

Linfoma orbitario de células del manto atendido con quimioterapia

Orbital Lymphoma of Mantle Cell Treated with Chemotherapy

Odalys Cáceres Toledo¹ <https://orcid.org/0000-0003-3606-4535>

María Cáceres Toledo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1791-432X>

Claudia Roche Alvernas¹ <https://orcid.org/0000-0003-4349-3450>

José A Vicente Guerra¹ <https://orcid.org/0000-0003-3002-9907>

Runse Zhao¹ <https://orcid.org/0000-0002-1206-1623>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: alvaca@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los linfomas son tumores sólidos de células linfoides y se subdividen en Linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin (LNH). El caso a tratar es un tipo de LNH ubicado en la órbita ocular de una paciente. Su incidencia en la población aumenta con la edad, pudiendo presentarse incluso por encima de los 80 años.

Presentación del caso: Se presenta una paciente de 73 años de edad con exoftalmos bilateral y se le realiza un examen clínico ocular y sistémico. Los estudios imagenológicos muestran la tumoración de ambas órbitas, mayor en la derecha. El diagnóstico inicial fue pseudotumor inflamatorio de la órbita, confirmado por una primera biopsia. Debido a la ausencia de mejoría clínica con los esteroides, se repitió la biopsia. En esta ocasión, se tomó la mitad de la tumoración orbitaria izquierda. Según los estudios realizados por la patóloga, se trata de un Linfoma de Células del Manto (LCM), secundario de la órbita, de alto grado de malignidad. La prueba histológica de ciclina fue crucial para el diagnóstico positivo y diferencial.

Resultados: Se decidió el tratamiento con quimioterapia con el esquema terapéutico CHOP, (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). Los

resultados fueron satisfactorios, con una sobrevida actual de 1 año de evolución.

Palabras clave: LCM; quimioterapia; Linfoma no Hodgkin; células B; ciclina; esquema terapéutico; CHOP; sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Lymphomas are solid lymphoid cell tumors. They are subdivided into Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The case to be treated is a type of NHL located in the ocular orbit of a patient. Its incidence in the population increases with age, which makes it possible to appear even at ages over 80 years.

Case presentation: The case is presented of a 73-year-old female patient with bilateral exophthalmos. A clinical ocular and systemic examination is performed. Imaging studies show the tumor in both orbits, larger on the right. The initial diagnosis was inflammatory pseudotumor of the orbit, confirmed by a first biopsy. Due to the lack of clinical improvement with steroids, biopsy was repeated. On this occasion, half of the left orbital mass was taken. According to the studies carried out by the pathologist, it is a mantle cell lymphoma (MCL), secondary to the orbit, with a high degree of malignancy. The histological test for cyclin was crucial for the positive and differential diagnosis.

Results: Chemotherapy treatment was decided with the CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone) therapeutic scheme. The outcomes were satisfactory, with a current survival of one year of evolution.

Keywords: MCL; chemotherapy; non-Hodgkin's lymphoma; B cells; cyclin; therapeutic scheme; CHOP; survival.

Entregado: 21/07/2020

Aprobado: 29/01/2021

Introducción

El LNH es un tumor sólido del sistema inmune derivado de linfocitos B (65 %) o T (35 %). La mayoría se originan en los ganglios linfáticos, pero de un 10 a un 25 %, se localizan en el tejido linfoide extranodal específicamente en: la órbita, la conjuntiva y los párpados. Pueden ser primarios de la órbita o secundarios, los cuales representan un bajo porcentaje del total de todos los LNH.^(1,2,3,4)

La incidencia aumenta con la edad, alcanzándose su máxima por encima de los 80 años.^(5,6,7,8) Su etiología es desconocida, aunque se ha asociado con su

desarrollo una gran variedad de factores, entre los que se encuentran: la edad, la genética, la exposición a tóxicos, el uso reiterado de tintes capilares negros y otros.^(1,2,3,4,5,6,7,8,9)

El linfoma del manto (LCM) es un LNH de células B, de agresividad intermedia, el cual no es frecuente (7-8 %), si se tienen en cuenta todos los casos en Estados Unidos y Europa. Es incurable y en la actualidad tiene una mediana de supervivencia global de unos 3 años, libre de la enfermedad aproximadamente un año con los tratamientos convencionales.^(2,3,4,5) Se origina en los linfocitos B de la zona interna del manto,^(3,4) y frecuentemente son linfocitos naive pre-germinales. La patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular a través de la marcación nuclear con Ciclina D1 (CCD-1), la disminución de la expresión del gen p14 y p16 y de las vías que intervienen en la respuesta al daño del Ácido Dextrorribonucleico (DNA), la apoptosis y la sobrevida.⁽⁵⁾

Presentación del caso

Paciente femenina de 73 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial esencial. Se le diagnosticó hepatitis C hace 5 años, con un seguimiento en la actualidad por un especialista en Gastroenterología.

