

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. Sa.

ASPECTOS HEMATOLOGICOS Y OFTALMOLOGICOS
DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN DE LA ORBITA
Y/O DEL PARPADO.

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
H E M A T O L O G I A
P R E S E N T A :
DRA. MA. SILVIA RIVAS VERA

ASESOR

v.r. Dr. Romeo González C.

México, D. F.

1979-1982

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

Resumen	8
Introducción	11
Objetivos	20
Material y Métodos	21
Resultados	25
Discusión	31
Conclusiones	37
Bibliografía	39

R E S U M E N .

Cuando los linfomas no Hodgkin (LNH) afectan la órbita y/o los párpados, tienen una presentación clínica insidiosa y su evolución en el momento del diagnóstico es de 6 meses aproximadamente; además, las lesiones benignas y las malignas tiene apariencia clínica similar.

Con objeto de conocer la incidencia de los linfomas de la órbita y/o del párpado, sus características clínicas, la metodología diagnóstica, la variedad histológica más frecuente en esta localización y los resultados obtenidos con los diferentes esquemas de tratamiento, se realizó un estudio en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, SSA en forma conjunta con Oftalmología.

Se identificaron un total de 9 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) de órbita y/o párpado, de marzo de 1987 a agosto de 1988, lo que representa el 15.7% de los pacientes con LNH estudiados en Hematología en ese lapso. 3 de los pacientes acudieron inicialmente al Servicio de Oftalmología, 3 a Otorrinolaringología, 2 a Infectología

y solo uno a Hematología. Una vez diagnosticados, todos los pacientes fueron trasladados a Hematología. El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 3 meses a 4 años, la mayoría había consultado por lo menos 3 médicos extrahospitalariamente.

Las edades oscilaron entre 20 y 79 años, aunque el 56% de los pacientes fue mayor de 60 años; se identificó un predominio del sexo masculino 2:1. El signo ocular más frecuente fue el tumor palpebral (5/9), y posteriormente en órbita (4/9). Se presentó alteración de la movilidad ocular en 3/9 y diplopia solo en uno. La lesión fue bilateral en 4 pacientes, derecha en 3 e izquierda en 2. Se encontró proptosis derecha en 3 pacientes. En ningún caso se identificó alteración de la agudeza visual atribuible al tumor. Solo en un caso se presentó aumento de la tensión ocular. 3 pacientes en quienes la localización inicial fue nasofaríngea, presentaron dolor.

En 4 casos se identificaron linfomas de bajo grado de malignidad y el resto fueron de alto grado, de los cuales 3 fueron de origen T. La mayoría de los paciente (6/9) se encontraron en estadio clínico IV. La tomografía axial computarizada (TAC) realizada en 6 pacientes fue de gran

utilidad para determinar la extensión exacta de la neoplasia y precisar la integridad del globo ocular, nervio óptico y músculos extraoculares. Solo un paciente fue tratado quirúrgicamente, 2 más con quimioterapia y 6 con radio y quimioterapia. Los mejores resultados se obtuvieron en los casos de LNH de bajo grado de malignidad y en los demás la respuesta se consideró satisfactoria o mala.

Se concluye que en esta serie, los linfomas que comprometen la órbita o el párpado representaron el 15.7% de los linfomas no Hodgkin estudiados en la Unidad de Hematología durante el período estudiado; fueron más frecuentes en sujetos masculinos de edad avanzada y en algunos casos, secundarios a invasión linfomatosa de regiones anatómicas contiguas (nasofaringe). La variedad histológica más frecuente correspondió a LNH de alto grado de malignidad. El método de mayor utilidad para precisar la extensión del linfoma fue la TAC. Por último, debido a que la extensión de la neoplasia en algunos casos se relacionó con el retraso en el diagnóstico, es indispensable el estudio multidisciplinario de estos pacientes.

I N T R O D U C C I O N .

Los linfomas no Hodgkin constituyen un grupo heterogeneo de neoplasias del sistema inmune, con enfermedad inicial en órganos linfáticos y extralinfáticos que, en una proporción importante de los casos, se presentan como formas diseminadas (1).

En nuestro país los LNH representan un problema de morbilidad, ya que de acuerdo al Registro Nacional de Cancer, son la neoplasia más frecuente en niños y adultos varones y ocupan el tercer lugar en mujeres adultas (2).

Los avances en los últimos 15 años, expresados en posibilidades de curación en más del 60% de las formas histológicas más agresivas, se deben a la evolución y la sincronización de los conocimientos en torno a los siguientes aspectos (3):

- 1) Histología, inmunogenia y proyección anatomoclínica
- 2) Cuadros clínicos, historia natural, estadificación
- 3) Medios e ideas terapéuticas y factores pronósticos.
- 4) Inicio del conocimiento etiológico de los LNH.

La clasificación histopatológica de los linfomas ha sido un punto por demás complejo, debido principalmente a la necesidad de hacer coincidir, en la clasificación de un proceso tan heterogéneo como los linfomas, características tales como ser reproducible, ser correcta científicamente, tener correlación antomoclínica y poseer una implicación pronóstica (4 y 5).

