

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

ÓRBITA

9

Trastornos linfoproliferativos de los anejos oculares

Roberto Fernández Hermida

Doctor en Cirugía. Jefe de Sección de Oculoplástica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
Unidad de Oculoplástica. IMO Madrid. Grupo Miranza.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Los linfomas son un grupo extenso de tumores de malignidad variable originados en poblaciones celulares maduras del sistema inmunitario (linfocitos B y células plasmáticas, linfocitos T e histiocitos) o en sus precursores inmaduros (blastos). Se caracterizan por su crecimiento incontrolado, carácter monoclonal y aberraciones genéticas características en su ADN celular. Su patogenia se ha vinculado al stress inmune asociado a infecciones crónicas (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, virus-Epstein Barr, herpesvirus 6, VIH, hepatitis vírica B y C) procesos autoinmunes de larga evolución (Sjögren, artritis reumatoide, orbitopatía tiroidea, esclerosis múltiple, enfermedad por IgG4) a la inmunosenescencia y a la activación de oncogenes virales (estatinas).

Actual y universalmente los linfomas se estudian según los criterios establecidos por la clasificación REAL (*Revisada Europea y Americana de Linfomas*) atendiendo al inmunofenotipo, morfología y genética de los linfocitos que los componen. Cada categoría constituye una entidad clinicopatológica diferenciada en su forma de presentación, respuesta al tratamiento y pronóstico.

Dentro de la clasificación REAL (tabla 1) se establece la categoría de linfoma extranodal o extraganglionar para designar a todos aquellos linfomas originados en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT o *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*). Suponen la mayoría de los linfomas que afectan a los anejos oculares aun cuando sólo suman un 1-3% de todos los LNH.

Tabla1. Linfomas nh de anejos oculares

Neoplasia de célula B periférica
1. Linfoma linfocítico de célula pequeña
2. Linfoma de células del manto
3. Linfoma centrofolicular
4. Linfoma linfoplasmocítico
5. Linfoma B extranodal (tipo MALT)
6. Linfoma de Burkitt
Neoplasia de célula T
1. Linfoma linfoblástico
2. Anaplásico / LAID
3. Micosis fungoide / Sínd. Sèzary

HIPERPLASIA LINFOIDE ATÍPICA. (HLA)

Lesiones de curso indolente y celularidad intermedia entre la proliferación linfocitaria reactiva (policlonal) y la enfermedad oncológica (linfoma); genética e inmunofenotípicamente no presentan clara monoclonalidad. El pronóstico de la HLA es incierto a largo plazo: pueden evolucionar hacia el linfoma, especialmente aquellos de aparición

multifocal. Se les suele clasificar bajo el término genérico de *trastorno linfoproliferativo* y a menudo van precedidos de alguna patología predisponente (infección, trastorno autoinmune, etc).

Formas clínicas de presentación

Comunmente los linfomas de anejos oculares aparecen en forma de una masa palpable e indolora, en localización anterior (periseptal o subconjuntival), de límites difusos (órbita anterior) o netos (glándula lagrimal); su crecimiento es indolente y la evolución de meses; por lo general no ocasionan deficiencia funcional alguna en el territorio donde asientan. La mayoría (75%) son no Hodgkin de tipo MALT. No suelen acompañarse de síntomas B o signos clínicos de diseminación sistémica: frecuentemente se diagnostican en estadio IA de la clasificación de Ann Arbor.

Rootman distingue 4 formas clínicas de presentación:

