

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SERVICIO DE OFTALMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.**

LINFOMA NO HODGKIN DE LOS ANEXOS OCULARES: REVISION DEL 2000 AL 2006 EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA
PRESENTA
DRA. SILVIA PATRICIA GUEVARA ESPINO**

ASESORES DE TESIS: DRA. GUADALUPE TENORIO GUAJARDO

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESPONSABLE:

Dra. Silvia Patricia Guevara Espino
Médico Residente
Servicio de Oftalmología del Hospital General de México

Firma

TUTOR DE TESIS

Dra. Guadalupe Tenorio Guajardo
Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México

Firma

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por su apoyo incondicional en todas las metas que me he propuesto y por estar siempre a mi lado.

A MIS HERMANOS

Por ser un incentivo más en la vida y cariño incondicional.

A MIS MAESTROS

Gracias a aquellos que compartieron sus conocimientos conmigo, gracias a aquellos que no solo compartieron sus conocimientos sino que además me ofrecieron su amistad y apoyo, gracias muchas gracias.

A MIS AMIGOS

Por estar siempre a mi lado. Gracias por su amistad a mis nuevos amigos que conocí durante estos tres años con los que pase momentos muy agradables y que seguramente muchos de ellos no olvidare.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento muy especial al Dr. Avissai Alcántara Vázquez, Jefe del Servicio de Patología del Hospital General de México, así como a su personal que labora con él, ya que amablemente me proporcionaron la información que les solicite para hacer posible este estudio. Un agradecimiento también a la Dra. Silvia Rivas Vera Medico de Base del Servicio de Hematología del Hospital General de México a quien inicialmente le surgió la inquietud de realizar un estudio con linfomas tipo MALT de la órbita, el cual espero se pueda realizar en un futuro y que el trabajo aquí presente sirva como un antecedente.

ÍNDICE

I.	MARCO TEORICO	
	Introducción	1
	Epidemiología.....	2
	Etiopatogenia.....	4
	Clasificación.....	8
	Linfoma de los anexos oculares.....	15
II.	ESTUDIO CLINICO	
	a) Planteamiento del problema.....	20
	b) Justificación.....	20
	c) Objetivos.....	20
	d) Diseño de estudio.....	21
	e) Material y Métodos	
	1. Población y muestra.....	21
	2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	22
	3 .Variables analizadas.....	22
	4. Procedimientos.....	23
	5. Análisis estadístico.....	23
	6. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	23
III.	RESULTADOS	24
IV.	DISCUSIÓN.....	26
V.	CONCLUSIONES.....	29
VI.	BIBLIOGRAFÍA.....	29
VII.	ANEXOS.....	32

RESUMEN

Objetivo: Conocer los aspectos epidemiológicos y las características clínicas e histopatológicas en los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de los anexos oculares, en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 2000 al 2006.

Diseño del estudio: Es un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Métodos: Se revisaron los expedientes clínicos del Servicio de Oftalmología con diagnóstico de Linfoma o sospecha de linfoma, seleccionándose solo aquellos que se les haya realizado biopsia y que el diagnóstico histopatológico reportara Linfoma No Hodgkin de los anexos oculares. Analizándose las siguientes variables edad, sexo, síntoma de presentación, tiempo de evolución, localización, ojo afectado, pruebas de inmunohistoquímica positivas y tipo de tratamiento que recibieron.

Resultados: Se analizaron 12 casos. Observándose un gran predominio en mujeres (75%). La edad promedio fue de 61.66 años de edad. El síntoma de presentación más frecuente fue la proptosis con una frecuencia del 58.33%. Los tipos de linfoma que predominaron fueron el LNH tipo MALT (33.33%) y el LNH difuso de células pequeñas (33.33%). El ojo que más se afectó fue el ojo izquierdo (66.66%), no hubo ningún caso bilateral. La localización más frecuente fue en la órbita en el 83.33% de los casos. Fueron positivos a CD20 en la inmunohistoquímica el 83.33% de las muestras, ya que a dos biopsias no se le realizó inmunohistoquímica. Todos los pacientes recibieron quimioterapia. El promedio de seguimiento de los pacientes es de 30.6 meses hasta entonces estables.

Conclusiones: Las características epidemiológicas y clínicas son similares son en su gran mayoría a las reportadas en la literatura, a excepción del sexo ya que en la literatura se reporta que es ligeramente más frecuente que en los hombre encontrando nosotros una gran predominancia por las mujeres (75%). En la literatura se reporta que en los últimos años ha aumentado en frecuencia el linfoma de tipo MALT, sin embargo nosotros los encontramos en igual frecuencia que el LNH difuso de células pequeñas sin embargo nosotros encontramos una gran predominancia por las mujeres (75%); sin embargo se requiere realizar una revisión más extensa para poder ampliar la información y así establecer un patrón epidemiológico en nuestro país y mejorar nuestras herramientas diagnosticas y terapéuticas.

Palabras clave: Linfoma No Hodgkin, anexos oculares, linfoma tipo MALT.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células nativas de los tejidos linfoides, es decir, linfocitos, histiocitos, sus precursores y las células derivadas de ellos. Los linfomas se dividen en dos grandes categorías: linfoma de Hodgkin y todos los demás linfomas, llamados linfomas no Hodgkin. (1)

El término utilizado para describir esta enfermedad tiene un contexto histórico. El Linfoma de Hodgkin fue llamado así porque Thomas Hodgkin describió varios casos en 1832 que fueron aceptados como una nueva condición maligna que afectaba los ganglios linfáticos. Fue casi 40 años después que el concepto de linfomas (llamado originalmente linfosarcoma), a diferencia de linfoma de Hodgkin, fue propuesto por Virchow, Cohnheim y Billroth a fines del siglo XIX. El Linfoma de Hodgkin ha continuado recibiendo reconocimiento especial por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual influye en la clasificación de las enfermedades por todo el mundo. La enfermedad fue llamada enfermedad de Hodgkin durante unos 170 años y su nombre cambio oficialmente a linfoma de Hodgkin cuando se acumuló suficiente evidencia de que el cáncer se origina en un linfocito. Aun cuando la enfermedad se manifiesta principalmente en los ganglios y tejidos linfáticos, no se supo con seguridad en que célula se originaba hasta fines del siglo XX. (1,2)

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de cánceres linfoproliferativos que tienen diferentes modelos de comportamiento y diversas respuestas al tratamiento.

Al igual que el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin se origina generalmente en los tejidos linfoides y puede diseminarse a otros órganos; puede derivar de los linfocitos B (65%) o T (35%). (2) Sin embargo, el LNH es mucho menos previsible que el linfoma Hodgkin y tiene una mayor predisposición por diseminarse a sitios extraganglionares. El pronóstico depende del tipo histológico, el estadio y el tratamiento. (1,2)

La mayoría se originan en los ganglios linfáticos, pero en un 10-25% se localizan en el tejido linfoide extranodal, es decir, lugares que normalmente no están incluidos dentro de los tejidos como linfoides primarios; un ejemplo de LNH de localización extraganglionar es el que ocurre en los anexos oculares (conjuntiva, párpados, glándula lagrimal y órbita), así como en estómago, pulmón, tiroides y glándulas salivales. A estos linfomas se les denomina LNH extraganglionares primarios. (1)

Los linfomas de anexos oculares representan neoplasia linfoides malignas que se pueden desarrollar como tumores primarios o secundarios en la órbita, glándula lagrimal, conjuntiva y párpados. La mayoría de estos linfomas son de tipo no Hodgkin de células B. De éstos, los más frecuentes son los linfomas extranodales de la zona marginal de células B (tipo MALT). (3) Según Freeman, los LNH de esta localización, considerando tanto los primarios como los secundarios, representan el 4,5 % de todos los LNH y sólo el 1 % son primarios.(4)

EPIDEMIOLOGIA

Los linfomas no Hodgkin representan 5% de nuevos casos de cáncer en hombres y 4% en mujeres cada año en los Estados Unidos de Norteamérica; corresponden además a 5% como causa de muerte en estos pacientes. La

incidencia aumenta con la edad, alcanzándose la máxima por encima de los 80 años. (5)

En nuestro país no existen tasas de incidencia de esta enfermedad, debido a la ausencia de registros poblacionales de cáncer. Sin embargo, recientemente se constituyó un Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM), en colaboración con la Asociación Mexicana de Patólogos, la Dirección General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Cancerología. En 1995, por medio del RHNM, se registraron 75 675 casos nuevos de cáncer en México. Cabe destacar que dicho registro no tiene base poblacional, sino sólo representa la frecuencia relativa de tumores malignos con diagnóstico histológico de un centro hospitalario; sin embargo, ilustra el problema de cáncer en nuestro país a partir de los casos nuevos notificados anualmente.