La clasificación de Rappaport ha sido la base de un gran número de clasificaciones propuestas por diversos autores (6, 7, 8, 9). Sin embargo, dada la gran diversidad de criterios para clasificar a los LNH, a propuesta del Instituto Nacional de Cancer de los Estados Unidos, en 1982 surge la Nueva Clasificación Internacional (New Working Formulation: NWF) como un estudio cooperativo de 4 centros norteamericanos y europeos que aportaron datos clínicos, histopatológicos y evolutivos (10).

Esta clasificación es exclusivamente morfológica y aunque resulta útil, en cierto modo, para los linfomas B, es claramente insuficiente para los linfomas T. Sin embargo, ante la necesidad de unificar criterios y a la adopción de NWF por los patólogos norteamericanos, se ha transformado en la clasificación de referencia. El conjunto de los linfomas pudieron agruparse en 3 grupos pronósticos de

Cuadro 1

LINFOMA NO HODGKIN

NUEVA CLASIFICACION INTERNACIONAL (NWF)
(1982)

I.- BAJO GRADO DE MALIGNIDAD:

- a) Linfoma maligno de linfocitos pequeños:
 - . Con o sin diferenciación plasmocitoide
 - . Indistinguible de la leucemia linfocítica crónica
- b) Linfoma folicular de células pequeñas hendidas
- c) Linfoma folicular mixto de células pequeñas y grandes hendidas.

II) GRADO INTERMEDIO DE MALIGNIDAD:

- d) Linfoma folicular de células grandes.
- e) Linfoma difuso de células pequeñas hendidas
- f) Linfoma difuso, mixto de células grandes y pequeñas.
- g) Linfoma difuso de células grandes:
hendidas y no hendidas

III) ALTO GRADO DE MALIGNIDAD:

- h) Linfoma de células grandes, inmunoblástico:
 - . Plasmocitoide
 - . Componente de células epitelioides
 - . Células claras
- i) Linfoma linfoblástico:
 - . Convoluta o no convoluta
- j) Linfoma de células pequeñas no hendidas
 - . Tipo Burkitt o no Burkitt

MISCELANEOS:

- . Micosis fungoide
 - . Histiocítico
 - . Plasmocitoma extramedular
 - . Inclasificable
 - . Otros.
-

bajo, intermedio y alto grado de malignidad (Cuadro 1) con sobrevidas medias superiores a 6, 3.2 y 1.5 años, respectivamente (10, 11,12).

Un correcto diagnóstico de extensión permite, además de seleccionar el tratamiento adecuado, la búsqueda de factores pronósticos y la valoración de la respuesta. La Clasificación por estadios mas ampliamente utilizada, exceptuando los linfomas infantiles, cutáneos y gástricos, es la de Ann Arbor (Cuadro 2) concebida inicialmente para la enfermedad de Hodgkin (13). A diferencia de ésta, alrededor del 80% de los LNH se encuentran en estadios III y IV y la orientación terapéutica depende fundamentalmente del tipo histológico, sin que exista una clara correlación estadio-pronóstico (14).

La gran heterogeneidad de los linfomas se traduce en un amplio espectro de presentaciones clínicas, historia natural, pronóstico y respuesta al tratamiento. La presentación exclusivamente ganglionar (adenomegalias únicas o múltiples) se presenta aproximadamente en el 37% de los casos, los linfomas primarios extraganglionares entre el 22 y el 37% y la forma mixta (ganglionar y extraganglionar) aproximadamente en el 26%. Los sitios más frecuentes de participación extraganglionar son: cabeza y

cuello, hígado y médula ósea, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer (15, 16, 17).

Cuadro 2
LINFOMAS NO HODGKIN
ESTADIFICACION, ANN ARBOR

ESTADIO	MANIFESTACION CLINICA
I I E	Participación ganglionar de una sola región Localización Extralinfática Única
II II E	Participación de 2 o mas regiones ganglionares del mismo lado del diafragma Localización extraganglionar y participación ganglionar en una o más regiones, del mismo lado del diafragma
III III E III S III ES	Participación ganglionar en ambos lados del diafragma Con participación localizada extralinfática Con participación esplénica Con ambos tipos de participación
IV	Participación extralinfática difusa o diseminada de uno o más órganos, con o sin participación ganglionar

Síntomas Generales: 1) Pérdida de peso
inexplicable de más del 10%
del peso habitual, en 6
meses.
2) Fiebre de etiología no
infecciosa de más de 38°C,
3) Diaforesis

Cada Estadio se subdivide en las categorías A y B,
para la presencia o no de Síntomas Generales.

La órbita es un sitio extraganglionar para los tumores linfoides, y como los sitios extranodales, incluyendo la piel, presenta dificultades especiales para su estadificación y diagnóstico histológico (18,32). Parte del problema con las lesiones orbitarias reside en la tendencia de algunos clínicos y patólogos para combinar los tumores linfoides con pseudotumores inflamatorios (18, 19, 20) y otra parte reside en las dificultades citomorfológicas de clasificación celular y la capacidad limitada para predecir si una lesión linfoide dada se restringirá a la orbita o será parte de una enfermedad sistémica (20, 21, 32).

La participación linfomatosa del párpado o de la órbita es poco frecuente(16, 17 y 22). Rosenberg y cols en 1961, en una revisión de 1269 casos de autopsia de pacientes con LNH sistémico reportaron una incidencia de 1.3% en la órbita (23); mientras que Henderson, unos años más tarde, reportó que el 7.5% de 764 tumores orbitarios correspondían a LNH (25) y Kennedy en 1984, el 12% de 820 tumores de órbita (24).

