



Revista Mexicana de Oftalmología

www.elsevier.es



► Caso clínico

Linfoma difuso de células grandes tipo b centro germinal orbitario; informe de caso

Big cells type b diffuse lymphoma from germinal center in the orbit: case report

Dra. Lisbeth Berenice Molina-Ambriz, Dr. Alfredo Medina-Zarco

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. ISSSTE. México, D. F.



Palabras clave:

Linfoma no Hodg-kin, linfoma tipo B, linfoma difuso de células grandes, vértice orbitario, México.

► Resumen

La localización orbitaria del linfoma difuso de células grandes tipo B es una forma rara de linfoma extranodal. Epidemiológicamente corresponde a 5% a 10% de todos los linfomas extranodales, sin embargo, es la neoplasia orbitaria más común. Clínicamente este tumor se desarrolla con mayor frecuencia en la conjuntiva y en la vía lagrimal, ya que éstas desarrollan la función de tejido linfóide, sin dejar de tomar en cuenta que puede tener otras localizaciones, como en este caso. Este tipo de tumores, son de crecimiento rápido, primarios de órbita o bien metastásicos a partir de focos primarios en otras partes del cuerpo.

► Abstract

A big cells type B diffuse lymphoma located in the orbital vertex is a rare form of extranodal lymphoma. Epidemiologically it only represents 5% - 10% of all the extranodal lymphomas. It is, however, the most common orbital malignancy. Clinically it commonly arises in the conjunctiva and lachrymal areas because of the lymphatic function of these tissues. However it can be found in any other location, as in this case. These tumors are rapidly growing lesions and can be metastases from primary lesions. We report a case of 69 year-old man who presented a 2 week history of symptoms. The final histopathological

Keywords:

Big cells type B diffuse lymphoma, germinal center, and orbital vertex, Mexico.

Se informa el caso de un sujeto hombre de 69 años con sintomatología de dos semanas a quién se le diagnosticó linfoma difuso de células grandes tipo B centro germinal, confirmado mediante estudio histopatológico.

diagnosis was big cells type B diffuse lymphoma from germinal center.

► Introducción

El linfoma oftálmico (localizado en la región ocular; como por ejemplo párpados, conjuntiva, saco lagrimal, glándula lagrimal, órbita o intraocular) es relativamente poco frecuente, se presenta en 5% a 10% de los linfomas extranodales.¹ Sin embargo, es una de las lesiones malignas más comunes,^{2,3} además de ser uno de los subtipos de linfoma más dominantes de la órbita y sus anexos.

Clínicamente el linfoma difuso de células grandes tipo B centro germinal es indoloro, se presenta entre la sexta y la séptima década de la vida y puede tener una amplia gama de presentaciones, dado que la órbita no presenta linfáticos, la conjuntiva, así como la lágrima hacen la función de ésta.^{4,5} Debido a los aspectos inmunológicos del ojo y de sus tejidos anexos, es de esperar que los subtipos de linfomas sean diferentes en cada una de estas regiones. Muchos estudios han demostrado que el linfoma B de bajo grado se encuentra con mayor frecuencia en tejidos anexos,⁶⁻⁹ mientras que el linfoma difuso de células grandes tipo B centro germinal se encuentra con muy poca frecuencia en la órbita, siendo éste el más agresivo.¹⁰

De acuerdo con la clasificación Europea-Americana de linfomas;¹¹ la cual es la base para la clasificación de la OMS; se menciona que existen dos grandes divisiones para clasificar a los linfomas; Hodgkin y No Hodgkin. Dentro de los No Hodgkin tenemos el linfoma tipo B, tipo T y NK. Dentro del tipo B se encuentran las neoplasias precursoras de células B, neoplasias de células B maduras, y en éste encontramos el linfoma difuso de células grandes de centro germinal.¹²

Para realizar el diagnóstico podemos ayudarnos con estudios de imagenología en los cuales visualizamos la tumoración, preferentemente una

resonancia magnética contrastada,¹³ pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia, así como inmunohistoquímica.¹⁴ El diagnóstico diferencial se realiza con gran variedad de tumores, tanto primarios de órbita, como metastásicos.¹⁵ Este tipo de neoplasias puede responder a múltiples tratamientos, en la mayoría de los casos a quimioterapia.¹⁶

La radioterapia ha sido considerada la mejor opción de tratamiento para linfomas localizados,¹⁷ pero estudios actuales consideran que hay que tomar en cuenta las diferentes sub-clasificaciones, así como los diferentes grados de la enfermedad, para así determinar tratamiento simple o combinado.