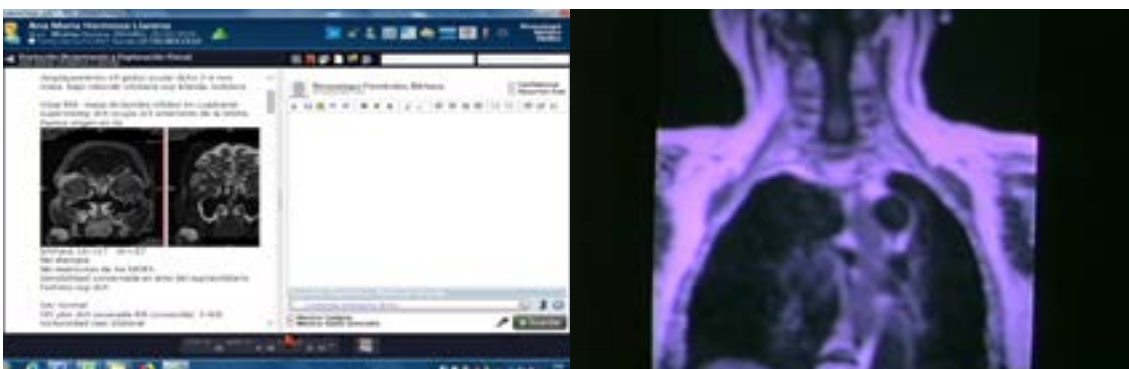
- Tipo 1: órbita, efecto masa. La forma más común de presentación; masa asintomática en la órbita anterior («rojo salmón» las subconjuntivales) de crecimiento indolente que se amolda y desplaza estructuras adyacentes sin ocasionar su deficiencia funcional.
- Tipo 2: infiltración orbitaria fulminante. Típica de los linfomas de alto grado, en las fases finales de la enfermedad o en las neoplasias de células histiocíticas.
- Tipo 3: infiltración orbitaria de proximidad con osteólisis (transósea). En LNH difusos de células B, mieloma y linfoma de Burkitt.
- Tipo 4: manifestación neurooftalmológica. Se traduce en la aparición de neuropatía óptica, afectación oculomotora y/o de la primera y segunda ramas del trigémino en la hendidura esfenoidal. Más frecuente cuando coexiste afectación del SNC.



Figuras 1 A y B: TC, corte sagital. Linfoma MALT orbitopalpebral extra e intracónico superior e inferior, estadio IA. Remisión tumoral y tisis secundaria de globo ocular tras la administración de radioterapia externa.



Figuras 2 A y B: Linfoma B folicular del saco lagrimal con evolución aproximada de 6 meses. Masa sin síntomas de obstrucción, estadio III-A (retroperitoneal). Extirpación y reconstrucción con colgajos de avance seguida de radioterapia y varios ciclos de quimioterapia. La enfermedad se mantiene en remisión tras 5 años de seguimiento.



Figuras 3. A-C: Masa del techo orbitario correspondiente a un linfoma B folicular, estadio IV en el momento del diagnóstico (adenopatía mediastínica con atelectasia pulmonar secundaria). Consultaba por ptosis palpebral de unos 3 meses de evolución. Seguimiento de 3 años sin recidivas tras la cirugía. Enfermedad sistémica quiescente tras varios ciclos de quimioterapia y Rituximab.

DIAGNOSTICO Y ESTADIAJE

Debe sospecharse la presencia de un linfoma ante cualquier masa orbitaria bien delimitada, asintomática, de crecimiento indolente (meses) y de coloración rosa salmón (apreciable en las de localización subconjuntival). Su imagen radiológica (TC ó RM) muestra una masa única o multilobulada que moldea y desplaza estructuras anatómicas en ausencia de deformidad o compresión. No existe excavación ósea y la osteolisis sólo aparece en 4-10% de los casos.

El diagnóstico es anatomopatológico y más concretamente inmunohistoquímico e incluso citogenético (18). Cada linfoma debe ser identificado dentro de alguna de las entidades clínicopatológicas descritas en la clasificación REAL. Previo al establecimiento del tratamiento y para conocer su pronóstico, la extensión de la enfermedad se delimitará (estadiaje) conforme a los criterios de Ann Arbor modificados en Costwolds.

TRATAMIENTO

- Cirugía (biopsia-exéresis): imprescindible para el diagnóstico histológico (inmunohistoquímico). La extirpación completa puede resultar curativa en los casos de enfermedad primitiva localizada (Ann Arbor estadio I) haciendo innecesario cualquier tratamiento complementario; ejemplo, linfoma de la glándula lagrimal.
- Radioterapia externa: tratamiento de elección en dosis totales de 15-45 Gy. Efectiva en el control local del 93.1% en los linfomas de anejos oculares de bajo o intermedio grado de malignidad y en el 95.9% de los de tipo MALT. Puede inducir catarata (dosis mayores de 10-12 Gy/sesión), ojo seco (hiposecretor y/o evaporativo; obstrucción canalicular y del CNL, síndrome de insuficiencia limbar, retinopatía proliferativa, tisis de globo ocular.
- Quimioterapia: la pauta clásica CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) continúa siendo el arma terapéutica fundamental para inducir la remisión del linfoma sistémico, sola o combinada con rituximab.
- Interferón α 2A (Roferón®): citoquina producida por los linfocitos que activa a las células *natural killer* y favorece la apoptosis de las células tumorales. Se utiliza en inyección subconjuntival en los linfomas foliculares de bajo grado estadio IE de Ann Arbor.
- Rituximab (Rituxán®, MabThera®); anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, que se expresa en más del 95% de los LNH de células B. Citotóxico e inductor de apoptosis. Se utiliza en forma de inyección local (5mg cada semana durante 1 mes y 10 mg/semana en caso de respuesta incompleta) en los linfomas de localización anterior en estadio IE de Ann Arbor. Por vía endovenosa resulta eficaz en lograr la remisión del linfoma sistémico, asociando a quimioterapia para evitar recidivas.