Los linfocitos están presentes en la substancia propia de la conjuntiva y esta esparcidos entre los acini de las glándulas lagrimales (22, 24, 25, 26). No existen

linfocitos ni nódulos linfáticos en los tejidos blandos de la órbita. por lo tanto, cualquier masa linfoide dentro de la órbita es completamente anormal, y esto puede explicar por qué las manifestaciones extraorbitarias de la enfermedad linfoproliferativa se encuentran en el 50% de los casos (26, 27). Por otro lado, como existe una población de tejido linfoide en la conjuntiva, hay un sustrato anatómico normal que sufre hiperplasia, lo que explica que el 90% de las lesiones linfoides de la conjuntiva están localizadas y no son parte de enfermedad sistémica (27, 28 y 29).

Las lesiones orbitarias producirán proptosis o desplazamiento del ojo junto con alteraciones de la movilidad; cualquier masa linfoide de presentación subconjuntival que está localizada principalmente en la órbita (lo cual deberá confirmarse por tomografía computarizada) tiene el pronóstico más grave de las lesiones orbitarias. Los tumores situados dentro de la piel del párpado o presentes en el párpado de una localización orbitaria profunda tienen un pronóstico similar al de las lesiones orbitarias (17, 24).

Cuando los LNH afectan la órbita, la presentación clínica es insidiosa, no hay datos clínicos de inflamación, tales

como eritema, quemosis de conjuntiva o dolor ocular u orbitario. comunmente los pacientes son mayores, típicamente entre la sexta y la séptima décadas de la vida al momento de la presentación y la enfermedad definitivamente es rara en menores de 20 años, en quienes debe sospecharse leucemia. Al consultar, los pacientes son asintomáticos con casi 6 meses de evolución y se les encuentra con proptosis moderada (menor de 5mm), alteraciones leves de la movilidad ocular que pueden llegar a ocasionar diplopia y solo en ocasiones, alteración de la agudeza visual. Afecta con mayor frecuencia la porción de la órbita comprometiendo hasta en un 30% la glándula lagrimal, quizá por la población linfoide distribuída entre los ductos y acini (19, 21, 22, 24, 27, 30).

Suelen moldear el septum orbitario y palpase como una masa firme a través de los párpados. Clínicamente son indistinguibles de las lesiones benignas, aunque la lesión bilateral sugiere malignidad. Es rara la Enfermedad de Hodgkin en la órbita, mientras que los LNH que la afectan generalmente son de origen B, en un 90 a 95% de bajo grado de malignidad (19, 21, 31, 32, 34).

La tomografía axial computarizada representa una ayuda diagnóstica importante para limitar la extensión, ya que

permite identificar el moldeamiento del globo ocular y de la órbita sin producir destrucción ósea y en ocasiones, angulación aguda de bordes anterior y posterior de la órbita (33, 34).

En los párpados, rara vez se presentan como manifestación única. Generalmente forman masas nodulares mal definidas, cubiertas por la piel, de crecimiento lentamente progresivo, llegando a alcanzar dimensiones considerables. Casi siempre se asocian a infiltración de órbita, conjuntiva o compromiso difuso de piel (19, 30, 31). Los LNH de párpado comunmente son bilaterales y simétricos y pueden afectar los párpados superiores e inferiores (24, 26, 33).

El diagnóstico, al igual que en todos los LNH, se establece mediante la biopsia excisional y el tratamiento con radioterapia o quimioterapia dependerá tanto de la variedad histológica como del estadio clínico (4, 15, 36).

En nuestro medio, se desconoce la frecuencia de los linfomas que comprometen órbita y/o párpados (32). Solo se ha encontrado el reporte de un caso descrito en la literatura oftalmológica mexicana (37), por lo que se consideró importante realizar el presente estudio.

O B J E T I V O S .

- 1) Determinar la incidencia de los linfomas de la órbita y/o del párpado en el Hospital General de México, SSA y sus principales características clínicas.
- 2) Identificar la Consulta de Especialidad a la que el paciente acude por primera vez y el tiempo previo de evolución.
- 3) Determinar cuáles son los datos clínicos más importantes en los pacientes con linfoma de órbita y/o del párpado.
- 4) Identificar la metodología más útil para el diagnóstico y estadificación de este tipo de linfomas.
- 5) Conocer la variedad histológica y el fenotipo inmunológico de LNH más frecuente en esta localización.
- 6) Identificar los diferentes tipos de tratamiento instituidos y los resultados obtenidos.

M A T E R I A L Y M E T O D O S .

Se estudiaron prospectivamente todos los pacientes que acudieron a las Unidades de Oftalmología y Hematología del Hospital General de México, SSA de marzo de 1987 a agosto de 1988, en quienes se sospechó clínicamente la presencia de linfoma de órbita y/o del párpado.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que reunieron los siguientes criterios:

- 1) Diagnóstico de LNH basado en el estudio histopatológico de la biopsia excisional de la lesión ocular y de ganglio linfático (en caso de existir este último) procesada tanto en el Departamento de Patología Ocular de la Unidad de Oftalmología, como en el Departamento de Inmunohistoquímica de la Unidad de Patología.
- 2) Diagnóstico de linfoma con participación de órbita y/o párpado establecido entre marzo de 1987 y agosto de 1988.