El Instituto Nacional de Cancerología, publicó la revisión de sus registros en el periodo comprendido entre 1985 y 1994, en el cual se registraron 28 581 pacientes con confirmación histológica de cáncer. El LNH correspondió al tercer tipo en frecuencia (7.1%) de los cánceres que afectaron al sexo masculino y el cuarto en frecuencia (2.6%) en el sexo femenino. (6)

Los linfomas no Hodgkin orbitarios, primarios o secundarios, representan el 4.5% de todos los linfomas no Hodgkin y sólo el 1% son primarios. (4) Es el tumor maligno primario más frecuente de la órbita y los infiltrados linfoides suponen un 10-15% de todas las masas orbitarias. (2)

Los linfomas de los anexos oculares (conjuntiva, glándula lagrimal y órbita) constituyen aproximadamente el 8% de todos los linfomas extraganglionares. (7) Representan el extremo del espectro de las lesiones linfoproliferativas, y en el otro lado se encuentra la hiperplasia linfoide reactiva benigna. Para aumentar la complejidad diagnóstica existe una “zona gris” entre los dos polos del espectro en la que no se puede establecer un diagnóstico exacto mediante técnicas histológicas convencionales. (8)

ETIOPATOGENIA

La biología molecular ha proporcionado indicios de la patogénesis de estos trastornos. El caso mejor estudiado lo constituye el linfoma de Burkitt, en el cual se ha identificado una anomalía citogenética característica, la cual consiste en la traslación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 8 y 14. El protooncogén *c-myc* se traslada de su posición normal en el cromosoma 8 hacia el locus de la cadena pesada en el cromosoma 14. Las células asignadas para la diferenciación como linfocitos B tienen mayores probabilidades de un refuerzo en la expresión de este locus de la cadena pesada, y es probable que la sobreexpresión del *c-myc* (en esta nueva posición anómala) se vincule con la transformación maligna. En los linfomas foliculares, la traslación de un posible oncogén *bcl-2* del cromosoma 8 hacia el locus de la cadena pesada en el cromosoma 14 desempeña una función similar. ⁽¹⁾

Como tumores del sistema inmunitario que son, los LNH pueden originarse en las células T, las células B y los histiocitos; pueden distinguirse basándose en las características fenotípicas y moleculares de las células tumorales. La inmensa mayoría de los LNH (80 a 85%) son originados en las células B; el resto son en su mayoría tumores de células T. Los tumores de histiocitos o macrófagos son bastante infrecuentes. ⁽¹⁾ Los tumores de las células T y B pueden representar células detenidas en cualquier fase de su vía de diferenciación. ^(1,2,3)

Histológicamente, las células linfoides muestran dos patrones de crecimiento diferentes: o bien se agrupan en nódulos identificables (linfoma nodular), o se extienden de forma difusa por todo el ganglio (linfoma difuso). Con cualquiera de los patrones, la arquitectura ganglionar normal se destruye completamente. La distinción entre linfomas nodulares y difusos, propuesta inicialmente por Rappaport, ha demostrado ser un indicador importante y fiable del comportamiento

tumoral. En general, una arquitectura nodular (o folicular) se asocia a un pronóstico significativamente mejor que el patrón difuso. (1)

Debe recordarse que las células B normales forman folículos en el interior de los ganglios linfáticos; las células B malignas tienden a reproducir esta conducta con la formación de nódulos, es por esto, que los linfomas nodulares estén compuestos exclusivamente de células B. Lukes fue el primero en señalar que durante la diferenciación inducida por el antígeno en el interior de los centros germinativos de los ganglios linfáticos, las células B normales experimentan una serie de cambios morfológicos. Esta transformación de las células B pequeñas en inmunoblastos activados se caracteriza por modificaciones en el tamaño nuclear y en la configuración nuclear (hendiduras o pliegues). Una secuencia de cambios propuesta es la siguiente: de células pequeñas hendidas a células grandes hendidas, después a células pequeñas no hendidas y posteriormente a células grandes no hendidas. Los linfomas nodulares que surgen de estas células del centro folicular están compuestos por cualquiera de estos patrones de diferenciación, como si se hubieran detenido en una determinada etapa de la transformación. Sin embargo, las células centrofoliculares neoplásicas se pueden diseminar también difusamente en los ganglios linfáticos y causar igualmente linfomas difusos.

Morfológicamente, algunas de las células centrofoliculares grandes tienen una misteriosa similitud con los histiocitos. Esto causó en el pasado la impresión errónea de que los tumores compuestos de grandes células centrofoliculares eran de origen histiocítico.

Dentro de cada grupo pronóstico hay varios tipos morfológicos basados en la arquitectura (folicular o difusa) y el aspecto citológico de las células. No se intenta clasificar estos tumores malignos por su célula de origen, debido a que en general el inmunofenotipo no ha demostrado tener valor pronóstico significativo. (1-4)

La identificación inmunológica de los marcadores de superficie celular en los linfocitos puede usarse para identificar los tumores que contienen células B ó T, así como su origen de células monoclonales o policlonales. La gran mayoría son de origen de células B, por eso es básica la identificación de las inmunoglobulinas de superficie en la membrana plasmática del linfocito B. El 50% de las linfoproliferaciones orbitarias van a ser monoclonales y el otro 50% policlonales. (1,7)

En la mayoría de los casos de los LNH extraganglionares, la causa es desconocida, pero se han asociado a diversos factores a su etiología tales como:

a) Inmunosupresión: se han descrito algunos casos en pacientes con artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto así como con antecedentes de transfusiones sanguíneas. (5)

b) Agentes infecciosos: pacientes que cursan con infecciones por virus de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana (9) , HTLV tipos I y II, HVC e incluso *Helicobacter pylori*; se han reconocido recientemente una probable asociación con el desarrollo posterior de algunos LNH.

