

Linfoma ocular primario vs celulitis orbitaria en tiempos de COVID-19

Primary ocular lymphoma vs orbital cellulitis in times of COVID-19

Carmen Castillo Vázquez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4480-9453>

Niurka López Dorta¹ <https://orcid.org/0000-0002-4172-2793>

Lazara Molinet Vega¹ <https://orcid.org/0000-0001-5488-5295>

Arturo Iván Pérez Pacheco¹ <https://orcid.org/0000-0002-1150-1463>

¹Centro Oftalmológico Hospital General Docente Enrique Cabrera Cossío. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: carmenlisnel@gmail.com

RESUMEN

Los tumores sólidos neoplásicos de tejido linfoide se caracterizan por proliferación acelerada de la porción linforreticular del sistema retículo endotelial, su incidencia mundial es de 4/100,000 prevalente en féminas entre 50-70 años, de etiología desconocida, asociado a helicobacter pylori, epstein barr y VIH. Clínicamente están presentes los síntomas B: fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, prurito y astenia. ausentes en el caso que nos ocupa de una paciente femenina de 46 años de edad que acudió a consulta de oftalmología por aumento de volumen a nivel de anejos de ojo izquierdo, proptosis indolora y disminución de la visión, con diagnóstico inicial de celulitis orbitaria tratada ambulatoriamente sin resolución. Se administró antibioticoterapia intravenosa sin mejoría clínica, se realizaron estudios complementarios de imagen radiológica, ultrasonido, resonancia magnética con evidencia de imagen tumoral de crecimiento antero lateral, desplazamiento de globo ocular, diámetro mayor de 57,3 mm, de características isointensas heterogéneas, secuencia T1 y flair, erosión de pared interna de orbita y la biopsia excisional informó linfoma primario de anexo ocular orbitario tipo no-Hodgkin. El abordaje acucioso con estudios complementarios para descartar neoplasias orbitarias en pacientes con celulitis orbitaria o dacriocistitis de evolución tórpida es necesario en todo momento, independiente de las condiciones atípicas de pandemia por COVID-19 que dificultan su manejo.

Palabras clave: linfoma no-Hodgkin; proptosis ocular; dacriocistitis.

ABSTRACT

Solid neoplastic tumors of lymphoid tissue are characterized by accelerated proliferation of the lymphoreticular portion of the reticulum endothelial system, their worldwide incidence is 4 / 100,000 prevalent in females between 50-70 years of age, of unknown etiology, associated with helicobacter pylori, epstein barr and HIV. Clinically, symptoms B are present: fever, night sweats, weight loss, itching and asthenia, absent in the present case of a 46-year-old female patient who came to the ophthalmology office due to increased volume at the level of the appendages. of the left eye, painless proptosis and decreased vision, with an initial diagnosis of orbital cellulitis treated outpatiently without resolution. Intravenous antibiotic

therapy was administered without clinical improvement, complementary radiological imaging studies, ultrasound, magnetic resonance imaging were performed with evidence of an anterolateral growth tumor image, ocular globe displacement, diameter greater than 57.3 mm, heterogeneous isointense characteristics, T1 sequence and flair, erosion of the internal wall of the orbit and the excisional biopsy reported primary non-Hodgkin type orbital annex lymphoma. A careful approach with complementary studies to rule out orbital neoplasms in patients with orbital cellulitis or dacryocystitis of torpid evolution is necessary at all times, regardless of the atypical conditions of a COVID-19 pandemic that make its management difficult.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma; ocular proptosis; dacryocystitis.