- 3) Pacientes mayores de 15 años de edad, independientemente del sexo.
- 4) Valoración sistémica que incluyera TAC de órbita para estadificación con Ann Arbor.

Se eliminaron los pacientes que no completaron la valoración sistémica o abandonaron la consulta antes de iniciar el tratamiento.

Procedimiento.

Los pacientes incluidos fueron estudiados en forma conjunta en las Unidades de Hematología y Oftalmología, desde su ingreso y durante todo su seguimiento. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo de tratamiento para Linfoma no Hodgkin vigente en la Unidad de Hematología (Cuadro 3).

Se revisaron además los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de LNH que fueron hospitalizados en el Servicio de Hematología durante la duración del estudio, en busca de participación orbitaria linfomatosa. También se registró el total de pacientes que acudieron a Consulta de Primera vez a la Unidad de Oftalmología durante el mismo lapso, con el mismo fin.

Cuadro 3
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LINFOMA NO HODGKIN
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SSA.

GRUPO	VARIEDAD HISTOLOGICA	ESTADIO CLINICO	ESQUEMA DE TRATAMIENTO*
1	Bajo Grado:a,b,c	I o II	Rtx Locorregional
2	Bajo Grado:a,b,c	III o IV	COP
3	Riesgo Intermedio: d,e,f	I o II	CHOP
4	Riesgo Intermedio: d.e.f	III o IV	CHOP-Bleo
5	Riesgo Intermedio:g Alto Riesgo: h,j	I o IV	CHOP-Bleo-VALM
6	Riesgo Intermedio:g Alto Riesgo: h,j	III o IV	CHOP-Bleo-VALM
7	Riesgo Intermedio o alto, con cardio- toxicidad conocida y menores de 65 años.	III o IV	COMLAB-P
8	Riesgo Intermedio o alto, con cardio- toxicidad conocida y mayores de 65 años.	III o IV	COMLAB-P-db

* C: ciclofosfamida, O: oncovin, P: prednisona, V: vincristina, H: doxorrubicina, M: metotrexate, L: leucovorin, A: arabinósido de citosina, B: bleomicina

Se estudiaron las siguientes variables:

- 1) Edad: en años cumplidos.
- 2) Sexo: masculino o femenino.

- 3) Consulta Inicial (por Especialidad)
- 4) Evolución del padecimiento: en meses
- 5) Variedad histológica: de acuerdo a la Clasificación de NWF en la biopsia excisional del ganglio y la lesión orbitaria.
- 6) Fenotipo inmunológico: en base a reacciones de inmunohistoquímica (cadenas Kappa y Lambda, Pan-T) complementadas con histoquímica (PAS, Verde Metilpironina).
- 7) Estadio clínico: de acuerdo a la estadificación de Ann Arbor.
- 8) Presencia o no de: fiebre de causa no infecciosa, pérdida de peso mayor del 10% del peso real en los 6 meses previos al diagnóstico, diaforesis, prurito, astenia, adinamia, hiporexia.
- 9) Síntomas y signos oculares: proptosis, disminución de la agudeza visual, dolor, localización, otros).
- 10) Hallazgos al examen ocular: exoftalmometría, masa palpable, agudeza visual, movilidad ocular, tensión ocular, otros.
- 11) Tratamiento establecido: Radioterapia, quimioterapia (esquema y número de dosis).
- 12) Respuesta al tratamiento: Remisión Completa (RC) y Falta de Respuesta (FR).

RESULTADOS.

Durante el lapso que comprendió este estudio, marzo de 1987 a octubre de 1988, se registraron un total de 10,820 consultas de primera vez en la Unidad de Oftalmología, entre los cuales se llegó al diagnóstico de linfoma de órbita y/o del párpado, lo que correspondió a una incidencia en ese Servicio de 0.027%.

Solo en 6 de 56 pacientes hospitalizados en la Unidad de Hematología con diagnóstico de LNH, se pudo demostrar compromiso orbitario y/o palpebral, lo que representó un 15.7% del total.

Se identificó un total de 9 pacientes con compromiso linfomatoso de la órbita y/o del párpado, de los cuales 3 acudieron inicialmente a Oftalmología, 3 a Otorrinolaringología, 2 a Infectología y solo un paciente, que venía referido de Chiapas con diagnóstico histopatológico de linfoma no Hodgkin, llegó directamente a Hematología, aunque posteriormente todos los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Hematología.

La mitad de los pacientes tuvo una evolución previa al

diagnóstico de 12 meses, con un rango que osciló entre 3 meses y 4 años; la mayoría había consultado antes en forma extrahospitalaria por lo menos a 3 médicos.

La edad de los pacientes osciló entre 20 y 79 años, la mitad de ellos fue menor de 50 años. Se identificó un franco predominio del sexo masculino 2:1 (Cuadro 4).