En recientes estudios se ha encontrado una asociación entre *Helicobacter pylori* y linfoma MALT gástrico en donde a los pacientes se les administra tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori* observándose que pueden resolverse muchos casos de complicación gástrica localizada. Después de un régimen antibiótico regular, el 50% de los pacientes muestran resolución del MALT gástrico en endoscopia hecha después de tres meses. Otros pacientes pueden mostrar resolución después de 12 a 18 meses de observación. De los pacientes que alcanzaron una remisión total 30% muestran una monoclonalidad en un reordenamiento en la cadena pesada de las

Inmunoglobulinas en las biopsias del estómago con una mediana de seguimiento de 5 años. Se desconoce la implicación clínica de este hallazgo. Un desplazamiento t(11;18) en pacientes con MALT gástrica predice una respuesta precaria a la terapia con antibióticos para la prueba negativa del *Helicobacter pylori*, y una respuesta precaria a la quimioterapia alquilante oral. (10,11) Existen estudios en donde después de haber encontrado la presencia de *Chlamydia psittaci* en las biopsias por medio de PCR en los pacientes con linfoma MALT de los anexos oculares, se les administra terapia con antibióticos, específicamente doxiciclina contra la *Chlamydia psittaci* dio como resultado una remisión duradera en varios pacientes en una serie pequeña anecdótica. (12) La enfermedad conocida por varios nombres como Linfoma abdominal Mediterráneo, enfermedad de cadena pesada o enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID, por sus siglas en inglés), que se presenta en adultos jóvenes en los países del Mediterráneo oriental, probablemente es otra versión del linfoma MALT que responde a antibióticos en sus estadios iniciales. *Campilobacter jejuni* ha sido identificada como una de las especies bacterianas relacionada con IPSID. (13)

c) Exposición a agentes tóxicos: estudios epidemiológicos sugieren un alto riesgo de desarrollar LNH después de exposición prolongada a algunos herbicidas derivados del ácido fenoxiacético, tiazínicos, insecticidas órgano-fosforados y fertilizantes; también se han descrito casos relacionados con exposición a radiación, solventes orgánicos y gases volátiles. (14)

d) Estilo de vida: los linfomas, como otras neoplasias, se han asociado con un alto consumo de proteínas animales y grasas; por el contrario, la ingesta frecuente de frutas y vegetales ricos en caroteno han demostrado en algunos estudios de población una relación inversa con el desarrollo de LNH; hábitos como el tabaquismo y el consumo frecuente de bebidas alcohólicas, así como el uso prolongado de tintes oscuros para el cabello parecen predisponer a la aparición de algunos linfomas, este último factor se ha descrito relacionado con LNH de alto grado y con linfomas foliculares.(15)

e) Susceptibilidad genética: estudios citogenéticos recientes han demostrado la presencia de la traslocación t (11,8) en algunos casos de linfomas extraganglionares B de la zona marginal, la presencia de esta alteración parecería estar relacionada con una resistencia a la terapia convencional en estos pacientes. Otras alteraciones descritas en individuos afectados por este linfoma es la trisomía 3. (16,17)

CLASIFICACION

Aunque hablamos de los LNH como un grupo de linfomas, debemos tener presente que en él se comprende un amplio espectro de enfermedades, que difieren en cuanto a la edad de comienzo, la célula originaria y la respuesta a la terapéutica. Por tanto, es necesario clasificar los LNH en varios subgrupos.

Pocas áreas de la anatomía patológica han suscitado tanta controversia y confusión como la clasificación de los LNH. En 1982, un grupo internacional de hemopatólogos decidió contener la creciente marea de clasificaciones proponiendo una más, posiblemente la definitiva, que se denominó Formulación de Trabajo de Uso Clínico (Working Formulation of Clinical Usage), ampliamente aceptada en la actualidad. La Formulación de Trabajo combinó los resultados de seis sistemas importantes de clasificación en una sola clasificación, esto permitió la comparación de estudios de diferentes instituciones y países. Existe también clasificación de Rappaport, que actualmente esta en desuso. (14, 31,32)

La clasificación de los linfomas constituye un motivo de controversia y evoluciona constantemente. El Nacional Center Institute PDQ ha patrocinado una declaración de trabajo que caracteriza a estos linfomas de acuerdo con su comportamiento biológico, sean indolores o agresivos. (14)

Formulación de trabajo	Clasificación de Rappaport
Grado bajo	
A. Linfocítico pequeño, compatible con leucemia linfocítica crónica	Linfocítico bien diferenciado difuso
B. Folicular, predominantemente de células hendidas pequeñas	Linfocítico indiferenciado nodular
C. Folicular mixto, de células hendidas pequeñas y células grandes	Mixto, linfocítico e histiocítico, nodular
Grado intermedio	
D. Folicular predominantemente de células grandes	Histiocítico nodular
E. De células hendidas pequeñas, difuso	Linfocítico mal diferenciado difuso
F. Mixto difuso, de células pequeñas y grandes.	Mixto, linfocítico e histiocítico, difuso
G. De células hendidas grandes o células no hendidas, difuso	Histiocítico difuso
Grado alto	
H. Inmunoblástico, de células grandes	Histiocítico difuso
I. Linfoblástico, de células convolutas o no convolutas	Linfoblástico difuso
J. De células no hendidas pequeñas	Indiferenciado difuso, de Burkitt o no de Burkitt

National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer 49 (10): 2112-35, 1982.

Según se ha ido entendiendo mejor el LNH y su diagnóstico histopatológico ha llegado a ser más sofisticado con el uso de técnicas genéticas e inmunológicas, se ha descrito un cierto número de entidades patológicas nuevas. Además, ha cambiado la manera de entender y de tratar muchos de los subtipos patológicos descritos anteriormente. Como resultado, la Formulación de Trabajo se ha vuelto obsoleta y menos útil para los clínicos y patólogos. Es por eso que patólogos europeos y americanos han propuesto una nueva clasificación, la Clasificación de Linfomas Europeo-Americana Revisada (REAL, por sus siglas en inglés). Desde 1995 los miembros de las sociedades europeas y norteamericanas de hematopatología han estado colaborando en la elaboración de una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que representa una versión actualizada del sistema REAL. (13)

La modificación de la clasificación REAL por la OMS reconoce tres categorías principales de malignidades linfoides basándose en la morfología y el linaje celular: neoplasmas de células B, neoplasmas de células T y célula natural killers, y linfoma de Hodgkin. Tanto los linfomas como las leucemias linfoides caen bajo esta clasificación porque tanto las fases sólidas como las circulantes se encuentran en muchos neoplasmas linfoides y la distinción entre ambos es artificial. Por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica de células B y el linfoma linfocítico pequeño de células B no son más que diferentes manifestaciones del mismo neoplasma como lo son los linfomas linfoblásticos y las leucemias linfocíticas agudas. Dentro de las categorías de células B y células T, se reconocen dos subdivisiones: neoplasmas precursores que corresponden a los estadios más tempranas de diferenciación y neoplasmas maduros diferenciados.

La nueva clasificación histopatológica se basa en la valoración morfológica de: patrón de arquitectura (nodular/difuso), población celular dominante(células:

pequeñas, grandes o mixtas) y las características nucleares (hendidadas/no hendidadas). Menos importante son el tipo y número de mitosis, etc. Analizando todos los datos hablamos de alto, intermedio y bajo grado de malignidad (3,4). La mayoría de los linfomas primitivos de los anexos oculares son linfomas B constituidos por células pequeñas, en menor proporción se pueden observar linfomas foliculares y linfomas B difusos de células grandes. Otros tipos de tumores son más raros (5).

La clasificación REAL actualizada de la OMS

Neoplasma de células B

I. Neoplasma precursor de células B: leucemia linfoblástica precursora aguda de células B (y linfoma linfoblástico precursor de células B (LBL, por sus siglas en inglés).

II. Neoplasma periférico de células B.

- A. Leucemia linfocítica crónica de células B y linfoma linfocítico pequeño de células B.
- B. Leucemia prolinfocítica de células B.
- C. Linfoma/inmunocitoma linfoplasmacítico.
- D. Linfoma de células de manto.
- E. Linfoma folicular.
- F. Linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo (MALT) tejido linfático relacionado con la mucosa.
- G. Linfoma nodal de zona marginal de células B (de células B ± monocitoide).
- H. Linfoma esplénico de zona marginal (linfocitos ± vellosos).
- I. Leucemia de células pilosas.
- J. Plasmacitoma y mieloma de células plasmáticas.
- K. Linfoma de células B grandes difuso.
- L. Linfoma de Burkitt.