Presenta catarata en un ojo, pero por ultrasonido se pudo constatar la ausencia de expansión intraocular. La ptosis palpebral es de causa mecánica debido al efecto de la tumoración orbitaria y palpebral. Se encuentra en un estadio avanzado de su enfermedad sistémica y orbitaria, sin toma de la médula y sangre periférica, con excelente respuesta terapéutica a la quimioterapia, al año de evolución., acude a la consulta de Neuroftalmología del Hospital "Hermanos Ameijeiras", remitida desde otro hospital con el diagnóstico clínico de pseudotumor inflamatorio de la órbita, confirmado por el resultado histológico de una biopsia de la tumoración orbitaria derecha.

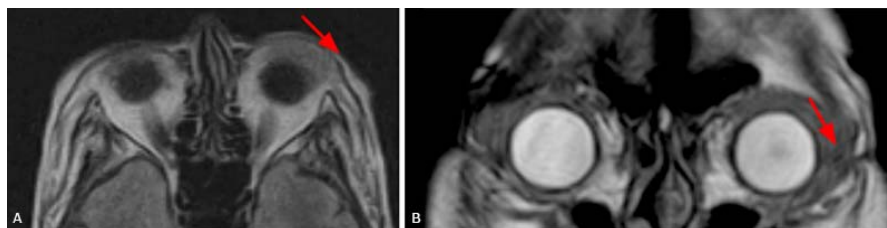
La figura 1, muestra el aspecto tumoral de ambas órbitas y es mayor en la izquierda, lo cual afecta la visión, debido a la imposibilidad total de abrir el párpado del ojo izquierdo (OI). La paciente abre con dificultad el ojo derecho (OD), operado de catarata con implante de un lente intraocular (LIO), sin complicaciones. El fondo de ojo es normal.



Fig. 1. Paciente antes del diagnóstico y del tratamiento

En la exploración oftalmológica, la agudeza visual del OD fue de 1/10. En el OI no fue posible la exploración debido a la presión que ejerce el tumor. Se aprecia una limitación de los movimientos oculares de ambos ojos (AO). En la ecografía realizada no se detecta expansión intraocular del tumor orbitario en ninguno de ellos. Se le suministró un tratamiento de 6 gramos de metilprednisolona, divididos en dos pulsos de 3 gramos cada uno, pero no respondió al mismo.

Se realiza un examen hematológico, el cual fue normal. La Tomografía computadorizada (TC) mostró la masa tumoral que ocupa casi toda la cavidad orbitaria (Fig. 2. A y B).

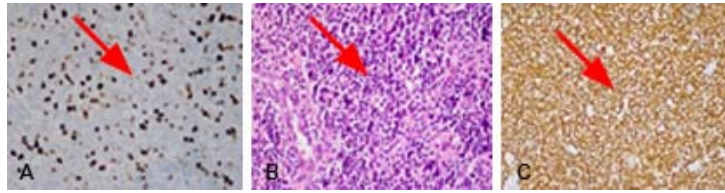


La flecha muestra el tumor que ocupa toda la órbita anterior izquierda y es mayor que el de la derecha.

Fig. 2. Resonancia Magnética de órbitas. A. Corte axial. B. Corte coronal.

En la TC de abdomen se observaron múltiples adenopatías. Se realizó un rastreo ganglionar por ultrasonido modo B y se detectaron grandes adenopatías en tórax, abdomen y región inguinal.

