

## **Tumor de la órbita como forma poco común de presentación de un linfoma no hodgkiniano extranodal de la zona marginal**

### **Orbit tumor as an uncommon way of presentation of a no-Hodgkin extranodal lymphoma of marginal zone**

**Dr. Rafael Gómez Baute<sup>1</sup>; Dra. Yaney González Yglesias<sup>1</sup>; Dr. Liermis M. Dita Salabert<sup>1</sup>; Dr. Julio D. Fernández Águila<sup>1</sup>; Dr. Edgardo Espinosa Martínez<sup>11</sup>; Dr. Alberto Arencibia Núñez<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario General "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

<sup>11</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) representan la mitad de los tumores de la órbita, sin embargo, su incidencia en nuestro medio es poco frecuente. Se presenta una paciente de 52 años de edad, femenina, blanca, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial, sin otros datos relevantes al interrogatorio, que acude a consulta por epifora y discreta ptosis palpebral del ojo derecho acompañada de tumoración dura y fija en zona infero medial de la órbita derecha. Las principales pruebas de laboratorio no mostraron nada relevante. En la resonancia magnética se comprobó tumoración de 2 × 1 cm, de contornos irregulares en relación con la pared posteroinferior de la órbita derecha. Se realizó biopsia de la lesión que se concluyó como un LNH con inmunofenotipo compatible con proceso linfoproliferativo de linfocitos B kappa. En la biopsia de médula ósea se informó infiltración nodular por proceso linfoproliferativo de bajo grado. Se concluyó el caso como un LNH primario de la órbita tipo zona marginal con expresión leucémica de células B monocitoides en estadio IVA. Se realizaron 8 ciclos de CHOP y se obtuvo respuesta parcial. Posteriormente se pasó a un esquema de segunda línea consistente en rituximab-fludarabina-ciclofosfamida-dexametasona, que se mantiene.

*Palabras clave:* linfoma no hodgkiniano, tumor de órbita.

## ABSTRACT

The no-Hodgkin lymphomas (NHL) accounted for the half of orbit tumor; however, its incidence in our environment is very uncommon. This is the case of a white female patient aged 52 with personal pathological backgrounds of high blood pressure without other relevant data in questioning, referred to consultation due to epiphora and a discrete palpebral ptosis of right eye accompanied by hard and fixed tumor in inferior medial of right orbita. Main laboratory tests were normal. In magnetic resonance (MR) it was demonstrated the presence of a 2 x 1 cm tumor with irregular borders in relation to posteroinferior wall of right orbit. A lesion biopsy was carried out with diagnosed as a primary NHL con immunophenotype compatible with a lymphoproliferative process. We conclude that this case is a primary orbit NHL of principal zone with leukemic expression of monocytic B cells in IVA state. We performed 8 cycles of CHOP with a partial response. Subsequently, we passed to a second-line maintained scheme consistent in Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide-Dexamethasone.

*Key words:* No-Hodgkin lymphoma, orbit tumor.

---

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas no hodgkinianos (LNH) constituyen la mitad de los tumores malignos que se originan en la órbita y sus anexos oculares.<sup>1</sup> Los linfomas de tipo asociado con el tejido de la mucosa (MALT), son la categoría histológica más común asociada con esta región anatómica. La incidencia de los linfomas de anexos oculares y los MALT de órbita se están incrementando según evidencias recientes; a la par de esto, se están descifrando nuevos mecanismos patogénicos para explicar su génesis, en particular su asociación con la infección por *Clamidia psittaci*.<sup>2-4</sup>