Neoplasmas de células T y de supuestas células MN

I. Neoplasma precursor de células T: leucemia linfoblástica aguda precursora de células T y LBL.

II. Neoplasmas de células mortíferas naturales (MN) y células T periféricas.

- A. Leucemia linfocítica y leucemia prolinfocítica crónicas de células T.
- B. Leucemia linfocítica granular de células T.
- C. Micosis fungoides y síndrome de Sezary.
- D. Linfoma periférico de célula T, sin alguna otra caracterización.
- E. Linfoma hepatoesplénico de células T gamma y delta.
- F. Linfoma de apariencia paniculítica subcutáneo de células T.
- G. Linfoma angioinmunoblástico de células T.
- H. Linfoma extranodal de células T y de células MN, tipo nasal.
- I. Linfoma intestinal de células T, de tipo enteropático.
- J. Linfoma y leucemia de células T en adultos (virus linfótropo T humano [HTLV] 1+).
- K. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo sistémica primario.
- L. Linfoma anaplásico de células grandes, tipo cutáneo primario.
- M. Leucemia agresiva de células MN.

Linfoma de Hodgkin

I. Linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos.

II. Linfoma de Hodgkin clásico.

- A. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.
- B. Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos.
- C. Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta.
- D. Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos.

Sistema de subclasificación por estadios

El sistema de clasificación Ann Arbor se emplea comúnmente para pacientes con LNH. (13,14) En este sistema, el estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV del linfoma no Hodgkin en adultos pueden subclasificarse en categorías A y B: B para aquellos con síntomas generalizados bien definidos y A para aquellos que no presentan síntomas. La designación B se da a pacientes con cualquiera de los síntomas siguientes:

- Pérdida inexplicable de >10% del peso corporal en los seis meses anteriores al diagnóstico.
- Fiebre inexplicable con temperaturas superiores a 38 °C.
- Sudación nocturna exagerada.

Ocasionalmente, se usa sistemas especializados de clasificación. El médico debe estar consciente del sistema usado en un informe específico.

Estadio I

Linfoma no Hodgkin en estadio I significa complicación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o complicación localizada de un solo órgano o sitio extralinfático (IE, por sus siglas en inglés).

Estadio II

Linfoma no Hodgkin en estadio II significa complicación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o complicación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE, por sus siglas en inglés). [*Nota: El número de regiones de ganglios linfáticos complicadas se puede indicar con un subíndice (por ejemplo, II₃).*]

Estadio III

Linfoma no Hodgkin en estadio III significa complicación de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la complicación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE, por sus siglas en inglés), de la complicación del bazo (IIIS, por sus siglas en inglés), o de ambos, (IIIS+E, por sus siglas en inglés).

Estadio IV

Linfoma no Hodgkin en estadio IV significa complicación diseminada (multifocal) de uno o más sitios extralinfáticos con complicación asociada de ganglio linfático o sin ella, o con complicación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).

La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos, de los conglomerados linfáticos principales. El estadio IV se refiere a la enfermedad que está difusamente diseminada por todo un sitio extraganglionar, como el hígado. Si hay prueba patológica documentada de la complicación de uno o más sitios extralinfáticos, se indica el símbolo del sitio complicado, seguido por un signo de más. Los sitios se identifican con las siguiente inicial (corresponden a las palabras en inglés) N= ganglios, H= hígado, L= pulmón, M= médula ósea, S= bazo, P= pleura, O= hueso y D= piel.

La práctica actual asigna un estadio clínico (CS, por sus siglas en inglés) basada en los resultados de la evaluación clínica y un estadio patológico (PS, por sus siglas en inglés) basada en los resultados de procedimientos invasores más allá de la biopsia inicial.

Varios otros factores no incluidos en el sistema anterior de clasificación son importantes para la clasificación y el pronóstico de los pacientes con LNH. Estos factores incluyen edad, grado de funcionamiento, tamaño tumoral, valores de deshidrogenasa láctica y el número de sitios extraganglionares. (13,14)

LINFOMA DE LOS ANEXOS OCULARES

Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de cánceres de los linfocitos. Los trastornos varían en su presentaciones clínicas y cursos, los cuales van desde la enfermedad indolora hasta la enfermedad devastadora de rápida evolución. (16-18)

Los linfomas representan alrededor del 4% de las tumoraciones orbitarias. Casi en su totalidad don de tipo no Hodgkin y derivados de los linfocitos B (97%) ó T (3%). El linfoma de la zona marginal supone cerca de la mitad de los casos en las series recientes. Nacen a partir de linfocitos de la sustancia propia de la conjuntiva y de los acinos de la glándula lagrimal.

Los linfomas oculares malignos, primarios y secundarios, representan el 4,5% de los linfomas malignos no Hodgkin extranodales (18-20). La órbita es la localización más frecuente de este tipo de tumores, concretamente en la parte anterior dando una clínica muy diversa, pero presentándose en el 93% de los casos como una masa, edema palpebral, ptosis o una mezcla de las tres como en el caso que describimos (19-22, 25). Los linfomas tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) son linfomas primarios extranodales de tipo B, de bajo grado de malignidad, que permanecen localizados durante mucho tiempo y que raramente producen mortalidad. Son ligeramente más frecuentes en las mujeres que en los varones (1.3: 1) y de avanzada edad (17-23). Otros autores reportan que es por mucho más frecuente en los hombres, parece ser que esta diferencia se debe principalmente al lugar geográfico donde se realice la revisión. Los linfomas MALT son los linfomas primarios más frecuentes de los anexos oculares (19.20-24). Los linfomas oculares (conjuntivales, orbitarios) son casi siempre del tipo de linfocitos B; en muchas ocasiones es muy difícil distinguir con técnicas histológicas convencionales la naturaleza benigna o maligna de estos infiltrados linfoides. Las técnicas de inmunohistoquímica suelen ayudar poco, ya que tanto los infiltrados

linfoides benignos, como los linfomas (salvo rarísimas excepciones), son CD-20 positivos y BCL2 negativos (25,27). **Figura 1**

Los linfomas pueden mostrar restricción de cadenas kappa o lambda. El diagnóstico más definitivo recaería en la biología molecular (PCR), para demostrar la monoclonalidad de la lesión (25).

Inmunofenotípicamente los linfomas extraganglionares de la zona marginal de las células B tienen un perfil característico. Usualmente son negativos para CD5, CD10 y BCL-6 y positivos para CD79a, CD20, CD43 y BCL-2. Generalmente pueden demostrar también expresión monoclonal de cadenas pesadas y ligeras (tipo IgM) en estas neoplasias (3, 25). **Figura 2**

Existen estudios en los que se comprueba que el 19% de los pacientes con linfomas primarios de los anexos oculares, tienen extensión extraorbitaria en el momento del diagnóstico, por lo que se recomienda realizar una exploración sistémica en todos los casos de linfomas orbitarios, independientemente del tipo: TAC órbita-tóraco-abdominal, punción de médula ósea, estudio de la funcionalidad hepática, electroforesis con recuento hematológico y palpación de las cadenas linfáticas (26).

Habitualmente los linfomas orbitarios son como masas duras, indolorosas, de localización preferentemente superior, provocando desplazamiento del globo y exoftalmos, y no acostumbran a producir diplopía ni déficit visual.

El tejido linfoide ocular se encuentra en la órbita, en los párpados, las glándulas lagrimales y en la conjuntiva ocular, y protege al ojo contra antígenos extraños. Está compuesto por células histiocíticas tipo Langerhans, linfocitos T (numerosos, epiteliales y subepiteliales, y predominantemente T8), linfocitos B (escasos, sólo en el subepitelio y pueden estar agrupados en folículos) y células plasmáticas (tipo IgA, en raras ocasiones y asociadas a las glándulas de Krause).