Por histología, las células son de tamaño intermedio, núcleo redondo, cromatina fina, nucléolo pequeño, y poco citoplasma. Al estudio de patología se le añadieron estudios inmunohistoquímicos CD-20 Y Bcl-6 los cuales resultaron positivos.¹⁸

El seguimiento posterior al tratamiento debe ser cercano para observar cualquier signo de recurrencia, además de rastreo tomográfico en busca de tumores primarios.

► Informe del caso

Hombre de 75 años de edad residente del Distrito Federal, de ocupación taxista, quién acudió al servicio de Oftalmología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos por presentar edema palpebral superior e inferior, ojo rojo, lagrimeo, secreción blanquecina y diplopia en ojo izquierdo, multitratado con colirios tópicos sin obtener mejoría de su sintomatología (**Figura 1**). El ojo derecho era asintomático y los antecedentes personales patológicos y no patológicos fueron irrelevantes para su padecimiento actual. A la exploración ocular se

► **Figura 1.** Masculino de 75 años de edad, el cual se presenta al servicio de Oftalmología con edema palpebral superior e inferior, ojo rojo, lagrimeo, secreción blanquecina en ojo derecho y diplopia.



► **Figura 2.** Posición del globo ocular hacia abajo y hacia afuera.



determinó AV de 20/200-20/50 en OD y 20/250-20/200 con presión intraocular con tonómetro de Goldman de 12 mm Hg en OD y 18 mm Hg en OI. En segmento anterior derecho solamente se encontró opacidad subcapsular posterior (+ +), mientras que la posición ocular de OI se encontraba hacia abajo y hacia afuera (**Figura 2**). La exoftalmometría tenía una diferencia de 6 mm (**Figura 3**), movimientos oculares, “ojo congelado” (**Figura 4**). La conjuntiva estaba hiperémica, quemótica, con folículos (+) y papilas (+ +), córnea lisa transparente, cámara anterior formada, iris regular hiporrefléctico, con presencia de defecto pupilar aferente positivo, cristalino con opacidad subcapsular posterior (+ +).

Se solicitó TC axial y coronal de órbita (**Figura 5**) en la que se determinó una imagen localizada en el vértice orbitario, bien limitada, y de la misma densidad que la masa cerebral, sin invasión a tejidos adyacentes. Se solicitaron estudios de laboratorio, biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático, todos dentro de parámetros normales, a excepción de estas últimas, con elevación.

Sobre la posibilidad de que esta tumoración pudiera ser de origen metastásico, se solicitaron marcadores tumorales (DHL, antígeno carcinoembrionario, antígeno prostático) con resultados normales.

Se decidió la toma de biopsia de la lesión enviándose al servicio de patología resultando linfoma difuso de células grandes tipo B centro germinal (**Figura 6**) así como estudios de inmunohistoquímica CD-20 y Bcl-6 (**Figura 7**). Se solicitó rastreo tomográfico sin encontrar ninguna lesión primaria. El paciente fue referido al servicio de oncología médica de nuestro hospital, decidiéndose una terapia con CHOP (ciclosporina, hidroxorubicina, vincristina, prednisona), por ocho sesiones.

Actualmente, a ocho meses del diagnóstico, el paciente se encuentra en buenas condiciones sistémicas, pero la lesión orbitaria solamente disminuyó de tamaño con quimioterapia (**Figura 8**), sin remisión completa de la lesión, motivo por el cual es referido a radioterapia.

Hallazgos patológicos: El examen macroscópico demostró una lesión de masa negruzca, de consistencia blanda. En el examen microscópico se determinó una lesión tumoral con origen en vértice orbitario, compuesta por células linfoides teñidas con hematoxilina-eosina; de núcleos redondos, de tamaño intermedio, cromatina fina, nucléolo pequeño, poco citoplasma. Se realizó inmunohistoquímica CD 20 (del inglés *cluster of differentiation* 20), el cual es propio del sistema inmune de mamíferos, para diferenciar entre linfoma tipo B o T. Se caracteriza por poseer un peso molecular de 33-37 kDa. Su función biológica en la célula es formar

► **Figura 3.** Exoftalmometría con diferencial de 6 mm.



un canal de calcio cuando oligomeriza; por ello, puede regular la activación de las células B. Se expresa específicamente en células B, en individuos sanos, y en diversos tipos celulares, en pacientes con cáncer,^{18,19} además de Bcl-6 utilizado para realizar sub-clasificación. Es un factor de transcripción. Esta proteína actúa como un represor de la transcripción específica de secuencia y se ha observado que regula la transcripción de los genes implicados en la respuesta de IL-4 dependiente de STAT en células B.