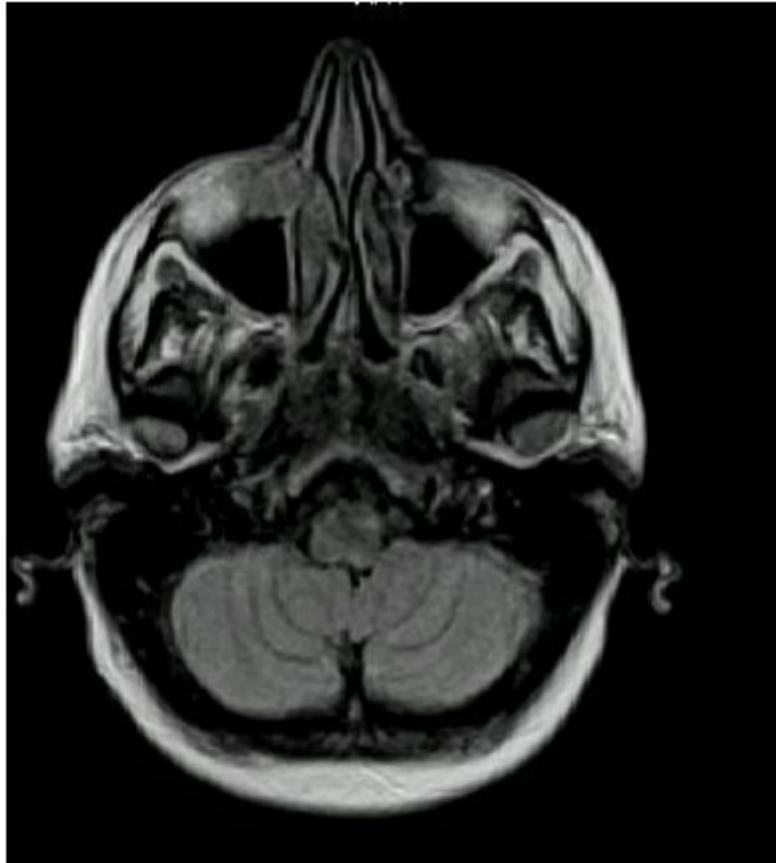
Por lo regular, su curso es indolente y no existe un acuerdo generalizado de cómo tratarlos de forma homogénea. A pesar de todo esto, la aparición de este linfoma es poco frecuente en nuestro medio, sobre todo su expresión primaria en la órbita. Se presenta un caso que ingresa por epífora, ptosis palpebral y tumoración orbitaria y se concluye como un LNH.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, piel blanca, de 52 años de edad, con antecedentes de padecer de hipertensión arterial estadio I que es controlada con el uso de diuréticos tiazídicos y sin ningún otro antecedente de interés. Asistió inicialmente a consulta de oftalmología por clínica de epífora y ptosis palpebral del ojo derecho. En el examen físico se destacó tumoración de aproximadamente 2 cm, de consistencia dura y fija no dolorosa, en zona ínfero medial de la órbita del mismo lado. El resto del examen físico oftalmológico resultó ser normal.

---

Se realizó tomografía axial computadorizada (TAC) que informó la presencia de una lesión hiperdensa en región orbitaria derecha hacia la parte posteroinferior de la pared, que guarda relación con proceso tumoral a este nivel. Este hallazgo es corroborado por resonancia magnética nuclear (RMN) de la órbita, donde se informa lesión hipointensa en T2 e hiperintensa en T1 de aproximadamente 2 × 1 cm, de contornos irregulares, que guarda relación con tumor de órbita ([Fig. 1](#)).



**Fig. 1.** RMN de órbita. Lesión hipointensa en T2 e hiperintensa en T1, de aproximadamente 2 × 1 cm, de contornos irregulares que guarda relación con T de órbita derecha.

Desde el punto de vista de laboratorio, el análisis sanguíneo mostró los siguientes resultados: hemograma y coagulograma normales, fórmula leucocitaria normal, eritrosedimentación 25 mm/h, fibrinógeno 3,51 g/L. La química sanguínea resultó ser normal y el valor de LDH 384,3 UI. En los estudios de autoinmunidad se comprobó la negatividad del factor reumatoideo, la proteína C reactiva y los anticuerpos antinucleares. Los inmunocomplejos circulantes y la cuantificación de inmunoglobulinas fueron normales. La serología VDRL, las pruebas de hepatitis B, C y VIH resultaron también negativas.

Se realizaron otros estudios imagenológicos para la estadificación, como el ultrasonido abdominal y TAC toracoabdominopélvica, que también fueron negativos. El estudio endoscópico del tracto digestivo alto con biopsia mostró una pangastritis crónica y la biopsia arrojó un infiltrado inflamatorio mononuclear.