Recibido: 05/04/2021

Aprobado: 07/06/2021

Introducción

El linfoma primario de anexo ocular orbitario tipo no-Hodgkin fue descrito por el médico inglés con el mismo nombre, Thomas Hodgkin en el año 1856, reportando 45 casos de tumores sólidos neoplásicos de tejido linfoide. Estos se caracterizan por la proliferación acelerada e ininterrumpida de la porción linforreticular del sistema retículo endotelial, afectando la línea histológica de esa estirpe. Tiene una incidencia mundial de 4/100,000 mujeres. La edad de presentación es de 50-70 años, siendo el sexo femenino el más frecuente.^(1,2) Su etiología se desconoce, sin embargo se asocian agentes predisponentes como: helicobacter pylori, epstein barr y VIH (virus de inmunodeficiencia humana).^(3,4)

Los linfomas orbitarios representan entre el 10-20 % del total de los tumores de órbita. Presentándose usualmente como neoplasias malignas en la edad adulta con la proliferación clonal desmedida de células linfoides. Se divide para su tratamiento y estudio en dos familias (al tratarse de tumores hematopoyéticos y de tejido linfoide): linfoma Hodgkin (LH) y linfoma no-Hodgkin (LNH).⁽⁵⁾

Los LNH por sí solos representan entre 1-2 % y el 8-10 % son extranodales. La mayoría de los linfomas que se desarrollan en este sitio corresponden a células B de bajo grado, que son los más comunes. Los LH son los más raros para anexos oculares, de ellos los linfomas extranodales de zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), representan el 35-80 % de los casos, y los linfoma folicular un 20 %, finalmente mucho menos representativos los linfomas difusos de células B.^(6,7)

Se define como linfoma primario cuando a nivel de los anexos la lesión tumoral no tiene compromiso sistémico, y es la forma más frecuente de presentación cerca del 90 % de los casos. Los linfomas primarios de órbita de acuerdo a la clasificación histopatológica se muestran como: linfoma de Burkitt, de células T, Natural Killer o LH extremadamente raro.^(8,9)

Clínicamente hay afectación del saco lagrimal, como epifora, edema en canto interno del párpado, que se asocia a procesos de dacriocistitis y la presencia de los llamados síntomas B, como: fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, prurito y astenia.⁽¹⁰⁾

Estos pacientes llevan estudios imagenológicos e histológicos y su derivación al servicio de oncología, para estadificación y tratamiento. Histológicamente las neoplasias orbitarias de linfoma primario de células B, son teñidas con técnicas de HE (hematoxilina y eosina) y marcadores para anticuerpos, los más comunes son: CD45, CD30, CD15, CD138, CD20, CD3, CD5, C23, BCL2, BCL6, BCL10, Ki67.⁽¹¹⁾

El tratamiento gold standart es la radioterapia, donde se reportan algunas reacciones adversas como disminución de la agudeza visual y opacificación del cristalino. La dosis óptima de radiación es de 20 a 45 Gy, generalmente doce sesiones diarias, lográndose un control entre el 80-100 % de la enfermedad. La quimioterapia clásica comprende el uso de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona, sin embargo, la cantidad de eventos adversos terminan siendo cuestionable para su uso; los nuevos modelos se inclinan para blancos terapéuticos monoclonales de CD20 como rituximab.⁽¹²⁾

Se describe la forma de presentación del caso clínico como una forma atípica en cuanto a la edad y ausencia de síntomas B y factores predisponentes, en condiciones especiales de pandemia por COVID-19.

Presentación de caso

Paciente femenina, de la provincia de Mayabeque, de 46 años de edad, raza étnica blanca, ocupación ama de casa. El motivo de ingreso fue aumento de volumen y disminución de agudeza visual de ojo izquierdo. Con antecedentes patológicos personales (APP) de hipertensión arterial sistémica esencial de 18 años de evolución y tratamiento con captopril (25 mg) vía oral, una tableta diaria. Niega alergias medicamentosas, intervenciones quirúrgicas previas de cualquier tipo, no hábitos tóxicos. Antecedentes patológicos familiares de: padre y madre con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica esencial de más de 40 años de evolución. Niega antecedentes neoplásicos familiares. Como antecedente oftalmológico hace 4 años presento dacriocistitis de ojo izquierdo de evolución satisfactoria, y tres meses antes de su ingreso, en el policlínico de su área de atención se diagnosticó celulitis orbitaria de ojo izquierdo, con medicación ambulatoria de cefalexina (500 mg) cada 12 h y prednisona (20 mg) cada 12 h vía oral por 10 días, fomentos de agua hervida fresca en sitio de inflamación, sin resolución.

