

CAPÍTULO

1.5

Tumores linfoproliferativos e histiocíticos orbitarios

Miguel Ángel Arcediano Sánchez, Tirso Alonso Alonso, Joan Oliveras Martínez

TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS

Definición y epidemiología. Factores de riesgo

Los linfomas son la neoplasia *maligna* orbitaria más frecuente del *adulto* y se originan a partir de una proliferación monoclonal anómala de linfocitos tipo B, T o células NK. En la órbita no hay un sistema linfático bien definido y por ello, se consideran de tipo *extranodal*. Forman parte del espectro de la enfermedad linfoproliferativa de los anejos oculares, pudiendo afectar a cualquier tejido de la conjuntiva, órbita, saco lagrimal y párpado.

La mayoría de los linfomas orbitarios son de *tipo no Hodgkin*, siendo un 80% de *células B*, un 14% de células T y un 6% de células NK, siendo estos últimos más propios de gente joven. En su mayor parte corresponden a linfomas *primarios* de la órbita. En cuanto a los subtipos histológicos, el más frecuente es el linfoma tipo MALT (59%), seguido por el linfoma difuso de célula grande tipo B (23%), el folicular (9%) y el linfoma de células del manto (5%)(1).

En los últimos años se ha observado una incidencia creciente de la enfermedad (6,3% anual), por encima de otras localizaciones extranodales; a ello puede haber contribuido una mayor y precoz detección de la enfermedad, los recientes cambios en la clasificación de los linfomas, el más amplio uso de los tratamientos inmunosupresores y el aumento de la supervivencia de patologías como la infección por VIH.

Patogenia

En primer lugar, hay que tener en cuenta que *el comportamiento clínico de un determinado tipo de linfoma es el propio del linfocito precursor en*

la fase de maduración en la cual se encuentre y por tanto, *específico para cada subtipo de linfoma*. Así tenemos linfomas poco agresivos como el tipo MALT o el linfoplasmocítico que se originan a partir de células B de memoria que ya han completado su desarrollo situadas en la región marginal del nódulo linfático o en sangre periférica/médula ósea. Por otro lado, linfomas más agresivos como el tipo Burkitt, el difuso de célula grandes o el folicular representan a linfocitos inmaduros con una elevada proliferación durante el proceso de diferenciación en la zona germinal; el linfoma de células del manto y el linfocítico de célula pequeña corresponderían a células inmaduras vírgenes «naive» antes de llegar o en el trayecto de la zona del manto del ganglio linfático.

En segundo lugar, tendremos que indagar en la anamnesis por la presencia de diferentes factores que han descrito como *estímulos crónicos* de la proliferación monoclonal (tabla 1).

Clínica

La enfermedad linfoproliferativa de los anejos oculares puede tener diferentes formas de presentación según su localización (tabla 2) (figs. 1 a 3).

Tabla 1. Factores desencadenantes de los linfomas orbitarios

Infecciones	Helicobacter pylori, clamidia psittaci, virus hepatitis C
Patología autoinmune	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren y tiroiditis de Hashimoto
Inmunosupresión	Infección por virus HIV y VEB, inmunosupresores (metotrexato,...), posttrasplante de órganos

Tabla 2. Formas clínicas de presentación del linfoma de anejos oculares

Clásica: adulto de más 60 años con masa palpable y/ o proptosis axial no dolorosa unilateral y signos inflamatorios leves de inicio subagudo (semanas). Son características la presencia de la mancha asalmonada nivel conjuntiva y el párpado en forma de «S itálica»
Edema palpebral
Ptosis palpebral
Dacriocistitis
Formas agresivas (B de alto grado, cels T/NK): bilateral, dolor, paresia pares oculomotores, síndrome orbitario agudo inflamatorio
Formas poco frecuentes: pérdida agudeza visual, diplopía

La pérdida visual no es característica, siendo más frecuente en linfomas del globo ocular o en los casos de neuropatía óptica infiltrativa por afectación del SNC, propia de linfomas de alto grado con afectación del ápex orbitario, nervio óptico o seno cavernoso. Tampoco es típica la presencia de



Fig. 1: Linfoma de células B tipo MALT con clínica de edema palpebral y ptosis palpebral de semanas de evolución.



Fig. 2: En la exploración se observa masa palpable elástica en órbita anterosuperior y presencia de masa asalmonada en fórnix superior a la eversión del párpado superior.