Cuadro 4

**LINFOMAS DE ORBITA Y/O PARPADO
CARACTERISTICAS GENERALES**

NUM. CASO	SEXO (AÑOS)	EDAD	VARIEDAD HISTOLOGICA	ESTADIO CLINICO	FENOTIPO INMUNOLOGICO
1	F	47	BAJO GRADO	I Ea	B
2	M	62	BAJO GRADO	IV a	B
3	M	79	BAJO GRADO	IV b	B
4	M	60	ALTO GRADO	IV b	B
5	M	20	ALTO GRADO	II Eb	T
6	M	29	ALTO GRADO	IV b	B
7	M	39	ALTO GRADO	I Eb	T
8	F	35	ALTO GRADO	IVb	T
9	F	65	ALTO GRADO	I Ea	T

Seis pacientes fueron portadores de linfomas de alto grado de malignidad y 3, de bajo grado (casos 1, 2 y 3), de acuerdo a la Clasificación de NWF (casos 4, 5, 6, 7, 8 y 9). No se encontró ningún caso de LNH de grado intermedio de malignidad. La mayoría de los pacientes se encontraron en estadio clínico avanzado y los pacientes 7 y 9 tuvieron una localización inicialmente en nasofaringe. Por inmunohistoquímica, en 4/9 casos se demostró estirpe T (Cuadro 4).

Se realizó TAC de órbita solo en 4 casos, lo que permitió corroborar su utilidad, principalmente en los aquellos casos en quienes fue posible demostrar la extensión desde nasofaringe.

En relación a los signos oculares presentados, el más frecuente en esta serie (5/9 pacientes) fue la masa palpebral (casos 1, 3, 4, 5 y 6) seguida por masa orbitaria en 4 casos (2, 3, 8 y 9). La lesión fue bilateral en 4 casos (1, 3, 4 y 6), derecha en 3 e izquierda en 2 casos. La proptosis se identificó solo en 3 pacientes y en todos fue derecha. 3 pacientes presentaron alteración de la movilidad (casos 2, 3 y 9), aunque la diplopia solo se detectó en 1 (caso 9). En ningún caso se encontró disminución de la agudeza visual atribuible a la neoplasia.

Cuadro 5

**LINFOMAS DE ORBITA Y/O PÁRPADO
SIGNOS OCULARES (1)**

NUM. CASO	TUMOR		LOCALIZACION			MOVILIDAD
	PÁRPADO	ORBITA	IZQ	DER	BIL	
1	+				+	
2		+		+		D
3	+				+	D
4	+				+	
5	+		+			
6	+				+	
7		+	+			
8		+	+			D
9		+		+		D

Solo en un paciente se demostró elevación importante de la tensión ocular (60 mm/Hg). Los 3 pacientes que refirieron dolor presentaron la lesión inicial en nasofaringe y cursaron además con rinorrea, obstrucción nasal y anosmia (Cuadros 5 y 6).

Todos los pacientes recibieron quimioterapia, 3 de ellos recibieron además radioterapia a órbita y/o párpado y otros 2 la recibieron además al sitio inicial de afección. Solo una paciente fue sometida a cirugía con diagnóstico

de probable amiloidosis palpebral, recibiendo posteriormente esteroides y negandose a todo tipo de medidas terapéuticas.

Cuadro 6

LINFOMAS DE ORBITA Y/O PARPADO
SIGNOS OCULARES (2)

NUM. CASO	LOCALIZACION INICIAL	DIPLOPIA	PROPTOSIS	AV	TO	DOLOR
1	PARPADO	+				
2	RETROOCULAR		+		A	
3	PARPADO		+			
4	PIEL, PARPADO					
5	LARINGE NASAL, MALAR					
6	PIEL					
7	NASAL					
8	NASAL					+
9	NASAL	+				

Dos pacientes integraron RC, otros 2 no respondieron al tratamiento, uno más falleció por complicaciones sistémicas de la enfermedad y el resto no fueron valorables por abandono de quimioterapia. Los mejores resultados se obtuvieron en los casos de LNH bajo grado de malignidad (Cuadro 7).

Cuadro 7

LINFOMAS DE ORBITA Y/O PARPADO
RESPUESTA AL TRATAMIENTO

NUM. CASO	VARIEDAD HISTOL. INMUNOL.	ESTADIO CLINICO	TRATAMIENTO	RESPUESTA
1	BAJO G.M. B	I Ea	Qx PDN	RC
2	BAJO G.M. B	IV a	QTx RTx	RC
3	BAJO G.M. B	IV b	QTx	NV
4	ALTO G.M. B	IV b	QTx RTx	NV
5	ALTO G.M. T	II Eb	QTx	SR
6	ALTO G.M. B	IV b	QTx	SR
7	ALTO G.M. T	I Eb	QTx RTx	RIP
8	ALTO G.M. T	IV b	QTx RTx	NV
9	ALTO G.M. T	I Ea	QTx RTx	NV

Qx: Cirugía, Qtx: quimioterapia, RTx: radioterapia,
RC: remisión completa, NV: no valorable, SR: sin
respuesta.

D I S C U S I O N .

Los linfomas no Hodgkin con frecuencia tienen una presentación extraganglionar, sin embargo, su presentación en la órbita o en el párpado es poco frecuente, aunque en esta serie la incidencia (15.7%) fue bastante mayor que la reportada por Rosenberg y cols, a pesar de que este grupo de investigadores reportó casos de autopsia. Sin embargo, comparados como causa de consulta oftalmológica general, los LNH que afectan la órbita son muy poco frecuentes (0.027%) en nuestro medio.