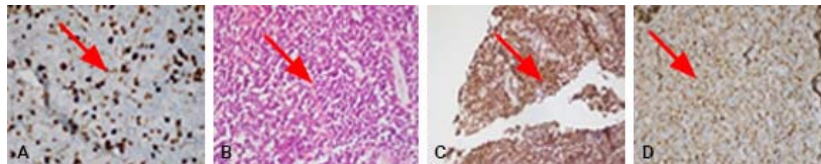
El grupo multidisciplinario que atendió a la paciente, integrado por especialistas en Neurooftalmología, Anatomía Patológica y Hematología, decidió la realización de la biopsia exéretica del ganglio inguinal, debido al riesgo que implicaba hacerlo en el tórax y el abdomen, por su cercanía al hilio hepático. Se observó la infiltración de linfocitos pequeños. (Fig. 3. A, B y C). El medulograma realizado fue normal.



La punta de la flecha indica la infiltración de los linfocitos en las tres figuras.

Fig. 3A. Corte histológico del ganglio inguinal. **B.** Tinción con hematoxilina y eosina. **C.** Anti CD/20.

A solicitud de los especialistas en Hematología, se realizó una nueva biopsia de la tumoración orbitaria derecha. Se tomó la mayor parte de la masa que ocupaba la porción anterior de la cavidad orbitaria, y se extrajo la mitad de la misma con fines diagnósticos y terapéuticos. Dicho proceder, disminuyó la compresión e isquemia que ejercía sobre el OD. La citología encontrada fue similar a la detectada en la región inguinal (Fig. 4. A, B, C y D)



La punta de la flecha indica la infiltración de los linfocitos en las tres figuras.

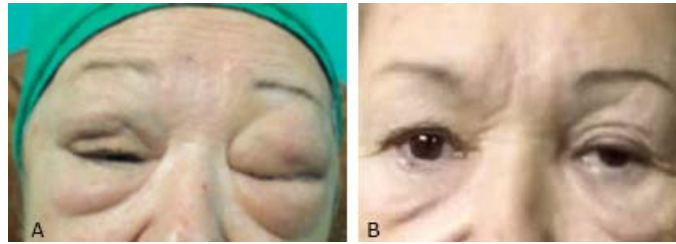
Fig. 4A. Corte histológico del tumor orbitario. **B.** Tinción con hematoxilina y eosina. **C.** Anti CD/20 **D.** prueba de ciclina.

El diagnóstico clínico e histológico fue LNH de bajo grado de malignidad. Debido a la normalidad de la serie leucocitaria y por la ausencia de síntomas generales, inicialmente el equipo multidisciplinario sugirió una conducta expectante.

A la muestra de tejido se le realizó a un estudio de inmunohistoquímica y el test de la ciclina (Fig. 4C). Se diagnosticó un linfoma de células del manto (LCM), lo cual modificó la conducta terapéutica, el pronóstico visual y de la vida de la paciente.

Se decidió entonces, el tratamiento con quimioterapia, según esquema terapéutico CHOP, (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona), con un total de 6 ciclos y una duración de 21 días cada uno.

En la figura 5 se muestra a la paciente antes y después del tratamiento, donde se refleja la mejoría clínica y la disminución de la masa tumoral de ambas órbitas a los 6 meses de tratamiento. Será evaluada por ambas especialidades con un examen sistémico no invasivo cada 6 meses durante 5 años.



Nótese la desaparición total del tumor en la órbita derecha y parcial en la izquierda, lo que permite la apertura palpebral posterior al tratamiento.

Fig. 5A. Paciente antes del tratamiento. B. Después del tratamiento con quimioterapia.

Discusión

La comunidad científica coincide en que el diagnóstico histopatológico en los pacientes con LNH es crucial, sobretodo en el LCM, ya que determina la conducta a seguir. Sin embargo, es importante conformar un equipo multidisciplinario que permita la evaluación integral y el seguimiento evolutivo del paciente.^(1,2,3,4,5,6,7,8,9)

Varios autores,^(8,9,10,11,12) consideran que la evolución clínica de los pacientes con LCM es relativamente agresiva con respuesta pobre al tratamiento y una sobrevida de alrededor de 3-4 años. La remisión completa se obtiene en el 6-35 % de los pacientes y el periodo de supervivencia libre de enfermedad es corto.⁽¹¹⁾

En la literatura revisada, se plantea que la infiltración de la médula ósea, independientemente de la afectación de sangre periférica, ocurre en la mayoría de los pacientes.^(8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18) Los pólipos intestinales pueden estar asociados con grandes masas tumorales, habitualmente ileocecales y linfadenopatía regional. Sin embargo, la paciente que se presenta con un año de sobrevida, no tiene infiltración medular, ni afectación en sangre periférica y con ausencia de poliposis. Solo se observaron múltiples adenopatías en tórax, abdomen y región inguinal.