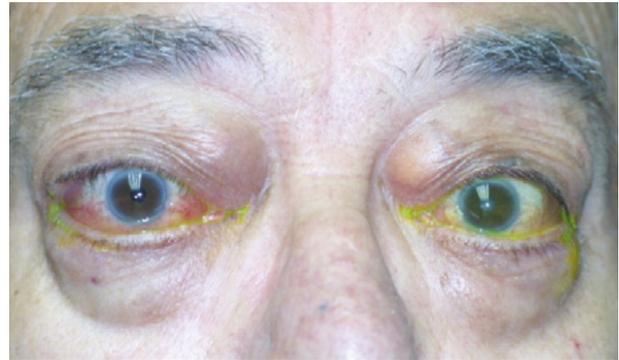


Fig. 3: Paciente con clínica de síndrome inflamatorio orbitario agudo en ambos ojos. La biopsia mostró la presencia de un linfoma de células del manto. El diagnóstico diferencial comprende la inflamación orbitaria inespecífica, la inflamación orbitaria específica (principalmente orbitopatía asociada al tiroides y vasculitis), la celulitis orbitaria y las metástasis.

diplopía, generalmente por afectación de un único músculo, siendo rara la presencia de restricción de la motilidad ocular (2).

La existencia de afectación sistémica en el momento de la presentación oscila entre el 19 y 44% según los estudios publicados, ya sea evidente clínicamente o no.

Diagnóstico

El diagnóstico del linfoma requiere de la realización de una correcta historia clínica, una exploración oftalmológica y orbitaria completa, una prueba de imagen obligatoria independientemente de su forma de presentación y en caso de sospecha, realizar una biopsia abierta para confirmar el diagnóstico y el subtipo de linfoma (tabla 3).

El examen con tomografía computarizada (TC) muestra como patrón clásico la presencia de una masa homogénea, de densidad similar a los músculos extraoculares y algo mayor que la grasa orbitaria y realce moderado al contraste yodado, de morfología con márgenes agudos bien delimitados por su extensión a lo largo de los planos fasciales adaptándose a las estructuras orbitarias sin indentarlas ni producir erosión ósea (fig. 4). Sugerirá una histología más agresiva aquellos casos de gran tamaño, patrón infiltrativo heterogéneo, calcificaciones, erosión ósea o infiltración de senos y/o SNC (3). La resonancia magnética (RM) orbitaria muestra lesiones isointensas a los músculos extraoculares en secuen-

Tabla 3. Protocolo diagnóstico del linfoma

Anamnesis: Linfoma sistémico previo, infecciones, patología autoinmune, inmunosupresión, afectación uni/bilateral, tiempo de evolución, dolor
Exploración oftalmológica: Agudeza visual, motilidad ocular intrínseca y extrínseca, fondo de ojo
Exploración orbitaria: <i>Palpación de órbita anterior</i> (masa rugosa, elástica, depresible), fondos de saco. Explorar ojo contralateral. Exoftalmometría
TC órbita
RMN órbita
Biopsia orbitaria en fresco y en formol
Inmunohistoquímica CD3, CD5, CD20 y CD79; anticuerpos contra BCL2, BCL6, CD10, CD23, ciclina D1, MUM-1 y cadenas ligeras kappa y gamma (linfomas B); anticuerpos contra CD4, CD8, CD30, CD56, ALK-1, TIA y granzima B (linfomas T)
Citometría de flujo
Estudio citogenético (PCR)

cias T1 y T2 con realce moderado al gadolinio y será útil para lesiones más posteriores con afectación del ápex orbitario/nervio óptico o del SNC (fig. 5). En los estudios con secuencias de difusión (DWI), los linfomas presentan un patrón más brillante respecto a otras lesiones orbitarias como las inflamaciones o los tumores vasculares con valores bajos en el coeficiente de difusión (ADC), facilitando su diagnóstico diferencial previo a la biopsia orbitaria, aunque exis-



Fig. 4: TC de órbita del paciente anterior. Son características la homogeneidad de su estructura interna, márgenes agudos bien definidos sin indentación del globo ocular y presentar una densidad similar a los músculos extraoculares con leve realce al contraste.



Fig. 5: RMN órbita (secuencia T1 con gadolinio) del paciente de la figura 1 y 2.

te cierto solapamiento con las metástasis (4). Esto es de especial interés en los casos de duda diagnóstica en los cuales la biopsia sea de difícil acceso.

