial maligno del linfoma de órbita [13,14,15]. La mayoría de linfomas tipo EZML son clasificados como IE según Ann Arbor [4].

TRATAMIENTO

La escogencia del tratamiento debe tomar en cuenta aspectos como el subtipo de linfoma, la extensión, diseminación metastásica, factores pronósticos y el impacto del mismo en la función visual del paciente [3,4].

El tratamiento conservador no es recomendado debido al muy alto riesgo de progresión de la enfermedad. La antibioticoterapia se consideró una alternativa debido a la posible relación causal del EMZL de órbita con *Chlamydia psittaci*; sin embargo, se observó en estudios que pacientes tratados únicamente con antibióticos persistían con su patología por lo que eventualmente debían someterse a tratamiento con radio- o quimioterapia. Debido a esto, ya no se considera un abordaje adecuado [4].

El manejo quirúrgico está reservado para masas de fácil abordaje y posterior a la disminución de su volumen tras radioterapia [3].

La radioterapia es el tratamiento de elección. Se utiliza tanto para erradicar el tumor como para reducir su tamaño. La mayoría de los EMZL son de bajo grado (estadio IE) y son usualmente tratados con radioterapia únicamente, con altas tasas de efectividad.

La radiación total que se le da al paciente en promedio se encuentra entre los 20-40Gy dividida en dosis menores de 2Gy por cada sesión, con un control local del 90-100%. Incluso recientemente se han realizado investigaciones donde se brindan dosis-ultra-bajas, tan pequeñas como 4-8Gy en total logrando mínimos efectos secundarios y buena respuesta local [16,17,18].

La quimioterapia se utiliza sobre todo en combinación con otras modalidades de tratamiento. Se utilizan diferentes regímenes, más comúnmente el CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, idroxi-aunorubicina/Adriamycina), Prednisona y Vincristina. Generalmente se reserva este tipo de tratamiento para los pacientes con diseminación sistémica o con linfomas de alto grado [19].

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales como es el Anti CD20 conocido como Rituximab, es otra modalidad de terapia utilizada. Cuando lo asociamos al esquema de quimioterapia convencional CHOP, es el estándar de oro en caso de requerir un tratamiento sistémico. El Rituximab es el anticuerpo anti CD-20 quimérico más comúnmente utilizado en los linfomas de órbita [4,20]. Incluso, en un estudio reciente, se evaluó la tolerancia y actividad del Rituximab inyectado intralesionalmente en el linfoma de órbita, donde se observó que de 7 pacientes, 5 mostraron remisión completa y 2 mostraron enfermedad estable [3,21]. El antígeno CD-20 está involucrado en la proliferación, activación, diferenciación y transducción de señales de las células B. Desde que este medicamento se introdujo, ha aumentado la tasa de supervivencia de los pacientes con linfoma significativamente. Además, presenta buena tolerancia y no se asocia con efectos adversos adicionales a los vistos con la terapia CHOP [4,22].

Finalmente, el trasplante de células madre es otro tratamiento relativamente nuevo que se utiliza en casos de linfoma. Sin embargo, no existe hasta la fecha literatura suficiente para su uso en el linfoma de órbita específicamente [4].

CONCLUSIONES

El linfoma de órbita es una patología muy poco frecuente, sin embargo, debe considerarse ante un paciente con proptosis o síntomas oculares y una masa orbitaria, sobre todo cuando se presentan de manera unilateral. Se deben realizar estudios de imagen y biopsia para diagnóstico y estadiaje de esta patología. Los estudios de laboratorio general

no son útiles en el diagnóstico. El subtipo más frecuente de linfoma orbitario es el EMZL, el cual tiene un recambio celular bajo. Sin embargo, es de mucha importancia su diagnóstico precoz por cuanto se puede evitar complicaciones por invasión y daño en la visión. El tratamiento debe administrarse con la mayor brevedad y usualmente consiste en radioterapia. El pronóstico suele ser favorable.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiamiento para esta publicación.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Lyon, France. 4th ed 2017.
2. Aldave A, Jaiswal S, Davidson S. Marginal zone mucosa associated lymphoid tissue diffuse large B cell lymphoma. *N Am J Med Sci.* 2014;6(8):422.
3. Eckardt A, Lemound J, Rana M, Gellrich N. Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome. *World J Surg Oncol.* 2013;11(1):73-79.
4. Olsen T, Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2018;64(1):45-66.
5. Khalil M, Morton L, Devesa S, Check D, Curtis R, Weisenburger D et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. *Br J Haematol.* 2014;165(1):67-77.
6. Sjö L. Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(thesis1):1-20.
7. Kiesewetter B, Lukas J, Kuchar A, Mayerhoefer M, Streubel B, Lagler H 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(7):e104004.
8. Teixeira Mendes L, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):65-76.



9. Riedel D, Rositch A, Redfield R, Blattner W. HIV-associated lymphoma sub-type distribution, immunophenotypes and survival in an urban clinic population. *Leuk Lymphoma*. 2015;57(2):306-312.
10. Verdijk R. Lymphoproliferative Tumors of the Ocular Adnexa. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2017;6(2):132-142.
11. Coupland S. Molecular pathology of lymphoma. *Eye*. 2013;27(2):180-189.
12. Bouali S, Said I, Yedeas M, Abderrahmen K, Maatar N, Boubaker A et al. Primary sporadic Burkitt lymphoma of the orbit, clinical characteristics, management, and outcomes: a case study. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(3):437-440.
13. Graue G, Finger P, Maher E, Rocca D, Rocca R, Lelli G et al. Ocular Adnexal Lymphoma Staging and Treatment: American Joint Committee on Cancer versus Ann Arbor. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(3):344-355.
14. Lee S, Paik J, Cho W, Choi B, Lee S, Jung S et al. Feasibility of the TNM-based staging system of ocular adnexal extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Am J Hematol*. 2011;86(3):262-266.
15. Coupland SE, White VA, Rootman J, et al. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1262-7.
16. Pinnix C, Dabaja B, Milgrom S, Smith G, Abou Z, Nastoupil L et al. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head Neck*. 2017;39(6):1095-1100.
17. Zahiti-Rashiti K, Ruiz Y, Graeff E, Meyer P. Niedrig dosierte Radiotherapie bei primärem orbitalem Marginalzonenlymphom. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(08):1019-1021.
18. Fasola C, Jones J, Huang D, Le Q, Hoppe R, Donaldson S. Low-Dose Radiation Therapy (2 Gy × 2) in the Treatment of Orbital Lymphoma. *Int J Radiat Oncol*. 2013;86(5):930-935.
19. Stacy R, Jakobiec F, Herwig M, Schoenfield L, Singh A, Grossniklaus H. Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Orbit: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Prognostic Features of 20 Cases. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):87-98.e1.
20. Tuncer S, Tanyıldız B, Basaran M, Buyukbabani N, Dogan O. Systemic Rituximab Immunotherapy in the Management of Primary Ocular Adnexal Lymphoma: Single Institution Experience. *Curr Eye Res*. 2014;40(8):780-785.
21. Savino G, Battendieri R, Balia L, Colucci D, Larocca L, Laurenti L et al. Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: A pilot study. *Can Sci*. 2011;102(8):1565-1567.
22. Keating G. Rituximab. *Drugs*. 2010;70(11):1445-1476.

CORRESPONDENCIA

Ramírez Murillo, Kelly
email: kellyramirez@gmail.com