En una revisión realizada por *Khosravi* y otros,⁽³⁾ en el año 2007, se plantea que el LCM es una enfermedad propia de personas de la tercera edad, con predominio del sexo masculino y una supervivencia media de 3-5 años. No obstante, pueden considerarse curados con la quimioterapia.

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan un estadio IV, con afectación de diversos órganos como los ganglios linfáticos, el bazo, el anillo de Waldayer, la médula ósea e incluso las estructuras extra ganglionares como el tracto gastrointestinal, dando lugar a la poliposis linfomatoidea. En el año 2018, se publicó un caso con LCM orbitario con

expansión intraocular.⁽¹³⁾ Afortunadamente, esta localización es muy rara, la cual ha sido clasificada por sus autores como casi anecdótica e inusual. La afectación bilateral puede ser una de las formas de presentación del LCM, según el reporte de un caso publicado en el año 2017 en Turquía.⁽¹⁴⁾

La paciente estudiada tiene catarata en un ojo, pero por ultrasonido se pudo constatar la ausencia de expansión intraocular. La ptosis palpebral es de causa mecánica debido al efecto de la tumoración orbitaria y palpebral.

En la serie de 42 pacientes con diagnóstico de LNH de la órbita, publicado por *Perdomo* y otros,⁽¹⁸⁾ en el Instituto Cubano de Oncología y Radiobiología, se reporta un predominio en mujeres mayores de 60 años y mayor afectación unilateral de los tejidos intraorbitarios. Los resultados fueron satisfactorios con el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia.

Según *Balagué* y otros,⁽⁴⁾ el estudio de la proteína Ciclina D1, por inmunohistoquímica en parafina, tiene un 90 % de sensibilidad en la confirmación del LCM y es la base fundamental para el diagnóstico diferencial con otros tipos de linfomas.

En el caso que se presenta, la paciente es añosa, en un estadio avanzado de su enfermedad sistémica y orbitaria, sin afectación intraocular, ni toma de la médula y sangre periférica, con excelente respuesta terapéutica a la quimioterapia, al año de evolución.

Varios autores consideran que el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa a nivel clínico y si es posible a nivel molecular.^(8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18) El R-CHOP convencional no es recomendado como único tratamiento, existen otros esquemas como el nórdico y el trasplante medular alogénico, aunque no se recomiendan en pacientes mayores de 65 años.^(10,11,12,13,14,15,16)

La mejoría clínica de la paciente fue evidente con el esquema CHOP, por lo que se decidió no utilizar tratamientos más agresivos y continuar su seguimiento evolutivo.

El grupo multidisciplinario que la atiende en la actualidad fue primordial en el diagnóstico y tratamiento acertado, pero se debe enfatizar en la insistencia y pericia de la patóloga con el procesamiento de las muestras tumorales extraídas, hasta llegar al diagnóstico de certeza.

El primer planteamiento diagnóstico de la paciente fue: pseudotumor inflamatorio de la órbita bilateral.⁽¹⁷⁾ Se conoce que el tratamiento con

esteroides es terapéutico pero que también confirma el diagnóstico, por lo que un fracaso o ausencia de mejoría clínica a la corticoterapia, como sucedió en este caso, es una alerta para sospechar otra etiología y continuar investigando.

La confirmación histológica fue crucial en la conducta terapéutica a seguir en esta paciente, por lo que basado en la experiencia con este caso y en la de otros autores,^(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15) se recomienda a los colegas oftalmólogos que la biopsia se realice con las condiciones necesarias para tomar una cantidad suficiente de tejido tumoral, lo cual garantice un diagnóstico histopatológico de certeza, pues no solo está en riesgo la visión sino la vida.

Se concluye que la paciente padece un LCM secundario de la órbita, de alto grado de malignidad. El esquema CHOP, fue satisfactorio, tanto por sus resultados como por la sobrevida de la paciente.