La conjuntiva requiere de una atención particular, ya que constituye el único anexo ocular que posee su propio tejido linfoide, a partir del cual se puede originar un LNH que se incluye entre los llamados linfomas asociados a las mucosas o linfomas tipo MALT (mucosa associated lymphoide tissue), con sus características clínicas particulares, y que constituye el sitio más frecuente de LNH localizados en la órbita. Para referirse a los MALT localizados en la conjuntiva se emplea el término linfomas CALT o linfomas asociados al tejido linfoide de la conjuntiva. En algunos estudios que aparecen en la literatura médica no se define el sitio exacto de localización inicial, una razón pudiera ser que algunos de estos tumores pueden ser multifocales, otra puede ser porque estos tumores son poco infrecuentes para ser examinados por separado. (27,28)

En muchas ocasiones el diagnóstico histopatológico de estos LNH es difícil, sobre todo por que no siempre se puede obtener un fragmento tisular representativo del tumor, que permita un estudio microscópico e inmunohistoquímico completo, para garantizar con precisión el subtipo o variedad. A esto también puede contribuir a falta de la arquitectura que caracteriza el aspecto microscópico de los LNH. En casos dudosos debe realizarse estudios de reordenamiento genético de IgG, para descartar la presencia de lesiones benignas o pseudotumores, que son frecuentes en esta localización. (29-31)

Se presenta sobre todo en personas de 40 o más años de edad, principalmente durante 6ta u 8va décadas de la vida. En un alto porcentaje de casos la enfermedad es bilateral y se asocia con frecuencia a la toma del sistema nervioso central (SNC) o tejidos periorbitarios, incluida la piel y la región nasal. Las lesiones orbitarias anteriores pueden palparse y tienen una consistencia blanda, a veces el linfoma puede estar confinado a la conjuntiva o las glándulas lagrimales, respetando la órbita. En la estadificación de estos pacientes, que debe ser el mismo para cualquier paciente con un LNH de cualquier localización, debe añadirse una tomografía axial computarizada (TAC) de la zona orbitaria y craneal,

para conocer la extensión real del tumor y realizar examen del líquido cefalorraquídeo, sobre todo en los subtipos histopatológicos agresivos. Las lesiones orbitarias pueden permanecer localizadas durante años, sobre todo Las clasificadas en estadio I o II, entre el 30 y el 60 % de los pacientes con lesiones poco diferenciadas que pueden hacerse sistémicas en el curso de la enfermedad.^(32,33)

En la actualidad, mediante los estudios inmunohistoquímicos es preciso determinar la malignidad o benignidad de la muestra, y se emplea la clasificación de LNH que se acepta o emplea en cada centro, generalmente la Formulación de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS). ⁽³¹⁻³³⁾

En cuanto al tratamiento de los linfomas primarios se utilizará radioterapia local a dosis que oscilan entre 25 y 45 Gy o quimioterapia, a la cual los linfomas son altamente sensibles. Puede haber complicaciones visuales como cataratas queratopatía o toxicidad a nivel de retina. Su eficacia se muestra por la ausencia de recaída en la localización inicial, aunque pueden haber recaídas en el ojo contralateral o tener una recurrencia sistémica. En los linfomas de células grandes en estadio localizado puede utilizarse quimioterapia asociada a la radioterapia. Si el linfoma orbitario es secundario se aplica quimioterapia sistémica y se asocia radioterapia cuando la respuesta ocular no sea óptima.

Considerando todos los tipos de linfomas no Hodgkin, sólo la mitad de los pacientes permanecerán libres de afectación extraocular a los 5 años de seguimiento ^(13, 31-33). Por ello es necesario un control mínimo durante 5 años para evaluar el riesgo de recaída en los linfomas no agresivos y el riesgo de muerte asociado al linfoma, ya que estos pacientes suelen fallecer finalmente a causa del linfoma.

El pronóstico depende en gran medida de lo siguiente: qué tan avanzada está la enfermedad, la presencia o ausencia de metástasis, la respuesta a la terapia, la edad y el estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente a determinados medicamentos, procedimientos o terapias y los nuevos acontecimientos en el tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO

a) Planteamiento del problema

Cuales son las características epidemiológicas clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnostico de Linfoma No Hodgkin de los anexos oculares.

b) Justificación

Los linfomas orbitarios representan una causa frecuente de proptosis del globo ocular, después de los procesos inflamatorios y alteraciones vasculares de la orbita; representando alrededor del 4% de las tumoraciones orbitarias. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos recientes en nuestra población que nos permitan conocer las características clínicas e histopatológicas de los linfomas de los anexos oculares para identificar factores pronósticos para así planificar una mejor atención y proponer nuevas alternativas terapéuticas.

c) Hipótesis

Debido a las características del estudio no se requiere formulación de hipótesis.

d) Objetivos

Objetivos generales:

Conocer los aspectos epidemiológicos así como las características clínicas e histopatológicas en los pacientes con diagnóstico de linfoma de los anexos oculares.

Objetivos específicos:

- Estimar la frecuencia de linfoma de los anexos oculares en el servicio de Oftalmología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 2000 al 2006
- Describir las características clínicas de los pacientes
- Describir las características histopatológicas de las biopsias tomadas de los pacientes con diagnóstico de linfoma de los anexos oculares
- Describir las características inmunohistoquímicas de las biopsias tomadas de los pacientes con diagnóstico de linfoma de los anexos oculares

e) Diseño del estudio

Es un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que se realizó en el Servicio de Oftalmología del Hospital General de México en el periodo comprendido del 2000 al 2006

f) Material y Métodos

1. Población y muestra

Población: Todos los pacientes que acudieron al servicio de Oftalmología del Hospital General de México.

Tamaño de la muestra: Se capturaron 12 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de Linfoma No Hodgkin de los anexos oculares en los expedientes clínicos oftalmológicos.

2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Pacientes con sospecha clínica de linfoma de los anexos oculares y que hayan sido sometidos a toma de biopsia
- Que el resultado histopatológico haya reportado Linfoma No Hodgkin

Criterios de exclusión

- Pacientes con sospecha clínica de linfoma de los anexos oculares que no hayan sido sometidos a toma de biopsia

Criterios de eliminación

- Que el resultado histopatológico haya reportado un diagnóstico diferente a Linfoma No Hodgkin

3. Variables analizadas

- Edad
- Sexo
- Síntoma de presentación
- Tiempo de evolución
- Localización y lateralidad
- Diagnóstico histopatológico
- Reacciones inmunohistoquímicas positivas
- Tipo de tratamiento

4. Procedimientos

Se realizó una búsqueda en el archivo del servicio de Oftalmología de todos aquellos expedientes con diagnóstico clínico de linfoma o sospecha de linfoma del 2000 al 2006 que hayan sido sometidos a toma de biopsia y que contaran con reporte histopatológico e inmunohistoquímico de la misma en el que se confirmara en diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de los anexos oculares

A los 12 pacientes se les sometió a toma de biopsia, previo control topográfico de orbitas. Las biopsias fueron procesadas en el Servicio de Patología e Inmunohistoquímica del Hospital General de México, donde se realizaron las siguientes pruebas: inmunoperoxidasa con anticuerpos contra IgG, IgM, para cadenas pesadas kappa y lambda, CD20, CD45RO, CD3, CD2, CD5, BCL2, BCL6. La inmunohistoquímica no se realizó solo en dos biopsias correspondientes a LNH de células pequeñas.

Cada muestra fue reclasificada histopatológica mente de acuerdo a la clasificación de la OMS publicada en 1997. El estadio clínico fue determinado de acuerdo al sistema Ann Arbor.