Al no presentar mejoría clínica significativa, acude a otros servicios hospitalarios donde demora su atención debido a contingencia sanitaria de COVID-19 en el país.

Paciente que acude al servicio de cuerpo de guardia de oftalmología del hospital general docente Enrique Cabrera el día 17/06/2020, refiriendo aumento de volumen a nivel de anejos de ojo izquierdo, enrojecimiento y disminución de la visión, al examen oftalmológico como dato positivo se encontró agudeza visual: con cartilla de snellen OD (ojo derecho) 0,8 y OI (ojo izquierdo) 0,6.

En la exploración clínica oftalmológica en cuerpo de guardia: ojo derecho (OD): sin alteraciones a nivel de anejos y segmento anterior. En segmento posterior el fondo de ojo con

reflejo rojo-naranja, papila con anillo neuroretiniano de bordes bien definidos, excavación fisiológica, con vasculatura disminuida de arterias y venas de manera generalizada y entrecruzamientos, mácula y fovea de buen brillo, retina aplicada en todos los cuadrantes, sin exudados y hemorragias. Fondo de ojo evidente con grado I de retinopatía hipertensiva relacionado con los APP. En el ojo izquierdo (OI): anejos con edema generalizado a nivel de párpado superior e inferior con desplazamiento de globo ocular hacia canto externo, proptosis indolora, cambio de coloración de piel a nivel de canto interno párpado inferior con rubor y calor. Conjuntiva y esclera bien, córnea transparente, cámara anterior amplia, con iris regular, pupila sin defecto pupilar aferente, sin embargo, con diferencia de contractilidad miótica en exploración consensual, cristalino sin alteraciones de posición u opacidad, medios transparentes. Tensión ocular digital bimanual sin alteraciones, agudeza visual conservada. Movimientos oculares limitados en dextroversión y superversión, sensibilidad al contraste de color, sin alteraciones (Ishihara negativa). Segmento posterior con fondo de ojo similar al descrito en ojo derecho (Fig. 1).



Fig. 1 - Paciente femenina de 46 años de edad con edema generalizado a nivel de párpado superior e inferior de OI, con proptosis indolora y desplazamiento de globo ocular hacia canto externo.

Se ingresa la paciente y es medicada por 7 días con antibioticoterapia de metronidazol (frasco 500 mg/100 mL) se administró un frasco endovenoso cada 8 h, ceftazidima (bulbo 1 gr) un bulbo endovenoso cada 8 h, clindamicina (tabletas 300mg) una tableta vía oral cada 8 horas, ciprofloxacino colirio (0,3 %) una gota en ojo izquierdo cada 6 horas, cloranfenicol (ungüento oftálmico 1 %) en ojo izquierdo cada 6 h.

Se procedieron a realizar estudios de laboratorio al ingreso y posteriormente a los tres días, seguidos de radiografía de órbita. Al no encontrarse mejoría clínica significativa al finalizar tratamiento intravenoso se realizaron nuevos estudios complementarios de imagen y biopsia excisional.

Se realizan estudios de laboratorio al ingreso (17/06/2020), y posteriormente a los 3 días (20/06/2020), sin cambios, ambos sin datos de sepsis o alteraciones humorales. Encontrándose: glicemia 3.9 mmol/L, transaminasa glutámica pirúvica (TGP) 15 U/L, transaminasa glutámica oxalacética (TGO) 22 U/L, colesterol 4.02 mmol/L, triglicéridos 0.83 U/L, grupo y factor (O+), ácido úrico 235, hematocrito 0,38 femtolitros, velocidad de

sedimentación globular (VGG) 15 mm/h, leucocitos $5,0 \times 10^9/L$, polimorfonucleares $0,60^9/L$, linfocitos $0,39^9/L$, monocitos $0,01^9/L$. Resultados que no guardaron en ningún momento relación con el cuadro clínico, e incluso repetidos para descartar error humano o de muestreo. Se realiza radiografía de órbita anteroposterior y proyecciones cadwell y wáter al ingreso, sin evidencia de lesión ósea en ambos ojos y aumento de volumen de tejido de piel y partes blandas de ojo izquierdo, senos paranasales transparentes, sin otras alteraciones al examen. Se realizó el día 19/06/2020 ultrasonido ocular (USG Hi Scan) modo A compatible con imagen sugestiva de desprendimiento de retina seroso o imagen compresiva a ese nivel que sugiere presencia tumoral ocular externa, sin evidencia de líquido libre u otras alteraciones en modo B.