Referencias bibliográficas

1. Correa Negrete LG, Melero M, Avagnina A. Masa orbitaria como forma de presentación de Leucemia/Linfoma Linfoblástico B. Hematología. 2013[acceso:11/4/2020];17(1):86-88. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/Revista/resumen.asp?id=5092>
2. Pizarro Barrera M, Corredor Casas S, Salcedo Casillas G, Rodríguez Reyes A. Linfoma orbitario: reporte de un caso. Rev Mex Oftalmol. 2006[acceso:11/4/2020];80(2):89-92. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=17133>
3. Khosravi Shahi P, Del Castillo Ruedas A, Pérez Manga G. Linfoma del manto. An Med Interna. 2007[acceso:11/4/2020];24:142-5. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007000300010
4. Balagué O, Colomo L, Campo E. Linfoma de células del manto. REV ESP PATOL. 2004[acceso:11/4/2020];37(2):159-72. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-37535>
5. Karlin J, Peck T, Prenshaw K, Portell CA, Kirzhner M. Orbital mantle cell lymphoma presenting as myasthenia gravis. Orbit. 2017;36(6):365-9. Pubmed:PMID:28820310
6. Olsen TG, Heegaard S. Orbital lymphoma. Surv Ophthalmol. 2019;64(1):45-66. Pubmed: PMID:30144455.

7. Di Nisioa L, Zárateb J, Weila D. Linfomas orbitarios. *Oftalmol Clin Exp*. 2017[acceso:11/4/2020];10(3). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321>
8. Briscoe D, Safieh C, Ton Y, Shapiro H, Assia E, Kidron D. Characteristics of orbital lymphoma: a clinicopathological study of 26 cases. *Int Ophthalmol*. 2018;38:271-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0457-y>
9. Verma S, Gupta N, Mohindra S, Sachdeva MS, Rajwanshi A. Primary orbital mantle cell lymphoma: Flow cytometric immunophenotyping as an adjunct to fine-needle aspiration cytology for diagnosis. *Cyto Journal*. 2017;14:2. DOI: <https://doi.org/10.4103/1742-6413.198816>
10. Sachanas S, Gerassimos D, Pangalis T. Combination of Rituximab-Clorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: highly effective regimen. *Leuk-Lymph*. 2011;52;3:387-9. DOI: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10428194.2010.534518>
11. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol*. 2012[acceso:11/4/2020];30:3-6. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/225085077>
12. Albano D, Laudicella R, Ferro P, Allocca M, Abenavoli E, Buschiazzo. et al. The Role of 18F-FDG PET/CT in Staging and Prognostication of Mantle Cell Lymphoma: An Italian Multicentric Study. *Cancers*. 2019;11(12):183. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11121831>
13. Iqbal M, Castano Y, Mohamed A T, Dabaja K. Intraocular involvement of Mantle cell lymphoma: A case report and literature review. *Hematol Oncol Stem Cell*. 2019;3:1658-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.03.002>
14. Koban Y, Özlece H, Ayar O, Koç M, Çelik H, Yazar Z et al. Mantle Cell Lymphoma Presenting with Acute Bilateral Ophthalmoplegia. *Turk J Ophthalmol*. 2017[acceso:11/4/2020];47:235-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563554/>
15. Rasíc D, Knezevic M, Tercíc T, Vlajković G. Bilateral ocular panadnexal mass of initial presentation of systemic blastoid variant of mantle-cell lymphoma. *Survey of ophthalmology*. 2017;62:83-8 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19429588/>
16. Knudsen MKH, Rasmussen PK, Coupland SE, Esmaeli B, Finger PT, Graue GF, et al. Clinicopathological features of ocular adnexal mantle-cell

lymphoma in an international multicenter cohort. JAMA Ophthalmol. 2017;135(12):1367-74. PubMed.PMID:29121219

17. Hemadymes W. Karesh, John C. Baer K, Ramzi KH. Noninfectious orbital inflammatory disease. En Duane's Ophthalmology on CD-ROM. Tasman E, Jaeger E (ed). Version 2. Lippincott Williams and Wilking; 2006.

18. Perdomo F, Saborit Y, Ortiz D, Jiménez J. Características clínico-patológicas y tratamiento del linfoma orbitario. Revista Cubana de Oftalmología. 2019[acceso:11/4/2020];32(4). Disponible en: http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/809/html_434

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Odalys Cáceres Toledo: Búsqueda de la bibliografía y elaboración del documento final.

María Cáceres Toledo: Búsqueda de la bibliografía y elaboración del documento final.

Claudia Roche Alvernas: Búsqueda de la bibliografía y elaboración del documento final.

José A Vicente Guerra: Búsqueda de la bibliografía y la elaboración del documento final.

Runse Zhao: Búsqueda de la bibliografía y elaboración del documento final.