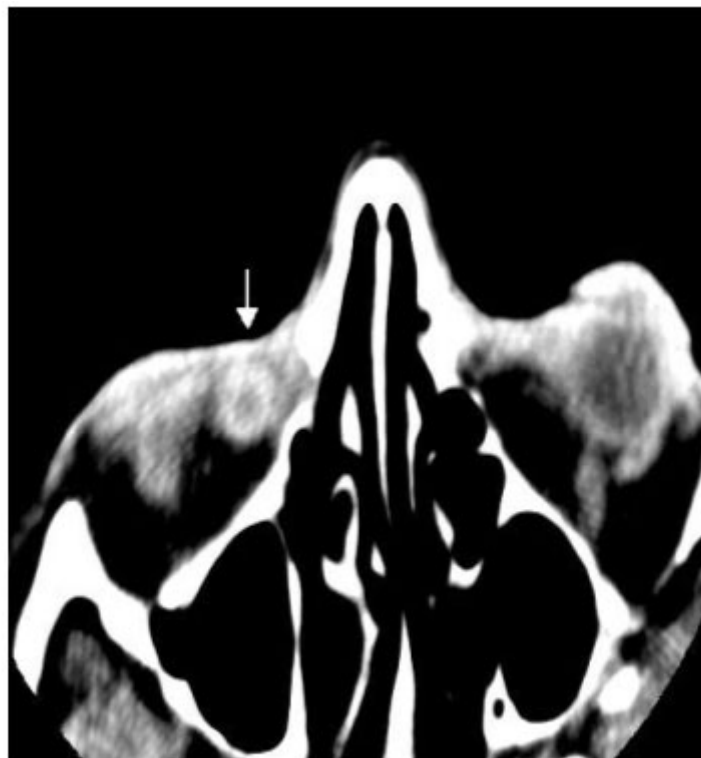
Se le realizó biopsia de la lesión orbitaria que informó que el aspecto histopatológico se correspondía con el espectro de hiperplasia linfoide-linfoma no

hodgkiniano. El aspirado medular se concluye como una infiltración por proceso linfoproliferativo crónico con expresión leucémica y la biopsia de medula ósea corrobora este hallazgo e informa una infiltración intersticio nodular por proceso linfoproliferativo de bajo grado tipo zona marginal de células B monocitoides.

El inmunofenotipo en medula ósea reveló el siguiente marcaje: CD 3 +, CD 5 +, CD 19+, CD20+, CD 22+, CD 38+, CD 25+, CD 11c+, Kappa + lambda -, y se concluye como una inmunoproliferación B monoclonal tipo K.

El estudio citogenético resultó ser normal y el reordenamiento del gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas fue positivo.

Se concluyó el caso como linfoma primario de la órbita tipo zona marginal extranodal de células B monocitoides con expresión leucémica en estadio IV A. Se planificaron 8 ciclos de CHOP + radioterapia con campo de aceleración lineal en el área de lesión. Se realizó el esquema previsto de quimioterapia, y en la reevaluación se comprobó remisión parcial por reducción del 50 % de la lesión, sin evidencias de infiltración medular ([Fig. 2](#)). Se decidió iniciar esquema de segunda línea a cumplir ciclos con rituximab-fludarabina-ciclofosfamida-dexametasona (R-FDC). Se adicionó la terapia intralesional con Interferón alfa 2 br, durante 8 semanas, y se completó ciclo de doxiciclina durante 30 días. Hasta el momento de este informe se han cumplido 4 ciclos de tratamiento y se completó la radioterapia con 25 cGy con acelerador lineal al término del tercer ciclo.



**Fig. 2.** TAC evolutiva de órbita. Lesión hiperdensa, de bordes bien definidos, de 7,5 mm en porción baja medial de la órbita derecha en íntimo contacto con hueso malar.

---

## DISCUSIÓN

Los linfomas no hodgkinianos de la órbita representan la mitad de las tumoraciones malignas en esta localización anatómica. Entre el 5 y el 15 % de todos los linfomas extranodales se originan en la órbita y sus anexos, tales como conjuntiva, glándula lagrimal, grasa orbital, párpados y saco lagrimal. Los linfomas B de la zona marginal tipo MALT son los que con mayor frecuencia aparecen en esta región; varían entre el 50 y el 78 % en los países de Europa Occidental y llegan a presentarse hasta en el 80-90 % en Japón y Corea. La incidencia de este tipo de linfomas se ha visto incrementada en los últimos años con una tasa de crecimiento aproximadamente del 6 % por año. Este hecho ha sido independiente de los sistemas cambiantes de clasificación, pues dicho aumento no se ha observado en linfomas extranodales de otras localizaciones. Los elementos causales de estos tipos de linfomas no están totalmente esclarecidos, si bien se ha podido comprobar en algunos estudios una asociación importante con la infección por *Clamidia psittaci*, lo que no se ha podido corroborar en otras series.<sup>4,5</sup>

La órbita posee regiones de tejido linfoide asociado y drenaje linfático; la mayoría de estos tipos de linfoma derivan del MALT, y al parecer son el producto de proceso inflamatorio infeccioso crónico o autonmunitario. Los MALT orbitarios poseen un patrón histopatológico e inmunofenotípico bien característicos; las células linfomatosas pueden tener un aspecto similar a los centrocitos o ser de aspecto monocitoides, similar a nuestro caso, y a forma de linfocitos pequeños con grados variables de tejido local. Este patrón se entremezcla de caso a caso. En algunos enfermos puede existir también una diferenciación linfoplasmocítica. En las localizaciones conjuntivales y de glándula lagrimal, las células linfomatosas pueden infiltrar y formar las lesiones linfoepiteiales; también puede existir un grado variable de infiltración histiocítica y de células T.<sup>3,6</sup>