Ulterior a dichos hallazgos se procede a la confirmación de masa tumoral, y se realizó resonancia magnética (RM) el 29/06/2020 dónde se informó imagen tumoral de órbita izquierda que crece de adentro hacia fuera, con desplazamiento lateral y hacia fuera de órbita de globo ocular de diámetro mayor de 57,3 mm, de características isointensas heterogéneas con secuencia T1 y Flair, que compromete y erosiona a nivel de pared interna de órbita (Fig. 2).



Fig. 2 - RM corte axial de cráneo, secuencia T1 Isointenso, con imagen de desplazamiento ocular de OI, proptosis anterolateral, compromete y erosiona a nivel de pared interna de órbita.

Posteriormente se lleva al salón de operaciones de nuestra institución el día 02/07/2020 para toma de biopsia excisional, (Fig. 3) que es colocada en bloque de parafina para su interpretación y remisión al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de la capital Habana, Cuba.



Fig. 3 - Toma de biopsia de OI, con aumento de coloración a nivel de párpado inferior, así como cicatriz de incisión excisional y quemosis conjuntival de hora 3 a hora 6.

El resultado de la muestra de biopsia tomada es compatible con linfoma primario de anexo ocular orbitario tipo no-Hodgkin de ojo izquierdo. Actualmente se encuentra la paciente ingresada en tratamiento de radioterapia y quimioterapia en el INOR.

Discusión

Las enfermedades neoplásicas oftalmológicas son complejas en todo el mundo por su forma de aparición, incidencia, localización, diagnóstico, y la disposición de pocos recursos para su correcto tratamiento. Es necesario el interrogatorio dirigido y alta sospecha de la misma para mantenerse como diagnóstico diferencial en todo momento.⁽¹³⁾

En el caso actual, como ocurren en la mayoría de las ocasiones, comienzan con diagnóstico y tratamiento de celulitis orbitaria, la cual usualmente lleva una tórpida evolución y recurrencia. Para finalmente ante la presencia de tumoraciones sólidas sospechar dicha entidad. Ciertamente la paciente se encuentra fuera de la edad clásica de presentación, así como ausencia de sintomatología B, negando también manifestaciones gastrointestinales que nos hagan pensar en la presencia de *helicobacter pylori*, no manifestó sintomatología compatible con virus herpes de cualquier tipo ni de Epstein Barr, así como ningún proceso autoinmune referido, lo cual entorpeció el diagnóstico clínico. Sin embargo, la literatura consultada señala, que es común la recurrencia de padecer procesos infecciosos o inflamatorios a nivel orbitario, quienes posteriormente se confirman con un análisis preciso después de una evolución no satisfactoria.⁽¹⁴⁾

El método diagnóstico de oro para esta enfermedad, es mediante biopsia, análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico y no se recomienda que sea por BAAF (biopsia por aspiración de aguja fina). Su presentación habitual al igual que en este caso descrito corresponde a edema periorbitario, con aspecto de masa tumoral palpable, proptosis indolora, la cual usualmente antecede entre 5-7 meses, bilateral hasta el 25% de casos (el compromiso de ambos lados se asocia a manifestaciones sistémicas previas) y diplopía. Los estudios complementarios son fundamentales para determinar su origen. La tomografía computarizada

(TC) permite delimitar las estructuras, así como el estudio de resonancia magnética con mayor precisión, en este caso se abogó por este último.^(11,12)

El diagnóstico definitivo de linfoma primario de anexo ocular orbitario tipo no-Hodgkin debe considerarse como diagnóstico diferencial en todo proceso inflamatorio como: celulitis o dacriocistitis sin resolución. El tratamiento de oro es radioterapia.⁽¹⁵⁾

Se presentó un caso raro en la literatura de linfoma primario de anexo ocular orbitario tipo no-Hodgkin de ojo izquierdo en tiempos de COVID-19, teniendo en cuenta que los sistemas de salud se encuentran en función de otros protocolos y recursos, tornándose complejo el diagnóstico neoplásico y de atención a estos pacientes, sin duda un caso excepcional en su variante y presentación, al encontrarse fuera de la edad clásica y ausencia de síntomas B. El abordaje acucioso con estudios complementarios para descartar neoplasias orbitarias es necesario en todo momento.