Pueden tener una presentación extraganglionar primaria (caso 1), ser parte sistémica del padecimiento (casos 2, 3, 4, 5 y 6) o provenir de estructuras vecinas, como la nasofaringe, destruyendo las paredes orbitarias (casos 7, y 9).

El tiempo de evolución previo al diagnóstico es muy variable y cuando los pacientes acuden al Hospital, con frecuencia han sido vistos por lo menos por 2 médicos. La infiltración linfomatosa de la órbita y/o los párpados puede ser la manifestación inicial de la neoplasia, o bien, presentarse en una etapa tardía de la evolución, como en el caso de la invasión desde nasofaringe.

Comunmente se presentan como una masa en la órbita y/o en los párpados que puede ser uni o bilateral. Cuando afectaron la órbita dieron lugar a una masa palpable a través de los párpados y ocasionaron alteraciones de la movilidad ocular, que no siempre se acompaña de diplopia, lo que estuvo de acuerdo con lo reportado en la literatura. Dependiendo del tamaño y la ubicación de la masa linfomatosa pueden producir proptosis o desplazamiento del globo ocular.

Debido a que la infiltración del nervio óptico y del globo ocular por el linfoma es rara, la agudeza visual por lo general se encuentra conservada, como se corroboró en este estudio a través de la tomografía computada, estudio que permitió definir con mayor precisión que la ultrasonografía, la extensión de la masa tumoral y las estructuras comprometidas.

Solo en un caso se presentó aumento del tono ocular secundaria a infiltración linfomatosa del globo ocular, aunque también la compresión del mismo por el tumor puede ocasionar aumento en el tono.

Llamó la atención que en los únicos 3 pacientes que presentaron dolor, la participación inicial había sido la

nasofaringe, lo que muy probablemente se relacionó con la destrucción ósea concomitante.

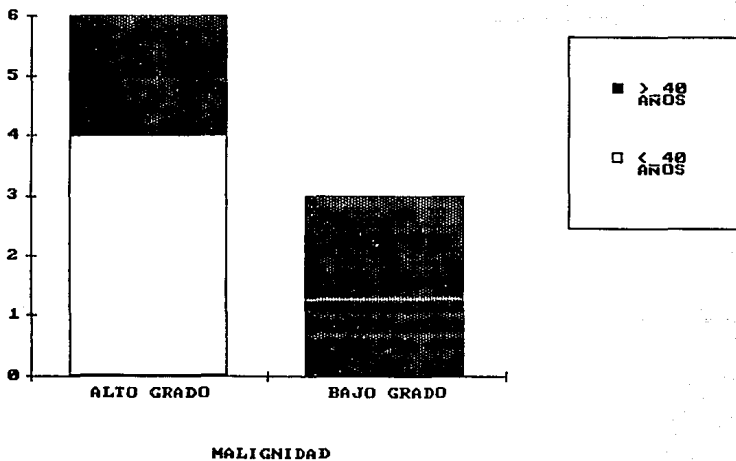
En los párpados se presentaron como una masa de consistencia ahulada, de localización uni o bilateral que afectó párpados superiores e inferiores, con deformidad secundaria, acompañada o no de otros síntomas como reducción del campo visual, lagofthalmos y disminución e incluso oclusión de la hendidura palpebral.

En relación a la variedad histológica, llamó la atención que la mayoría de los linfomas fueran de alto grado de malignidad, (predominando por lo tanto el patrón difuso) y que en este grupo se incluyera a todos los pacientes menores de 40 años (Gráfica 1) hallazgo diferente a lo reportado en la literatura mundial (19, 21, 31). Otro dato interesante de tomar en cuenta, es la ausencia de casos de LNH de grado intermedio de malignidad en esta serie, ya que tanto en estudios realizados en nuestro país como en el extranjero, este grupo de linfomas son los más frecuentes. Hematología (1, 4, 5, 15).

La inmunohistoquímica representa una gran ayuda para caracterizar y clasificar a los linfomas no Hodgkin,

GRAFICA 1

LINFOMAS DE ORBITA Y/O PARPADO



siendo de particular importancia en los casos dudosos desde el punto de vista histopatológico, principalmente en el caso de linfomas de estirpe T, como se comentó en la introducción (21, 29, 31).

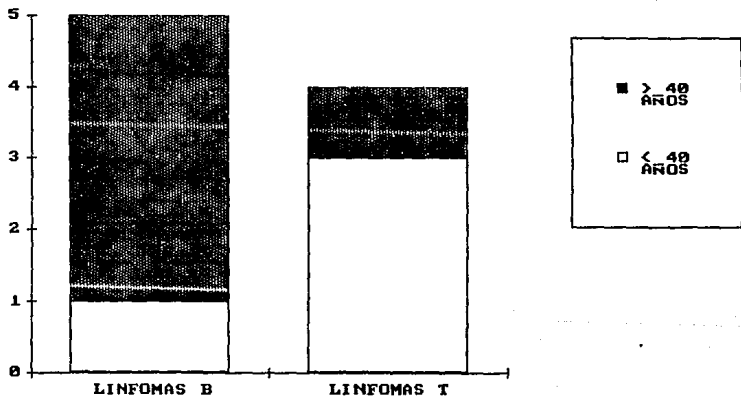
Además, el 44% de los linfomas, correspondientes a estirpe T, predominaron en el mismo grupo edad (Gráfica 2), también a diferencia de los reportado, lo que sugiere que la agresividad del padecimiento pudiera estar relacionada con el origen T de los linfomas centofaciales, que en esta serie invadieron la órbita en forma secundaria (21, 24, 31).

