



REPORTE DE CASO

Reporte de caso: linfoma no Hodgkin tipo MALT extralinfoide



Eliana Cristina Buendía López^{a,*}, Jorge Armenta San Sebastián^b,
Juan Manuel Medina Castro^c, Gabriel O'Shea Cuevas^d, César Humberto Botello Ortiz^e
y José Eduardo Rovelo Lima^f

^a Médico Adscrito de Radio-Oncología, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

^b Médico Adscrito a Hematología, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

^c Médico Adscrito, Unidad Funcional de Tumores Ginecológicos, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

^d Comisionado Nacional de Protección en Salud

^e Jefe de la Unidad de Enseñanza e Investigación y Calidad del Instituto de Salud del Estado de México, Toluca, México

^f Jefe de la Unidad de Enseñanza e Investigación, Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

PALABRAS CLAVE

Linfoma no Hodgkin;
Radioterapia;
México

Resumen El linfoma no Hodgkin de la zona marginal de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, en inglés *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) es un linfoma extraganglionar compuesto morfológicamente por células de inmunofenotipo B pequeñas y heterogéneas, entre las cuales se encuentran las células de la zona marginal (tipo centrocítico). La infiltración se presenta en el epitelio formando lesiones linfoepiteliales.

Los linfomas tipo MALT (maltomas) dan cuenta del 7-8% de todos los linfomas de células B y hasta de un 50% de los linfomas primarios de estómago. La mayoría de los casos se presenta en adultos con una media de 61 años, con una muy discreta predominancia en mujeres (proporción hombre: mujer: 1:1.2).

Hussell et al. han demostrado que una estimulación celular constante por el bacilo *Helicobacter pylori* activa células T linfoides. En el caso de los linfomas tipo MALT de anexos oculares, estos han sido asociados a infecciones por *Chlamydomphila psittaci*.

El 50% de este tipo de linfomas corresponde a maltomas gástricos, en tanto que los maltomas no gástricos son más frecuentes en la cabeza, el cuello, el pulmón y en la órbita ocular.

Se presenta un caso de un paciente con un linfoma no Hodgkin tipo MALT de localización orbitaria que fue tratado con radioterapia.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access distribuido bajo los términos de la Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Avenida Solidaridad Las Torres 101 Esq. Con Prolongación Benito Juárez, Colonia del Parque, 50180 Toluca de Lerdo, Estado de México, México. Teléfono: 01 722 276 6820, ext. 2860. Correo electrónico: elybuendia@me.com (E.C. Buendía López).

KEYWORDS

Non-Hodgkin
Lymphoma;
Radiation Therapy;
Mexico

Case report: Extra-lymphoid MALT non-Hodgkin lymphoma

Abstract The mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) non-Hodgkin lymphoma of the marginal zone is an extranodal lymphoma morphologically comprised by small and heterogeneous B-immunophenotype cells, including cells of the marginal zone (centroblastic type). Infiltration occurs at the epithelium level, resulting in lymphoepithelial lesions.

MALT lymphomas account for 7-8% of all B-cell lymphomas, and for up to 50% of primary lymphomas of the stomach. Most cases occur in adults with a mean of 61 years, with a slight predominance in women (male: female ratio: 1:1.2).

Hussell et al. have demonstrated that constant cell stimulation by *H. pylori* activates lymphoid T-cells. In the case of ocular annexes MALT lymphomas, *C. psittaci*-associated infections have been associated.

Fifty percent of this type of lymphomas account for gastric maltomas, whereas non-gastric maltomas are more common in the head, neck, lung, and ocular orbit.

A case report is presented of a patient with an orbital non-Hodgkin MALT-type lymphoma who was treated with radiotherapy.

© 2015, Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an Open-Access article distributed under the terms of the CC BY-NC-ND License 4.0.

Antecedentes

Las lesiones linfoproliferativas de los anexos oculares abarcan un amplio espectro de enfermedades que van desde la hiperplasia linfoide reactiva benigna hasta el linfoma.

El linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma no Hodgkin (LNH) son las neoplasias hematológicas más frecuentes y presentan un 4% de incidencia y un 5% de mortalidad en los Estados Unidos¹. Los linfomas orbitarios son raros y constituyen el 1% de todos los linfomas no Hodgkin, aunque su incidencia se ha incrementado en un 6.3% anual a partir de 1975². La mayoría de los linfomas de la órbita y anexos son extraganglionares. Entre el 10 y el 32% corresponden a segundos tumores en pacientes con LNH diseminado³. El subtipo más común en los anexos de la órbita (35-80%) son los linfomas extraganglionares de la zona marginal, seguidos por los linfomas de tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, en inglés *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), a su vez seguidos por los de tipo folicular (< 20%), por el linfoma difuso de células B (< 8%) y por formas menos comunes como el linfoma del manto, el linfoma linfocítico de células pequeñas y el linfoma linfoplasmacítico³⁻⁵.

El linfoma extralinfoide de la zona marginal de tipo MALT representa entre el 50 y el 90% de los linfomas primarios de anexos oculares principalmente en Japón y Corea y tiene la característica de presentarse en paciente jóvenes^{6,7}. El linfoma de tipo MALT de anexos oculares muestra una histología similar a la de los linfomas de este tipo en otras localizaciones⁸. La población celular involucra células pequeñas, células plasmacitoides, número variable de blastos y folículos reactivos o remanentes; generalmente, se observa colonización folicular por células neoplásicas⁹. En los linfomas conjuntivales se pueden encontrar lesiones linfoepiteliales, aunque estas no son específicas de los linfomas y también pueden presentarse en enfermedades benignas. Inmunofenotípicamente, los linfomas de tipo MALT exhiben un perfil

característico: CD20+, CD10-, CD23-, BCL6- y un 95% son negativos a CD5⁸. Las alteraciones más frecuentes incluyen trisomía de los cromosomas 3 y 18 en un 57%¹⁰. Se han estudiado marcadores del ciclo celular a fin de identificar factores pronósticos de desarrollo de enfermedad sistémica y de mortalidad. En los linfomas MALT y no MALT en estadio I, un índice de proliferación celular > 10% ha sido vinculado con un riesgo más elevado de desarrollar enfermedad sistémica y muerte relacionada con linfoma.

Los linfomas de tipo MALT se desarrollan en el tejido linfoide pero también en tejidos extralinfoides como resultado de procesos de inflamación crónica o enfermedades autoinmunitarias. Existe evidencia de que el linfoma gástrico tipo MALT se asocia a la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)¹¹. Siguiendo los postulados de Koch en cuanto a un agente etiológico específico: 1) el organismo debe encontrarse en el sitio de la lesión; 2) el organismo debe poder ser aislado para su cultivo; 3) la inoculación del organismo debe causar lesiones en animales sanos susceptibles, y 4) la enfermedad debe ser curada tras la administración de tratamiento para la erradicación de *H. pylori*¹².

Inicialmente, los linfomas MALT se describieron en el estómago asociados a infección por *H. pylori*, pero también se han descrito en tiroides, glándulas salivales, pulmón y mama, así como en la órbita ocular.

El pico de incidencia de los linfomas de la conjuntiva ocurre entre la quinta y la séptima década de la vida, con una mediana de edad de 65 años, predominio en el sexo femenino con una proporción M:F de 1:1.5. En contraste, en la población coreana, la edad de presentación es a los 46 años, con predominio en el sexo masculino¹³. Los sitios más frecuentes de presentación son: órbita 40%, conjuntiva 35-40%, glándula lagrimal 10-15% y párpado 10%¹³. Las lesiones bilaterales constituyen entre el 10 y el 15% de los casos¹⁴. Las lesiones de la conjuntiva se caracterizan por infiltrados de color rosado que producen inflamación, enrojecimiento e irritación. La

mediana del tiempo de aparición de los síntomas en el momento del diagnóstico es variable y oscila entre 1 mes y 10 años, con una mediana de 7 meses, debiéndose este retraso a la lenta evolución de la sintomatología¹⁵.