5. Análisis estadístico

Debido a las características del estudio, se utilizó escala de medición numeral y análisis univariado.

6. Aspectos éticos y de bioseguridad

No se realizó ningún estudio experimental. Todos los pacientes fueron informados y dieron su consentimiento por escrito para los procedimientos diagnósticos y terapéuticos a los que fueron sometidos.

RESULTADOS

Se capturaron 17 expedientes con diagnóstico clínico de linfoma o sospecha de linfoma, de los cuales se eliminaron 5 expedientes ya que el resultado histopatológico reportó Pseudotumor inflamatorio en 4 casos y en un caso se reportó Hiperplasia linfoide reactiva; quedando conformada la muestra del estudio por 12 pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma No Hodgkin de los anexos oculares de los cuales 3 casos (25%) fueron en hombres y 9 pacientes (75%) fueron mujeres. En lo que se refiere a la edad la media fue de 61.66 años de edad con un rango de 45 a 80 años. **Cuadro 1**

El síntoma de presentación que predominó fue la proptosis (58.33%) ya que esta se presentó en 7 pacientes, siguiendo en frecuencia el edema palpebral en 5 pacientes (41.66%). Los síntomas se presentaron en el ojo izquierdo en 8 pacientes (66.66%) y en 4 pacientes en el ojo derecho (33.33%) y ningún paciente presentó afectación de ambos ojos. La localización orbitaria del linfoma se presentó en 10 casos (83.33%), un caso (8.33%) afectó a nivel de conjuntiva y otro caso (8.33%) se presentó a nivel de la glándula lagrimal. **Cuadro 1**

El estudio histopatológico reportó, de acuerdo a la clasificación de la OMS Linfoma No Hodgkin tipo MALT en 4 pacientes (33.33%), Linfoma No Hodgkin de células pequeñas en 4 pacientes (33.33%); Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes en 3 pacientes (25.0%) y Linfoma No Hodgkin folicular en un paciente (8.33%). **Figura 4**

Los 3 pacientes con LNH difuso de células grandes la inmunohistoquímica resultó positiva para CD20, CD45 y BCL2. El paciente con linfoma folicular presentó positividad para CD20, BCL6 y BCL2. Solo se realizó inmunohistoquímica a una biopsia de LNH de células pequeñas la cual fue positiva CD20. Los pacientes con LNH tipo MALT resultaron positivas las pruebas para CD20, CD45RO, CD45, BCL2 e IgM. **Figura 2 y Cuadro 2**

Una vez confirmado el diagnóstico por histopatología, los pacientes fueron referidos al Hematólogo para iniciar tratamiento. El paciente con linfoma localizado en conjuntiva recibió radioterapia y posteriormente quimioterapia, ya que la lesión se encontraba muy localizada; el resto de los pacientes fueron sometidos a quimioterapia únicamente. **Cuadro 2**

El seguimiento que se les ha dado a los pacientes es en promedio de 30.6 meses, el rango va desde 72 meses de seguimiento que es el paciente con mayor seguimiento hasta 1 mes de seguimiento que corresponde al último paciente que se capturó, el cual actualmente continúa en quimioterapia y el resto de los pacientes hasta ahora se encuentran estables sin datos de enfermedad.

DISCUSIÓN

En el transcurso de seis años logramos capturar 12 casos de LNH de os anexos orbitarios, de los cuales la mayoría ocurrió en mujeres (75%) lo que difiere con lo reportado en la literatura donde se dice que se puede presentar un más frecuente en hombres. En lo que se refiere ala edad no hay gran discrepancia con lo ya previamente reportado ya que el promedio de afectación fue de 61.66 años de edad, siendo el rango de 45 a 80 años. (7,19,21,28).

En nuestra revisión el síntoma que predomino fue la proptosis en un 58.33%, que concuerda con la mayoría de los estudios publicados. El 83.33% de los casos fue de localización orbitaria con un caso de localización en conjuntiva y otro en glándula lagrimal. Todos los casos fueron unilaterales; ningún paciente con compromiso sistémico.

En este estudio los tipos de linfoma fueron dos en igual número de frecuencia el LNH tipo MALT y el linfoma difuso de células pequeñas (33.33%). La literatura reporta que el LNH tipo MALT es el tipo que afecta más frecuentemente los anexos oculares, siendo la frecuencia en el rango de 50-79.5% (19,21,28) y en otros como Japón donde reportan una frecuencia del 89.7%. Probablemente la diferencia se deba a que nuestra revisión es de muy corto tiempo y por lo tanto con pocos pacientes, por lo que seria importante ampliar la muestra para poder realizar un análisis más representativo. Sin embargo, siempre exista el riesgo de un error en la lectura de la muestra de la biopsia, si es que la arquitectura tisular no esta muy clara en ese fragmento de tejido. (29-31). Por lo que es necesario completar el estudio inmunohistoquímico para poder diferenciar el tipo de lesión, sin embargo esta comprobado que las características inmunohistoquímicas no son útiles para establecer un pronostico. Las reacciones inmunohistoquimicas que se realizaron a las muestras de patología todas reportaron positividad para CD20, BCL2 y BCL6 lo que concuerda con este tipo de tumores. (3)

Todos los pacientes fueron referidos con el hematólogo para iniciar el tratamiento. La literatura reporta que estos tipos de linfomas son altamente sensibles a quimioterapia, todos los pacientes recibieron quimioterapia y el caso de localización conjuntival además recibió radioterapia, la cual es muy eficaz en lesiones localizadas. (14). Los casos reportados en este estudio fueron de localización ocular unilateral sin compromiso sistémico, razón por la que todos evolucionaron favorablemente. (13,31,33). Es necesario continuar el seguimiento de estos pacientes ya que el paciente con mayor tiempo de seguimiento es de 72 meses y el de menor tiempo es de 1 mes que fue el último paciente en capturarse y que aun se encuentra en quimioterapia. Por que se dice que hasta el 30% de estas lesiones pueden hacerse sistémicas en el curso de la enfermedad. (32) Se dice que sólo la mitad de los pacientes permanecerán libres de afectación extraocular a los 5 años de seguimiento. (13, 31-33).

CONCLUSIONES

Los linfomas No Hodgkin de localización extranodal, específicamente los orbitarios, corresponden a una de las patologías orbitarias frecuentes a las que se puede enfrentar un oftalmólogo. La mayoría de los pacientes acuden por presentar proptosis de mediana a rápida evolución, otros referirán aumento de volumen principalmente palpebral o palpación de una tumoración en tejidos periorbitarios. Ante la sospecha de la presencia de una tumoración orbitaria es importante apoyarnos de los estudios de gabinete, en este caso de la tomografía computarizada de orbitas, si en esta observamos la presencia de una tumoración de densidad homogénea, que no denta el resto de las estructuras, con captación de contraste de mediana intensidad y que no afecta huesos de la orbita podremos realizar biopsia de la tumoración, sin correr el riesgo de que se trate de otra patología de diferente morbi mortalidad al linfoma que pudiéramos diseminar al momento de la toma de la biopsia.

Una tumoración orbitaria solitaria no descarta patología sistémica asociada. Es necesario realizar un estudio sistémico porque la literatura reporta que el 60% de los tumores orbitarios son secundarios. Este hecho también plantea la posibilidad de instaurar un tratamiento con quimioterapia, que supone la erradicación de cualquier posible foco extraorbitario no detectado y disminuye el porcentaje de recidivas a distancia.