Es muy importante enviar una muestra representativa de la lesión *in fresco* para la realización de la citometría de flujo y otra en formaldehído para la histología convencional e inmunofenotipo (fig. 6). No se aconseja obtener muestras mediante punción aspiración con aguja fina, dado que no es posible realizar un adecuado estudio morfológico (5).

Una vez confirmado el diagnóstico anatomopatológico del linfoma tendremos que remitir al paciente al hematólogo/oncólogo para determinar el grado de afectación sistémica y realizar el estadiaje (tabla 4). A priori, si tenemos en cuenta la



Fig. 6: Pieza quirúrgica y una porción de la misma remitidas para estudio anatomopatológico en formaldehído y examen en fresco respectivamente.

Tabla 4. Pruebas realizadas en el estadiaje de los linfomas orbitarios

Palpación de cadenas ganglionares, hígado y bazo
Hemograma, electroforesis en suero
Bioquímica básica, LDH, beta2 microglobulina
Serología VHB/ VHC, VIH
Biopsia medula ósea bilateral
PET-TC cuerpo entero
RMN cráneo

localización, el linfoma palpebral es el que tiene un mayor riesgo de afectación sistémica (50-67%), seguido por el orbitario (24-35%) y el linfoma conjuntival (20-21%)(6). Cabe destacar que, en los últimos años, la tomografía con emisión de positrones (PET) combinada con TC de cuerpo entero se ha consolidado como la prueba de elección para el estadiaje, al mejorar la detección de la enfermedad sistémica respecto a la radiología convencional con RMN o TC. Como limitaciones presenta que no detecta lesiones inferiores a 5-7 mm de diámetro y que es difícil diferenciar la patología linfoide de otros procesos como infecciones, inflamaciones cicatrización postquirúrgica u otras neoplasias malignas. Es también de gran utilidad en el seguimiento de la respuesta al tratamiento en los pacientes con enfermedad sistémica (7,8).

El sistema de estadiaje utilizado es una modificación del TNM (tabla 5) a partir de las recomendaciones de la AJCC (9), que a diferencia del sistema de Ann Arbor -de uso en el linfoma sistémico-, proporciona información más precisa en cuanto a: la localización (distingue entre lesiones conjuntivales, palpebrales u orbitarias con diferente pronóstico), la extensión del tumor, si hay afectación bilateral o es multicéntrico y la presencia de diseminación local vía linfática. Los linfomas orbitarios son como mínimo enfermedad T2 (10), que se corresponde con el estadiaje IE del sistema de Ann Arbor.

El factor pronóstico principal de supervivencia es el *subtipo histológico* de linfoma.¹⁵ La mortalidad global es de un 20-25% siendo del 10% en los linfomas de bajo grado tipo MALT, del 20-25% en el folicular y por encima del 40% para los linfomas de alto grado (linfoma folicular difuso, linfoma de células del Manto, linfomas de células T y NK). Respecto al *estadiaje*, no está clara que el tipo de

Tabla 5. Sistema estadiaje TNM del linfoma de los anejos oculares

T0	No evidencia de linfoma
T1	Linfoma afectando a la conjuntiva sin afectación orbitaria - T1a conjuntiva bulbar solamente - T1b conjuntiva palpebral +/- fórnix +/- carúncula - T1c afectación conjuntiva bulbar y palpebral
T2	Linfoma con afectación orbitaria +/- cualquier afectación conjuntival - T2a afectación órbita anterior, sin afectación glándula lagrimal - T2b afectación órbita anterior, con afectación glándula lagrimal - T2c afectación órbita posterior +/- afectación músculos extraoculares - T2d afectación vía lagrimal
T3	Linfoma con afectación párpado porción preseptal +/- afectación orbitaria +/- afectación conjuntival
T4	Linfoma con afectación extraorbitaria - T4a afectación nasofaringe - T4b afectación ósea (periostio incluido) - T4c afectación senos paranasales - T4d afectación intracraneal

T sea predictivo aunque algunos estudios muestran que la afectación bilateral y los estadios N1-4 o M sí lo son (11). Otros factores pronósticos a tener en cuenta se ilustran en la tabla 6.

Diagnóstico diferencial

Los linfomas orbitarios son unos de los diagnósticos a tener **siempre** en cuenta ante un paciente con patología orbitaria, por sus múltiples formas de presentación.

En las tablas 7 y 8 se muestra el diagnóstico diferencial de las formas de presentación más frecuentes: exoftalmos agudo/subagudo con componente inflamatorio y masa conjuntival.