La BCL6 puede interaccionar con una variedad de proteínas con dominios POZ, actuando como un correpresor de la transcripción. El gen *bcl6* está frecuentemente traslocado e hipermutado en patologías como el linfoma de células B grandes difuso. Se han descrito dos variantes transcripcionales de este gen, que codifican la misma proteína.^{20,21}

► **Discusión**

El linfoma orbitario es un tumor poco frecuente y con mucha menor frecuencia encontramos linfoma difuso de células grandes tipo B centro germinal en el vértice orbitario. En la población mexicana no existen publicaciones previas en la literatura oftalmológica sobre la incidencia o prevalencia de esta patología, la cual seguramente es muy baja a diferencia del linfoma difuso de células pequeñas (MALT), cuya incidencia es mayor, debido a la inmunología peculiar del ojo, lo que confiere a estas neoplasias un carácter potencialmente letal. La frecuencia de metástasis a distancia de focos primarios hacia la órbita también es poco frecuente. Su incidencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas,²² debido a la tecnología diagnóstica actual que ha ayudado al informe de más casos. Hay que considerar siempre el privilegio inmunológico del ojo, el cual protege de patógenos invasores que es un prerrequisito para preservar la visión. La córnea es la estructura ocular superficial más importante para mantener la función visual. Está compuesta de tejido conectivo denso sin células linfoides. Por lo tanto, la córnea depende

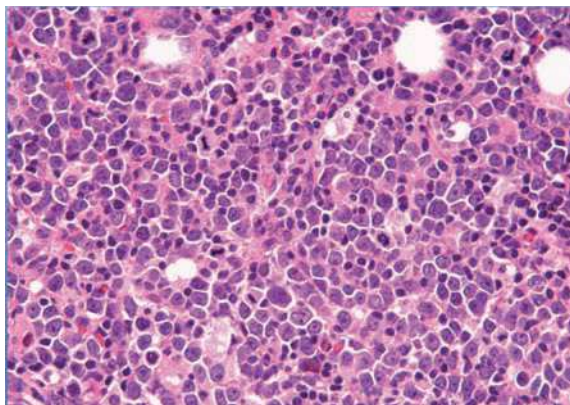
► **Figura 4.** Movimientos oculares: "ojo congelado".



► **Figura 5.** TAC de órbita con corte axial, coronal y lateral que demuestran tumoración en vértice orbitario de 3 cm.



► **Figura 6.** Corte histológico donde se observan células linfoides teñidas con hematoxilina-eosina, de núcleos redondos, de tamaño intermedio, cromatina fina, nucléolo pequeño, poco citoplasma.



de la conjuntiva así como de factores solubles, los cuales los otorga la lágrima, para proteger inmunológicamente al ojo. La conjuntiva está compuesta por tejido conectivo disperso cubierto por una fina capa de epitelio formando una superficie mucosa hasta el margen del párpado.

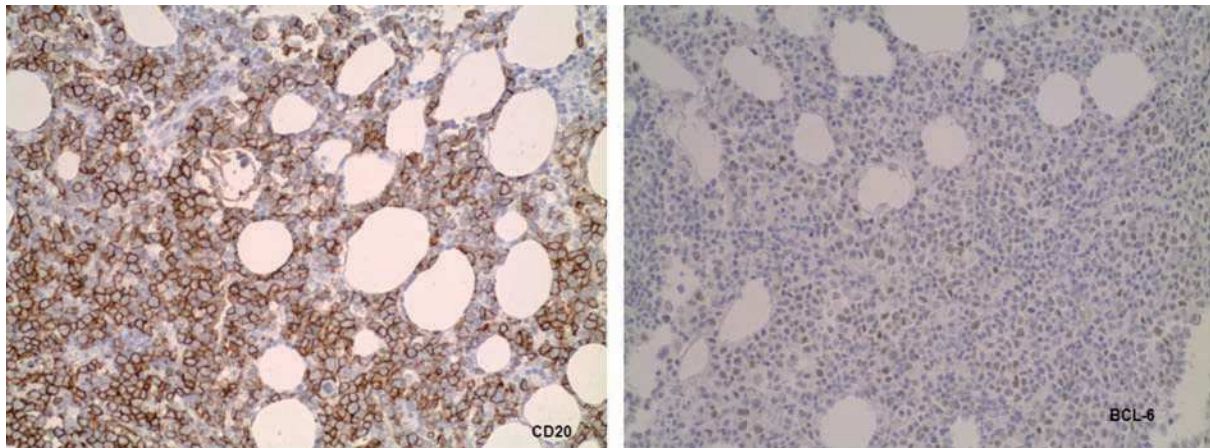
El tejido conectivo de la conjuntiva estromal contiene numerosos linfocitos, células dendríticas e inmunoglobulinas A, secretadas por células plasmáticas de la más alta densidad (en