El diagnóstico oportuno nos permitirá instaurar el tratamiento más tempranamente; recordando que el diagnóstico definitivo se establece con el estudio histopatológico. Así como esta reportado ampliamente en la literatura, el linfoma no Hodgkin de los anexos oculares es altamente sensible a la quimioterapia, reportándose una gran supervivencia en los pacientes siempre y cuando no haya recidiva y/o afectación sistémica y no olvidando el seguimiento de estos pacientes como mínimo a 5 años.

BIBLIOGRAFÍA

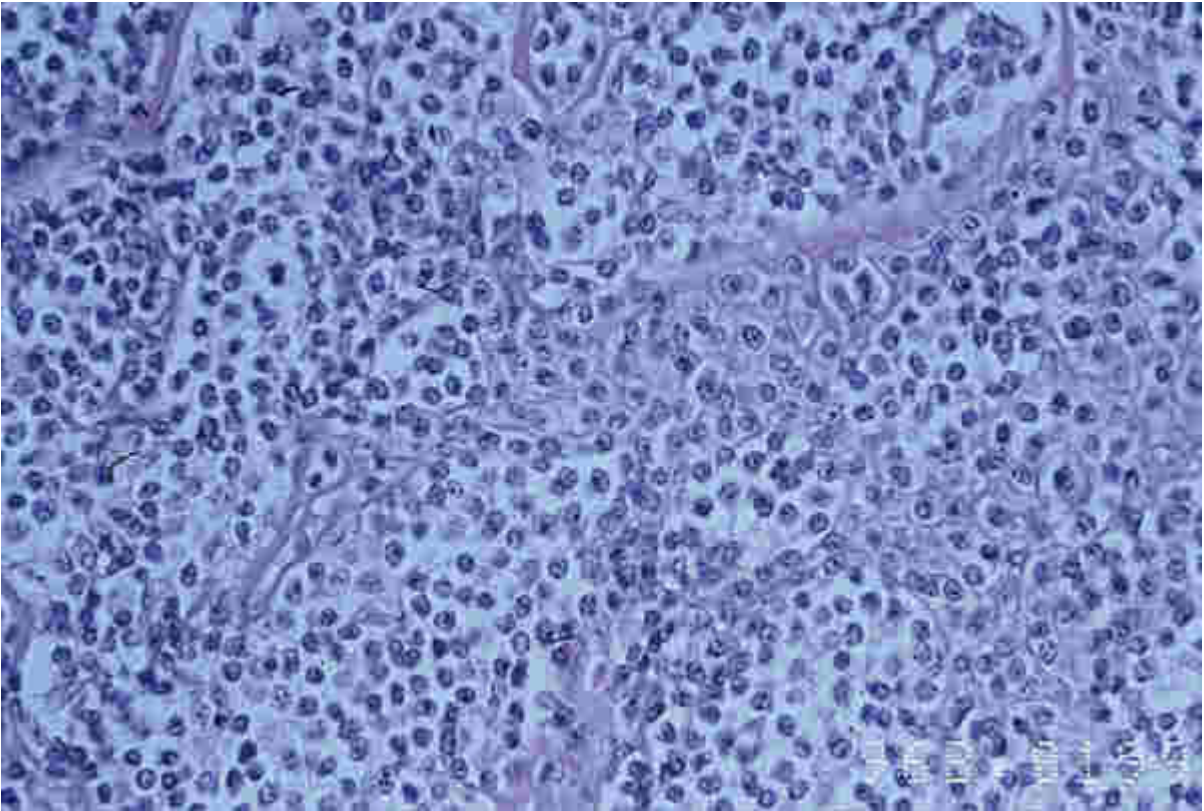
1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Patología estructural y funcional 6ª edición McGraw-Hill Interamericana, 1996 Madrid España
2. Soriano LA, Garcia-Delpech S, Verdejo GC, Navarro PJ, Capmany RL, Medina RFJ. Caso clinico. Arch Soc Canar Oftal 2003; 14(3)
3. Coupland SE, Hummelin M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas : five case presentations and review of the literature. Surv Ophthalmol 2002; 47(5):470-490
4. Freeman B JW, Culter SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29: 252-260.
5. Knowles D, Jacobiec F. Orbital lymphoid neoplasms. A clinicopathologic study of 60 patients. Cancer 1980; 46:576-589
6. Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancy J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutics for Non-Hodgkin's lymphoma. Hematology 2002; 241- 262
7. Jenkins C y cols. Ocular-adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. Br J Ophthalmol 2000; 84: 907-913
8. Vejabhuti C, Harris GJ, Erickson BA, Nishino H, Chevez-Barríos P, Chang C. BCL 10 Expression in Ocular Adnexal Lymphomas. Am J Ophthalmol 2005; 140(5): 836-843
9. Oftalmología clínica quinta edición Jack J. Kanski JJ. Oftalmología clínica 5ª Edición Elsevier España Madrid pp 595-596
10. Reifler DM, Warzynski MJ, Blount WR, Graham DM, Mills KA. Orbital lymphoma associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Surv Ophthalmol 1994; 38(4): 371-80
11. Isaacson PG: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Semin Hematol 36 (2): 139-47, 1999.
12. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1999; 342 (8871): 575-7

13. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, et al.: Regression of ocular adnexal lymphoma after Chlamydia psittaci-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol* 23 (22): 5067-73, 2005.
14. The PDQ editorial board, National Cancer Institute. Adult Non-Hodkin's Lymphoma Treatment. Fuente URL:
<http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-nonhodgkins/healthprofesional/all>
15. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, et al.: From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol* 9 (6): 607-12, 1998.
16. Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO, et al.: Lymphoma classification: from REAL to W.H.O. and beyond. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates* 13(3): 1-14, 1999.
17. Rothman N, Cantor KP, Blair A, Bush D y cols. A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet* 1997; 350(9073): 240-4
18. Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA y cols. Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996; 275(17): 1315-21
19. Mc Nally L, Jakibiec FA, Knowles DM 2nd . Clinical, morphologic, immunophenotypic, and molecular genetic analysis of bilateral ocular adnexallymphoid neoplasm in 17 patients. *Am J Ophthalmol* 1987; 103(4):555-68
20. Motegi M, Yonezumi M, Suzuki R y cols. API2-MALT1 chimeric transcripts involved in mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma predict heterogeneous products. *Am J Pathol* 2000; 156(3): 807-12
21. Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ y cols. Lymphoproliferative lesion of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. *Ophthalmology* 1998; 105 (8):1430-1441
22. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS Jr. Ocular adnexal lymphoma. A Clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1994-2006
23. Mannami T, Yoshino T, Oshima K, Takase S y cols. 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

24. Auw-Haedrich C, Coupland SE, Kapp A y cols. Long term outcome of ocular adnexal lymphoma subtype according to the REAL classification. Revised European and American Lymphoma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85 (1):63-69
25. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, Rundle P, Smith AF. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationships to systemic lymphoma. *Ophthalmology* 2001; 108(5): 979-84
26. Hornblass A, Jacobiec FA, Reifler DM, Miners J. Orbital lymphoid tumors located predominantly within extraocular muscles. *Ophthalmology* 1987; 94(6):688-97
27. Medeiros LJ, Harris NL. Immunohistologic analysis of small lymphocytic infiltrates of the orbital and conjunctiva. *Hum Pathol* 1990; 21(11): 1126-31
28. Yeo JH, Jacobiec FA, Abbott GF, Trokel SL. Combined clinical and computed tomographic diagnosis of orbital lymphoid tumors. *Am J Ophthalmol* 1982; 94(2):235-45
29. Woo JM, Tang CK, Rho MS, Lee JH, Know HC Ahn HB. The clinical characteristics and treatment results of ocular adnexal lymphoma *Kor J Ophthalmol* 2006; 20(1):7-12
30. Knowles DM, Jacobiec FA, McNally L, Burke JS. Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990; 21(9): 959-73
31. Knowles D, Jacobiec F. Orbital lymphoid neoplasms. A clinicopathologic study of 60 patients. *Cancer* 1980; 46:576-589
32. Harris NL, Jaffe ES, Diebold Y y col. World Health Organization Classification of Neoplastic Disease of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia *Journal of Clinical Oncology* 1997; 17: 3835-3849
33. Harris NL, Jaffe ES, Stein H y col. A Revised European-American classification of Lymphoid Neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392