Con respecto al tratamiento, es importante señalar que la cirugía como medida terapéutica única, no es el tratamiento de elección en ningún caso, ya que además se corre el riesgo de abandono del tratamiento al obtener mejoría estética, como sucedió con uno de los casos.

La radioterapia sola (en estadio clínico Ia), o asociada con quimioterapia, ha demostrado su utilidad para reducir de manera muy importante el tamaño de la masa tumoral. Sin embargo, se ha demostrado que las masas tumorales mayores de 5 cm de diámetro mayor son de mal pronóstico, por lo que se ha sugerido la aplicación de Rtx al finalizar el

GRAFICA 2

LINFOMAS DE ORBITA Y/O PARPADO



ciclo de quimioterapia aún cuando éstas hayan desaparecido; o, inicialmente, cuando la localización es única. Estos aspectos son considerados en el protocolo de tratamiento de los linfomas no Hodgkin vigentes en el Servicio de Hematología. Sin embargo, la quimioterapia en esta serie, tuvo resultados poco halagadores ya que influyeron en la respuesta la agresividad de la variedad histológica, la aplicación irregular del esquema quimioterapéutico adecuado, por razones económicas o de otra índole, el abandono del tratamiento después de mejoría inicial, efectos indeseables como toxicidad medular, hepática, cardíaca, etc, inconvenientes del paciente para permanecer mucho tiempo fuera de su lugar de residencia, etc.

Aunque se ha señalado que entre las localizaciones extraganglionares de los LNH, la orbitaria y/o palpebral tienen un peor pronóstico, por las razones mencionadas arriba, no fue posible valorar este aspecto. El pronóstico depende de muchos factores relacionados entre sí, sin embargo los más importantes siguen siendo la variedad histológica y el estadio clínico (16, 17).

Finalmente, la evaluación de los pacientes por un oftalmólogo competente es indispensable para determinar

clínicamente la extensión del linfoma y sus repercusiones a nivel orbitario, así como para valorar la respuesta al tratamiento y el seguimiento de los pacientes desde el punto de vista oftalmológico.

C O N C L U S I O N E S .

- 1) Los linfomas no Hodgkin que afectan lo órbita y/o el párpado constituyen el 0.027% de los motivos de consulta oftalmológica de primera vez en el Hospital General de México, SSA.
- 2) La infiltración linfomatosa a la órbita y/o al párpado, se presentó en el 15.7% de los pacientes con linfoma no Hodgkin atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, SSA. durante el período del estudio.
- 3) Al igual que en los LNH sistémicos, el sexo masculino fue el más afectado (2:1), no se encontró predominio de edad.
- 4) El signo ocular más frecuente fue la masa ocular, 5 en el párpado y 4 en la órbita.
- 5) Los linfomas de alto grado de malignidad, de estirpe T, (demostrados por inmuno e histoquímica), se presentaron con más frecuencia en menores de 40 años.

- 6) La TAC de cráneo demostró su utilidad para precisar la extensión del linfoma de órbita, principalmente en los linfomas de origen en nasofaringe.

- 7) No fue posible valorar la respuesta al tratamiento por abandono, aunque se confirmó que el tratamiento quirúrgico no es de primera elección en ningún caso.

- 8) Es indispensable la colaboración del oftalmólogo para establecer el diagnóstico oportuno de LNH con participación orbitaria y/o palpebral, sus repercusiones oftalmológicas y el seguimiento de los pacientes.

- 9) Esta serie es pequeña y el período de estudio de tan solo 17 meses. Sin embargo, la incidencia de infiltración linfomatosa a estos sitios fue ostensiblemente mayor a la informada.

B I B L I O G R A F I A .

- 1) Berard C W y cols.: A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Int Med*, 191; 94: 218.
- 2) Díaz PR y Pífa M: Enfermedades neoplásicas. Panorama Nacional. En: Investigación Clínica IV. Prospectiva de la Investigación en Salud. PUIC, UNAM, 1984. 181-199.
- 3) Streuli RA, Ultman JE: Non-Hodgkin's lymphomas: historical perspective and future prospects. *Sem Oncol*, 1980, 7:223-233.
- 4) Haller DG: Linfomas no Hodgkin. Alteraciones Hematológicas Malignas. Clínicas de Norteamérica, 1984 3: 735-750.
- 5) Mam RB, Jaffe ES, Berard CW: Malignant lymphomas: A conceptual understanding of morphologic diversity. *Am J Pathol*, 1979; 94: 105.
- 6) Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB: Follicular lymphoma. A reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*, 1956: 9: 792.
- 7) Rappaport H: Tumors of Hematopoietic System. In Atlas Tumor Patholgy. Section 3, Fasc 8. Washington, d.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1966.
- 8) Brown. TC, Peters MV, Bergsagel DE: A retrospective analysis of the clinical results in relation to the Rappaport histological clasificación. *Br J Cancer*, 1975, 31 (suppl II): 174.
- 9) Lukes, RJ Taylor CR, Parker JW: Immunological surface marker studies in the histopathological diagnosis of non-Hodgkin's lymphomas based on multiparameter studies of 790 cases. En: Advances in malignant lymphomas: Etiology, immunology, pathology and treatment. Rosenberg SA y Kaplan HA, Academic Press, New York, 1982. Vol 3: 309.
- 10) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Cancer*, 1932, 49: 2112.