algunas ocasiones llega a formar folículos linfoides conjuntivales), que cubre regiones tarsales.⁵ Aquellos linfocitos que secretan IgA son conocidos como MALT, mayormente referidos en la clínica del tracto digestivo y respiratorio. Consecuentemente el tejido linfoide conjuntival también se encuentra en tejido mucoso. Los folículos linfoides también son encontrados en la carúncula, la glándula lagrimal y en el sistema de drenaje lagrimal.⁵ Por lo tanto, la conjuntiva, junto con la glándula lagrimal y el sistema de drenaje lagrimal, forman una unidad funcional de maltomas. Esto tiene especial importancia en la inmunología del ojo, por lo antes mencionado, ya que gracias a esta anatomía llegamos al conocimiento que la órbita no tiene linfáticos, de ahí la importancia de su conocimiento y su baja incidencia.^{23,24} La presencia de capilares linfáticos en la órbita ha sido cuestionada hasta la actualidad, donde se ha encontrado evidencia de vasos linfáticos, aunque solamente en capas externas de la duramadre alrededor del nervio óptico. Además, una parte de la glándula lagrimal contiene numerosos linfáticos comunicados con la órbita.

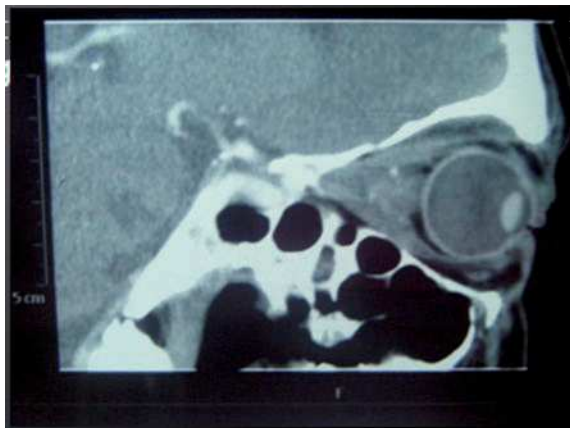
La ausencia de vasos linfáticos en el ojo es de vital importancia, la mayoría del humor acuoso deja las estructuras oculares a través de la malla trabecular y es transportada al drenaje venoso de la conjuntiva. Si el material antigénico se presenta en el humor acuoso, este es transportado a nódulos linfáticos y termina su vía en el vaso.²⁵

Debido a esto, podemos encontrar diferentes subtipos de linfomas localizados en diferentes sitios oftálmicos. Muchos estudios señalan que el linfoma que crece a partir de tejidos que rodean al

► **Figura 7.** Estudios de inmunohistoquímica realizados CD-20 y Bcl-6 respectivamente.



► **Figura 8.** TAC de órbita. Corte lateral tras 8 sesiones de quimioterapia con CHOP, donde se observa disminución de la tumoración mas no su completa remisión.



ojo es el linfoma de células B de bajo grado, que es el caso de nuestro paciente.²⁶ Este hallazgo no solamente es aplicable a áreas reconocidas como parte del sistema de los maltomas, sino también de los linfomas orbitarios.

Morfológicamente las células tipo B infiltran y se diseminan formando folículos confluentes heterogéneos con inmunoblastos. Clínicamente

esta enfermedad es de pacientes ancianos, está caracterizada por ser de curso indolente y lento; de forma contraria con nuestro paciente que presentó sintomatología aguda de 15 días de evolución. El linfoma extranodal marginal se encuentra primordialmente en el estómago pero puede afectar cualquier órgano, como resultado de inflamación crónica persistente, con alteraciones autoinmunes o infecciosas.

La mejor forma de tratamiento es la terapia combinada: quimioterapia más radioterapia.¹⁶ En un inicio a nuestro paciente se le inició quimioterapia CHOP, en ocho sesiones, aunque la literatura describe solamente tres ciclos cada 28 días, posterior a la aplicación de radioterapia.