Los estudios de estadificación incluyen electroforesis de proteínas, B2 microglobulina, tomografía de cabeza y senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis, así como biopsia de médula ósea¹⁵.

Para el tratamiento se utiliza radioterapia externa, cuyo campo de irradiación dependerá de la extensión de la enfermedad. Existen diversos estudios donde se considera la radioterapia como una excelente modalidad terapéutica debido a que presenta una baja incidencia de complicaciones y recurrencias. En uno de los estudios más importantes¹⁶, donde solo se incluyeron 46 pacientes con linfomas no Hodgkin marginales extralinfoideos localizados, la mediana de la dosis de radioterapia fue de 30.6 Gy con haz de electrones; la mediana de seguimiento fue de 32.3 meses. De 46 pacientes, en el 93% se documentó remisión completa y en el 7% remisión parcial, con una supervivencia libre de recidiva a 5 años del 93% y una supervivencia global a 5 años del 100%. Dos pacientes presentaron recurrencias en 3 sitios: uno experimentó una recaída local, por lo cual se reirradió con dosis de 19.8Gy; el segundo paciente presentó recurrencia en parótida y fue tratado exitosamente con 6 ciclos del esquema CHOP de quimioterapia. Se observaron complicaciones tardías en 4 pacientes, 2 de ellos con desarrollo de cataratas después de 37 meses de completar tratamiento y 2 pacientes presentaron obstrucción del conducto lacrimonasal. Un segundo estudio estadounidense examinó a 47 pacientes, de los cuales solo 8 presentaban linfomas de tipo MALT. Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia, la cual se administró en dosis de entre 30 y 40 Gy con fraccionamiento convencional utilizando principalmente fotones de 4 MeV. La tasa de control local fue del 100% en las 52 órbitas tratadas y se registró una tasa de supervivencia libre de recidiva a 5 años del 73.6%; la mayoría de las complicaciones fueron mínimas y no se requirió ninguna intervención médica ni quirúrgica. Los autores concluyeron que la radioterapia como tratamiento único es una modalidad terapéutica sumamente efectiva en el manejo curativo del linfoma orbitario primario¹⁷.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 70 años, casado, de religión católica, una escolaridad de primaria completa, tipo de ocupación: empleado, originario y residente de Ecatepec, estado de México, sin antecedentes heredofamiliares ni personales patológicos o no patológicos relevantes para su padecimiento.

Este se había iniciado un año atrás, caracterizado por la presencia de una lesión conjuntival en el ojo izquierdo, motivo por el que acudió con su médico, quien le prescribió antibiótico local sin mejoría de la lesión. Posteriormente, se agregó a la sintomatología un aumento de volumen en ambos párpados con predominio en el izquierdo, acompañado por dificultad y disminución de la apertura ocular. En ese momento se inició un protocolo de estudio por parte del servicio de Oftalmología, en el cual se obtuvo una biopsia cuyo reporte fue LNH de la zona marginal, de bajo grado,

derivado del tejido linfoide asociado a la conjuntiva, con las siguientes características inmunofenotípicas: CD20+, CD43+, Ki67: 40%, CD3-, CD5-, Ciclina D1-, BCL2+, BCL6-. Posteriormente, se practicó una biopsia y aspirado de médula ósea, los cuales arrojaron resultados negativos a infiltración. Asimismo, se solicitó una resonancia magnética, en la cual se observó un aumento del espesor palpebral izquierdo y aumento del espesor del músculo recto. Los estudios de tomografía axial computarizada simple y contrastada de tórax, abdomen y pelvis mostraron ausencia de infiltración y un engrosamiento sólido de tejidos blandos de la región palpebral izquierda, con datos de infiltración a la porción ventral de los músculos oculares y 2 adenopatías regionales izquierdas. Estudios de laboratorio iniciales (17/09/2012): hemoglobina: 13.4 g/dl, hematocrito: 38.6%, leucocitos: $4.59 \times 10^3/\mu\text{l}$. El linfoma se clasificó como EC IAE y el paciente fue referido al servicio de Hematología.