PRONOSTICO

La mayoría (75%) de los linfomas originados en los anejos oculares son linfomas MALT primitivos en estadio IAE de la clasificación de Ann Arbor; esto es, neoplasias de bajo grado de malignidad; aproximadamente el 75% sin diseminación sistémica en el momento del diagnóstico. En general responden bien o muy bien a alguno o varios de los tratamientos disponibles, particularmente a la radioterapia; en cuanto a supervivencia, su pronóstico global es bueno o más correctamente, menos malo pues siempre existe la posibilidad de recurrencia y/o diseminación sistémica; en varios estudios que suman 988 casos de linfomas de anejos oculares (MALT y otros), la supervivencia libre de enfermedad fue del 75.7% a los 5 años y 71.0% a los 10 años; la supervivencia global (con y sin enfermedad) alcanzó el 78.9% a los 5 años y 73.5% a los 10 años.

RESUMEN

- Tipo más frecuente: B- MALT (bajo grado de malignidad).
- Antecedente frecuente: enfermedad autoinmune de larga evolución, infección vírica crónica, enfermedad paraneoplásica; portadores de *Helicobacter pylori*.
- Forma de presentación más frecuente: masa orbitaria anterior palpable, indolora sin deficiencia funcional asociada y con evolución de meses.
- Diagnóstico: histológico (inmunohistoquímico, citogenético). Clasificación REAL.
- Estadiaje sistémico al diagnóstico: más frecuente local (Ann Arbor IAE).
- Respuesta al tratamiento (IF α 2A, rituximab, quimio o radioterapia); los de tipo MALT, seguirán un curso crónico e indolente si no se han erradicado en su totalidad.
- Radioterapia externa: muy eficaz en todos los casos; múltiples efectos secundarios locales (precozes y/o diferidos) según la amplitud de la zona a tratar.
- Linfomas de la glándula lagrimal, estadio IAE: extirpación quirúrgica.
- Pronóstico (en todos los tipos).
 - Posible recurrencia en los de curación aparente.
 - Posible diseminación sistémica en los de presentación local.
 - Buena supervivencia global a la enfermedad (curación real vs cronificación).
- Mortalidad: significativa a los 5 años, a pesar del bajo grado de malignidad global; no se debe considerar enfermedad benigna al linfoma de anejos oculares, sino enfermedad «menos mala».

N.A.: Para una revisión completa del tema de linfoma de anejos oculares, recomendamos la lectura del capítulo 28 de la ponencia «Dacriología Aplicada» (Sociedad Española de Cirugía de la Órbita y Oculoplástica) Madrid; MacLine 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desai A, Joag MG, Lekakis L, Chapman JR, Vega F, Tibshirani R, Tse D, Markoe A, Lossos IS. Long-term course of patients with primary ocular adnexal MALT lymphoma: a large single-institution cohort study. *Blood*. 2017; 129(3):324-32. doi: 10.1182/blood-2016-05-714584.
2. Gonzalez F, Fraga M, Perez-Encinas M. Ocular Adnexal Lymphomas. En: *Eye Cancer Research Progress* (Editado por Edwin B. Bospene). Nova Science Publishers; New York, 2007; 99-124.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the Lymphoma International Study Group.
4. Jenkins C, Rose GE, Bunce C, Wright JE, Cree IA, Plowman N, Lightman S, Moseley I, Norton A. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(8):907-13.
5. Rootman J. In: *Diseases of the Orbit: a multidisciplinary approach*. Lippincot, Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
6. Yen MT, Bilyk JR, Wladis EJ, Bradley EA, Mawn LA. Treatments for Ocular Adnexal Lymphoma: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018; 125(1):127-36.