En el presente informe, un linfoma difuso de células B centro germinal se desarrolló inusualmente rápido (produciendo pocos síntomas, que fueron tratados con terapia tópica sin remisión parcial de la sintomatología), que invadió el vértice orbitario, que es aún más raro; hecho que en la literatura previa se describe de forma poco frecuente.

► Conclusiones

Este caso es excepcional por tres razones. En primer lugar la evolución rápida cuya sintomatología fue de dos semanas, conociéndose que por lo general son varios meses antes de la invasión o bien

por invasión primaria de otros órganos. En segundo lugar, no había evidencia clínica de la invasión tumoral en alguna otra parte del cuerpo, mientras que la mayoría de los reportes en la literatura afirman que dicha extensión se desarrolla primariamente en otras partes del cuerpo. Finalmente, en tercero, este tumor no pertenece a una variedad de alta frecuencia ocular, así como su localización.

El presente caso enfatiza la importancia de conocer la frecuencia y subtipos de linfomas que pueden estar localizados, tanto en el ojo como en la órbita, así como una adecuada semiología clínica como base del diagnóstico diferencial de lesiones como estar y pretende aportar información útil en este tipo de patología en población mexicana para futura referencia documental.

Referencias

- Freeman C, Berg JW, Cutter SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
- Johansen S, Heegaard S, Bøgeskov L, Prause JU. Orbital space-occupying lesions in Denmark 1974-1997. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:547-552.
- Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgomery Lecture, part 1 *Ophthalmology* 2004; 111:997-1008.
- Allansmith G, Hann LE, Keys C, et al. The immune response of the lacrimal gland to antigenic exposure. *Curr Eye Res* 1987;6: 921-927.
- Knop E, Knop N. Lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (EALT) on inflammatory ocular surface disease. *Ocul Surf* 2001;3:5180-5186.
- Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas; five case presentations and review of the literature. *Surv. Ophthalmol* 2002;47:470-490.
- Cho EY, Han JJ, Ree HJ y col. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas; extranodal marginal zone B cell 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.
- Bardenstein DS. Ocular adnexal lymphoma: classification, clinical disease, and molecular biology. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:187-197.
- Rosado MF, Byrne GE Jr, Ding F, et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort patients with no evidence for an association with *Chlamydia psittaci*. *Blood* 2006;107:467-472.
- Nutting CM, Jenkins CD, Norton AJ, et al. Primary Orbital Lymphoma. *Hematol J*; 2002; 3:14-16.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed from the International Lymphoma Study group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic classification project, National cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical use. *Cancer* 1982;49:2112.
- Cytryn AS, Putterman AM, Schneck GL, et al. Predictability of magnetic resonance imaging in differentiation of orbital lymphoma from orbital inflammatory syndrome. *Ophthalm Plast Rec* 1997;13:129-134.
- Cahill M, Barnes C, Moriarty P, et al. Ocular adnexal Lymphoma-comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol* 1999;83:742-747.
- Katz S, Rootman J, Goldberg RA. Secondary and Metastatic tumors of the orbit. Duane CD-ROM 2006; Chapter 46-Vol 2.
- Aviles A, Neri N, et al. Addition of a short course of chemotherapy did not improve outcome in patients with localized marginal B-cell Lymphoma of the orbit. *Oncology* 2006;70:173-176.
- Shick U, Lerman O, et al. Treatment of Primary orbital lymphomas. *Eur J Haematol* 2004;72:186-192.
- Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005;65(20): 9328-37.
- Janeway Jr, et al. *Inmunobiología*. Masson, 2000. ISBN 84-458-1176-2.
- Lemerrier C, Brocard MP, Puvion-Dutilleul F, et al. Class II histone deacetylases are directly recruited by BCL6 transcriptional repressor. *J Biol Chem* 2002; 277(24):22045-52.
- David G, Alland L, Hong SH, et al. Histone deacetylase associated with mSin3A mediates repression by the acute promyelocytic leukemia-associated PLZF protein. *Oncogene* 1998;16(19):2549-56.
- Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: no Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J.Natl. Cancer Inst* 92:1240-1251.
- Van der Gaag R. Immunological responses in the eyelid and orbit. *Eye* 1988; 2(Pt2):158-163.
- Dickinson AJ, Gausas RE. Orbital Lymphatics: do they exist? *Eye* 2006;20:1145-1148.
- Streilen JW. Immunoregulatory mechanisms of the eye. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:357-370.
- Coupland SE, Hermam H. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:901-013.