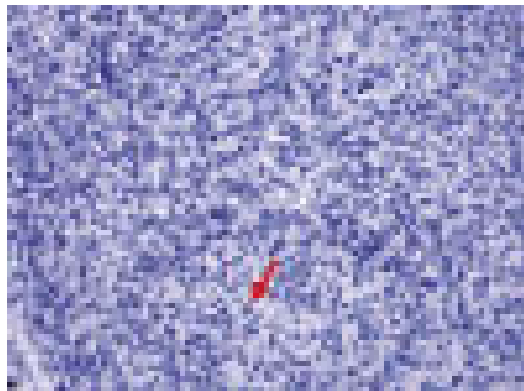
ANEXOS

Figura 1



H-E X 50 Proliferación linfoide difusa de células pequeñas

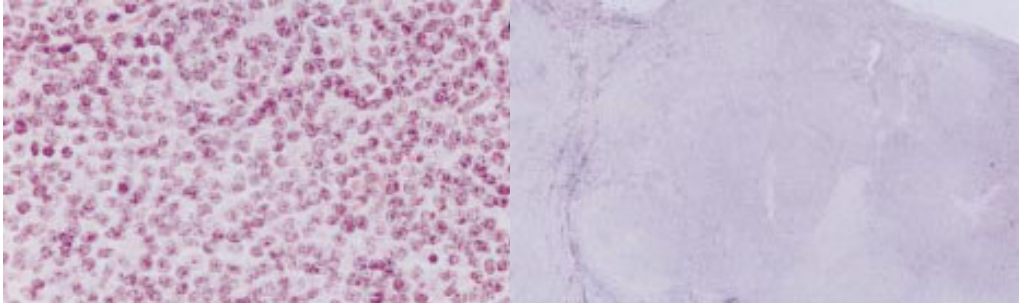
Figura 2



Inmunoreactividad positiva para el marcador CD20 con técnicas de inmunohistoquímicas

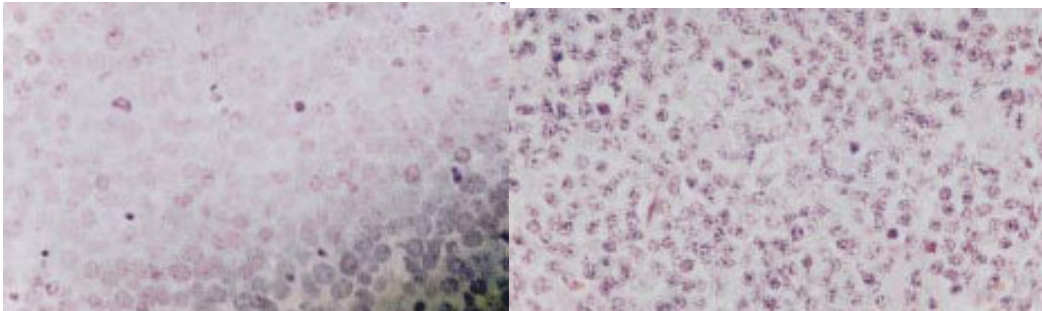
Figura 3

Histomorfología de los Linfomas de los anexos oculares



Linfoma de la zona marginal

Linfoma folicular

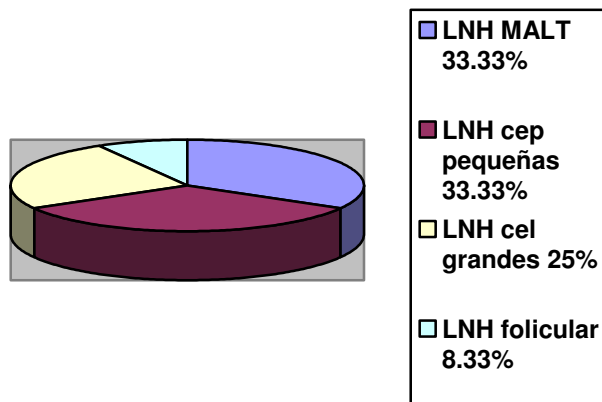


Linfoma de células B grandes

Linfoma de células del manto

Figura 4

Tipos de LNH y su frecuencia



Cuadro 1

Resumen de hallazgos clínicos

No. paciente	Sexo	Edad	Síntoma de presentación	Lateralidad	Localización
1	Fem	54	Proptosis	Ojo Izq	Orbita
2	Fem	56	Proptosis	Ojo Izq	Orbita
3	Fem	60	Proptosis	Ojo Der	Orbita
4	Fem	45	Proptosis	Ojo Izq	Orbita
5	Masc	80	Aumento de volumen en párpados	Ojo Izq	Conjuntiva
6	Fem	61	Proptosis	Ojo Der	Orbita
7	Fem	48	Aumento de volumen en párpados	Ojo Izq	Orbita
8	Fem	81	Aumento de volumen en párpados	Ojo Izq	Gl. lagrimal
9	Masc	61	Proptosis	Ojo Der	Orbita
10	Masc	53	Aumento de volumen en párpados	Ojo Izq	Orbita
11	Fem	61	Proptosis	Ojo Izq	Orbita
12	Fem	80	Aumento de volumen en párpados	Ojo Der	Orbita

Cuadro 2

Diagnóstico Histopatológico

No.	DX HISTOPATOLOGICO	SITIO	MARCADORES POSITIVOS	MARCADORES NEGATIVOS
1	LNH difuso de cel pequeñas	Tejido orbitario	No se realizo	No se realizo
2	LNH difuso de cel pequeñas	Tejido orbitario	No se realizo	No se realizo
3	LNH difuso de cel pequeñas	Tejido orbitario	CD20	
4	LNH tipo MALT	Tejido orbitario	CD20, CD45RO, CD45, BCL2	KAPPA, LAMBDA
5	LNH difuso de cel grandes	Conjuntiva	CD20, BCL2	CD3, CD5, BCL6, CD23
6	LNH tipo MALT	Tejido orbitario	CD20, IgM	CD3
7	LNH tipo MALT	Tejido orbitario	CD20, BCL2	
8	LNH difuso de cel grandes	Glándula lagrimal	CD20, CD79a	CD3
9	LNH difuso de cel pequeñas	Tejido orbitario	CD20	
10	LNH folicular	Tejido orbitario	CD20, BCL6, BCL2	CD10
11	LNH tipo MALT	Tejido orbitario	CD20	CD2
12	LNH difuso de cel grandes	Tejido orbitario	CD20, BCL2	BCL6

Cuadro 3 Tratamiento y seguimiento

No. paciente	Tratamiento	Seguimiento (meses)	Ultima revisión
1	Quimioterapia	72	Completa remisión
2	Quimioterapia	60	Completa remisión
3	Quimioterapia	72	Completa remisión
4	Quimioterapia	46	Completa remisión
5	Radioterapia y Quimioterapia	35	Completa remisión
6	Quimioterapia	30	Completa remisión
7	Quimioterapia	19	Completa remisión
8	Quimioterapia	11	Completa remisión
9	Quimioterapia	8	Completa remisión
10	Quimioterapia	8	Completa remisión
11	Quimioterapia	6	En remisión, aun en tratamiento
12	Quimioterapia	1	Aun en tratamiento