Evolución y tratamiento

Fue valorado por primera vez por el servicio de Hematología el día 02/10/2012, donde se decidió un manejo basado en radioterapia local seguida por tratamiento de mantenimiento con rituximab. El servicio de Radio-Oncología prescribió una dosis de 36 Gy en 20 sesiones de tratamiento, con fraccionamiento convencional de 1.8 Gy/fracción, con un campo anteroposterior (AP) y bolus de 1 cm. El tratamiento dio inicio el 20/12/2012 y concluyó el 21/01/2013 con tolerancia adecuada, disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo y radioepitelitis grado 1. El paciente se encuentra recibiendo actualmente terapia de mantenimiento con rituximab; a la fecha ha completado 4 ciclos sin evidencia de actividad tumoral.

Conclusiones

El LNH MALT extralinfoide orbitario constituye el 1% de todos los linfomas no-Hodgkin, aunque su incidencia se ha incrementado en los últimos años. La mediana del tiempo de aparición de los síntomas es de 7 meses. Los pacientes con enfermedad localizada experimentan tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años que pueden oscilar de acuerdo con la literatura revisada entre el 65 y el 93% y entre el 74 y el 100%, respectivamente. Los pacientes con enfermedad localizada son candidatos a la recepción de una sola modalidad de tratamiento que es la radioterapia, para la cual, la mediana de la dosis es de 30.6 Gy, con haz de electrones y fraccionamiento convencional, así como con un control local adecuado. Los efectos tardíos del tratamiento incluyen cataratas radioinducidas y disminución de la agudeza visual.

Referencias

- McKelvie P. Ocular adnexal lymphomas: a review. *Adv Anat Pathol* 2010;17:251-61.
- Moslehi R, Devesa SS, Schairer C, et al. Rapidly increasing incidence of ocular non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:936-9.

3. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, et al. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva and eyelids): a prospective multi-parametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol.* 1990;21:959-73.
4. Johnson TE, Tse DT, Byrne GE Jr. Ocular adnexal lymphoid tumors: a clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1999;15:171-9.
5. White WL, Ferry JA, Harris NL, et al. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology.* 1995;102:1994-2006.
6. Cho E, Han J, Ree H, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol.* 2003;73:87-96.
7. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, et al. Clinical, histopathological and immunogenetic analysis of ocular adnexal lymphoproliferative disorders: characterization of MALT lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *Mod Pathol.* 2001;14:641-9.
8. 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.
9. Lagoo AS, Haggerty C, Kim Y, et al. Morphologic features of 115 lymphomas of the orbit and ocular adnexa categorized according to the World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1405-16.
10. Gruenberger B, Woehrer S, Troch M, et al. Assessment of the role of hepatitis C, *Helicobacter pylori* and autoimmunity in MALT lymphoma of the ocular adnexa in 45 Austrian patients. *Acta Oncologica.* 2008;47:355-9.
11. Du M-Q. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematopathol.* 2007;47:31-42.
12. Ferreri A, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;19:1315-26.
13. Cho EY, Han JJ, Ree HJ, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone B-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol.* 2003;73:87-96.
14. McKelvie PA, McNab A, Francis IC, et al. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:387-93.
15. Stefanovic A, Lossos I, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood.* 2009;114:501-0.
16. Son S, Choi B, Kim G, et al. Primary radiation therapy in patients with localized orbital marginal zone B- cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2010;77:86-91.
17. Bhatia S, Paulino A, Buatti J, et al. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. *Int Radiation Oncology Biol Phys.* 2002;54:818-23.