Referencias bibliográficas

1. Di Nisio L. Linfomas Orbitarios. Consejo argentino de oftalmología. *Oftalmol Clin Exp*. 2017 [acceso 28/01/2021];10(3):88-93. Disponible en: https://oftalmologos.org.ar/oce_anteriores/items/show/375
2. Cabrera-Pérez C, Santana-Álvarez J, Rodríguez-Bencomo D, Olivera-Moran O, Miranda-Ramos M. Linfoma no Hodgkin con infiltración ocular: a propósito de un caso. *Archivo Médico Camagüey*. 2016 [acceso 28/01/2021];20(2). Disponible en: <http://www.revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/4210>
3. Chabay P, Lens D, Hassan R, Rodríguez M, Valvert F, Rivera I, *et al*. Lymphotropic Viruses EBV, KSHV and HTLV in Latin America: Epidemiology and Associated Malignancies. A Literature-Based Study by the RIAL-CYTED. *Cancers*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12082166>
4. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. The cancer burden attributable to biologic agents. *Ann Epidemiol*. 2015;25:183-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.11.016>
5. Casulo C, Friedberg JW. Burkitt lymphoma- a rare but challenging lymphoma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2018;31:279-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2018.07.013>
6. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2017;372. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0271>
7. Cohen M, Vistarop AG, Huaman F, Narbaitz M, Metrebian F, De Matteo, *et al*. Cytotoxic response against Epstein Barr virus coexists with di-use large Bcell lymphoma tolerogenic microenvironment: Clinical features and survival impact. *Sci. Rep*. 2017;7:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11052-z>
8. Corti M, Minue G, Campitelli A, Narbaitz, M, Gilardi L. An Aggressive Plasmablastic Lymphoma of the Oral Cavity as Primary Manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome: Case Report and Literature. Review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2015;19:354-58. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1397335>
9. Poles WA, Nishi EE, de Oliveira MB, Eugenio AIP, de Andrade TA, Campos A, *et al*. Targeting the polarization of tumor-associated macrophages and modulating mir-155

- expression might be a new approach to treat di-use large B-cell lymphoma of the elderly. *Cancer Immunol. Immunother.* 2019;68:269-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2273-2>
10. Guedes JCR, Cunha K, Machado J, Pinto LW. Nasal-type extranodal Tcell/NK lymphoma in association with hemophagocytic syndrome. *An. Bras. Dermatol.* 2018;93:422-25. DOI: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187097>
11. Beltran BE, Quinones P, Morales D, Malaga JM, Chavez JC, Sotomayor EM, *et al.* Response and survival benefit with chemoimmunotherapy in EpsteinBarr virus-positive di-use large B-cell lymphoma. *Hematol. Oncol.* 2018;36:93-97. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.2449>
12. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH, *et al.* An update on Burkitt lymphoma: A review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights Imaging* 2019;10:56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0733-7>
13. Pedraza RM, Arboleda LPA, Sanchez-Romero C, Quinones JAA, Tovar CJM, Henao JR, *et al.* Intraoral EBV-positive sporadic Burkitt lymphoma in an elderly patient with bilateral presentation. *Autops. Case Rep.* 2019, 9. DOI: <https://doi.org/10.4322/acr.2019.117>
14. Ferlay J, Colombet, M, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018; World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France. 2018. 14. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
15. Araujo I, Coupland SE. Primary vitreoretinal lymphoma: a review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6:283-9. 15. DOI: <https://doi.org/10.22608/APO.2017150>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.