El inmunofenotipo clásico de los linfomas MALT comprende CD20+, CD79a+, usualmente IgM+ con restricción de cadenas ligeras, PAX5+, bcl-2+, TCL1+, CD11c+/-, CD43+/-, CD21+/-, CD35+/-, and IgD-, CD3 -, CD5 -, CD10 -, CD23 -, ciclina D1 -, bcl-6 -, MUM1 -. Sin embargo, los MALT orbitarios poseen la peculiaridad de exhibir una mayor diferenciación plasmocelular y una expresión aberrante de moléculas que intervienen en el ciclo celular y la apoptosis.<sup>7,8</sup>

La mitad de los diagnósticos histopatológicos diferenciales de los linfomas de la órbita son con los linfomas del Manto (CD 5 +, CD 23 +, ciclina D1 +) y la leucemia linfoide crónica. Sin embargo, en un reducido número de pacientes, el marcaje CD 5 resulta ser positivo, lo que se corrobora con estudios citogenético y molecular.<sup>9</sup> En nuestro caso, dicho *cluster* de diferenciación fue positivo, el estudio citogenético resultó negativo y el marcaje con ciclina D1 no pudo realizarse en esta paciente.

En relación con la terapéutica de este tipo de linfoma, no existe un acuerdo unánime, ya que el número de casos es pequeño y no existen estudios aleatorizados que den fuerza a las evidencias. Parece existir acuerdo en cuanto al tratamiento quirúrgico en el estadio IA, donde la cirugía excecérica seguida de la observación estrecha es la opción más adecuada. En la actualidad, la posibilidad de serología para Clamidas abre una nueva posibilidad terapéutica con la doxiciclina y sus análogos. Otras terapias empleadas son la radioterapia local y la inoculación intralesional de interferón alfa. La quimioterapia tipo CHOP y los esquemas basados en la fludarabina y sus combinaciones, asociadas o no con el rituximab, han mostrado resultados contradictorios en casos con estadios, más avanzados.<sup>10,11</sup> En nuestra paciente empleamos una quimioterapia sistémica intensiva con el objetivo inicial de eliminar la infiltración medular y posteriormente, la terapia local combinada con interferón, doxiciclina, radioterapia y quimioterapia sistémica con el esquema R- FDC, con lo cual se logró la desaparición clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hatef e, Roberts d, McLaughlin p, Pro B, Esmaeli B. Prevalence and nature of systemic involvement and stage at initial examination in patients with orbital and ocular adnexal lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1663-67.
2. Decaudin D, de Cremoux P, Vincent-SalomonA, Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L. Ocular adnexal lymphoma: A review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood* 2006;108:1451-60.
3. Cahill M, Barnes C, Moriarty P, Daly P, Kennedy S. Ocular adnexal lymphoma comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol*, 1999;83:742-7.
4. Ferreri JM, Dolcetti R, Du MQ, Doglioni C, Resti AG, Politi L S et al. Ocular adnexal MALT lymphoma: An intriguing model for antigen-driven lymphomagenesis and microbial-targeted therapy. *Ann Oncol* 2008;19:835-46.
5. Schneider OP, Navas A, Ortiz C, Moran V. Changes in the incidence of ocular lymphomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1229.
6. Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Kim SW, et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17:135-40.
7. Rosado MF, Byrne GE, Ding F, Fields KA, Ruiz P, Dubovy SR, et al. 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.
8. Magnino SS, Dolcetti R, Doglioni C. Chlamydia Infection and Lymphomas: Association Beyond Ocular Adnexal Lymphomas Highlighted by Multiple Detection Methods. *Clin Cancer Res* 2008;14:5794-5800.
9. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S, Kondo E, Ohara N, et al. 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. Ferreri AJ, Ponzoni M, Martinelli G, Muti G, Guidoboni M, Dolcetti R, et al. Rituximab in patients with mucosal-associated lymphoid tissue-type lymphoma of the ocular adnexa. *Haematologica* 2005;90:1578-9.
11. Song EK, Kim SY, Kim TM, Lee KW, Yun T, Na II, et al. Efficacy of chemotherapy as a first-line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:242-46.

Recibido: 11 de noviembre de 2009.

Aprobado: 27 de noviembre de 2009.

Dr. *Rafael Gómez Baute*. Hospital Clínico Universitario General "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba. E-mail: [gomez@jagua.cfg.sld.cu](mailto:gomez@jagua.cfg.sld.cu)