- 11) Lukes R, Collins: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974, 34: 1488.
- 12) Jaffe ES: Relationship of classification to biologic behavior on non-Hodgkin's lymphomas. *Sem Oncol* 1986; 13 (suppl 5):3.
- 13) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K y cols: Report of the Committee on Hodgkin's disease staging. *Cancer Res* 1971; 31: 1860.
- 14) Jagannath S, Velásquez WS WS, Tucker SL, Fuller LM y cols: Tumor burden assesment and its implication for prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1987; 4: 859.
- 15) Quintana-González S, Rivas-Vera S, Plasencia-Mota AP: Linfoma no Hodgkin: Características Clinicopatológicas y Respuesta al Tratamiento. En: *Memorias XXXI Jornada Anual, Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, AC.* 1990.
- 16) Manoharan A, Smart RC y Pitney WR: Primary extranodal non-Hodgkin's Lymphoma. *Pathology* 1986, 18: 413.
- 17) Freeman DE: Extranodal Lymphoma. Ocurrance and Pronostic. *Cancer* 1972: 29:252.
- 18) Snow JI, Jakobiec FA: Lymphomatous, plasmacytic, histiocytic and hematopoietic tumors. En: *Diseases of the orbit*, Snow JI y Jakobiec FA (eds). Harper and Row, 1979; 309.
- 19) Knowles DM y Jakobiec FA: Ocular adnexal lymphoid neoplasms: clinical, histopathologic, electron microscopic and immunologic characteristics. *Human Pathology* 1982, 13: 148.
- 20) Jakobiec FA, Jones IS: Orbital inflammations. en: Jones IS, Jakobiec FA (eds): *Diseases of the orbit*. Hagerstown, Md. Harper and Row 1979; 187.
- 21) Mc Nally L, Jakobiec FA y Knowles IIM: Clinical, morphologic, immunophenotypic and molecular genetic analysis of bilateral ocular adnexal lymphoid neoplasms in 17 patients. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 555.
- 22) Jakobiec FA, Gibraltar RA, Knowles H DM y Iwamoto T: Lymphoid tumor of the lid. *Ophthalmol* 1980; 87: 1058.

- 23) Rosenberg SS y cols: Lymphosarcoma. A review of 1,269 cases. *Medicine* 1961; 40:31.
- 24) Jakoviec FA y Font RL: Lymphoid tumors. En: Spencer WH (ed): *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*. 3a.Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986. Vol III: 2663.
- 25) Henderson JW, Farrow GM: *Orbital Tumors*. Philadelphia: Saunders, 1973: 345-382.
- 26) Duke-Elder S: Tumors of lymphoreticular tissue: The eye-lids. En: *Systemic Ophthalmology*. London, Henry Kimpton, 1966; XIII: 474.
- 27) Knowles DM y Jakobiec FA: Orbital lymphoid neoplasms. a clinicopathologic study of 60 patients. *Cancer* 1980; 45: 576.
- 28) Turner RR, Egbert P y Warnke RA: Lymphocytic infiltrates of the conjunctiva and orbit: Immunohistochemical Staining of 16 cases. *Am J Clin Pathol* 81: 447.
- 29) Kincaid MC y Green R: Ocular and orbital involvement en leukemia. *Survey Ophthalmol* 1983; 27: 232.
- 30) Weisenthal R, Frayer WC, Nichols ChW y Eagle RC: Bilateral ocular disease as the initial presentation of malignant lymphoma. *Brit J Ophthalmol* 1988; 248.
- 31) Lazzarino M, Morra E, Rosso R cols. Clinicopathologic and immunologic characteristics of non-Hodgkin's lymphomas presenting in the orbit. A report of eight cases. *Cancer* 1985; 55: 1907.
- 32) Gómez-Leal A y Navarro C: Histología de los tumores de la órbita. *Arch de la APEC* 1964; 34: 17.
- 33) Kniskerin JA, Hart K, Decker DA y Harris JH: Case report of non-Hodgkin's lymphoma involving the lacrimal glands demonstrated by computed tomography. *Cancer* 1981; 48: 2710.
- 34) Coleman DJ, Jack RL y Franzen LS: III. Lymphomas of the Orbit. *Ultrasonography. Arch Ophtal* 1972; 88: 375.
- 35) Haller-Yeo J, Jakobiec FA Abbott G y Trokel S : Combined clinical and computed dianosis of orbital lymphoid tumors. *Am J Ophtalmol* 1982; 94: 235.

- 36) Kennerdell Js, Johnson BL y Deutsch M: Radiation treatment of orbital lymphoide neoplasia. Ophtalmol 1979, 86: 942.
- 37) Díaz-González L, González AG, Babayán MJI y Gutiérrez-Romero M: Linfoma histiocítico (Reticulosarcoma) de la órbita. Presentación de un caso clínico patológico y revisión de la literatura. An Soc Mex Oftal 1978; 52: 71.