Tabla 6. Factores pronósticos del linfoma orbitario

Subtipo histológico agresivo (linfomas de alto grado)
Estadiaje
Clínica: edad avanzada, <1 a evolución, afectación bilateral, neuropatía óptica, dolor
Niveles elevados LDH
Índice proliferación Ki-67/MIB-1 elevado
Radioterapia externa a bajas dosis (<20 Gy)

Tabla 7. Diagnóstico diferencial síndrome inflamatorio orbitario agudo

Celulitis orbitaria
Inflamación orbitaria específica (orbitopatía asociada al tiroides, enfermedad de Churg Strauss, granulomatosis de Wegener)
Inflamación orbitaria inespecífica «pseudotumor»
Metástasis orbitarias
Patología vascular orbitaria con sangrado agudo (linfangioma)
Infancia: rotura quiste dermoide orbitario, hemangioma capilar, rhabdomioma, linfangioma orbitario con sangrado
Linfoma orbitario B de alto grado, linfoma cels T/NK

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de masa conjuntival

Linfoma
Dermatolipoma
Prolapso de grasa orbitaria
Plasmocitoma
Granuloma piógeno
Quiste epidermoide
Hidrocistoma
Infancia: infiltración leucémica

Tratamiento

El tratamiento de los linfomas orbitarios es una tarea multidisciplinaria que corresponde a hematólogos, radioterapeutas y oftalmólogos. Existen diversas opciones terapéuticas (tabla 9) cuya elección dependerá de los siguientes criterios: subtipo histológico del linfoma, grado de afectación sistémica, factores pronósticos, el impacto del linfoma en la función visual y la disponibilidad del tipo de tratamiento.

A modo general, la radioterapia orbitaria externa asociada a inmunoterapia o quimioterapia es la base del tratamiento. Podemos encontrarnos con dos tipos de escenarios. Uno de ellos es ante un linfoma de bajo grado (limitado a la órbita, indolente, de mayor supervivencia) ante el cual el objetivo del tratamiento es paliativo para controlar la enfermedad. En estos casos la *radioterapia externa* a dosis de 30 Gy ha mostrado ser efectiva en diferentes estudios (12,13), con una respuesta del 95,9% para

Tabla 9. Tratamientos utilizados en el linfoma orbitario en la actualidad

Observación
Antibiótica: doxiciclina
Cirugía
Radioterapia orbitaria externa
Quimioterapia (CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)
Corticoides sistémicos
Inmunoterapia: rituximab
Radioinmunoterapia
Transplante de células madre

el subtipo MALT con una supervivencia del 93,8% y 84,9% a los 5 y 10 años respectivamente y una incidencia baja de efectos secundarios (12,5% cataratas, 8,7% ojo seco, 4,9% queratitis, 1,2% retinopatía)(12). Para los subtipos no MALT la respuesta es del 93,1% y la supervivencia a los 5 y 10 años del 78,9% y del 73,5%. El *cloranbucilo oral* también se ha utilizado como alternativa a la radioterapia con una respuesta del 80%. El papel de los antibióticos en linfoma localizado se basa en la asociación entre la infección por clamidia psittaci y el linfoma de manera análoga a la presencia de helicobacter pylori y el linfoma gástrico; sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y la variabilidad geográfica de la infección desaconsejan el uso generalizado de *doxiciclina* para el linfoma localizado (12). La tasa de respuesta publicada en infectados por clamidia es claramente inferior a la de la radioterapia (64 %)(14). El uso de quimioterapia en enfermedad localizada de bajo grado no está indicado dado el bajo control de la enfermedad local (42% vs 95%).

Si, por el contrario, estamos ante un linfoma de alto grado (primario o secundario, con afectación sistémica, de curso más agresivo), el objetivo es intentar la curación dado su peor pronóstico. El tratamiento con quimioterapia asociada a radioterapia orbitaria externa local es el tratamiento de elección en estos casos, muchos de ellos con enfermedad sistémica. El régimen más utilizado es el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Otros son el CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), el hiper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina). La tasa de recidiva local es del 30% (15).

El desarrollo de la *inmunoterapia* ha mejorado el pronóstico del tratamiento del linfoma sistémico. Los antígenos CD20 se encuentran en todas las células B y en el 90% de los linfomas B. *Rituximab* es un anticuerpo antiCD20 que ha demostrado mejorar la tasa de respuesta y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los linfomas respecto a los regímenes de quimioterapia convencional, especialmente en el linfoma folicular, el difuso de célula grande y el de células del manto. Se utiliza generalmente asociado al régimen R-CHOP, R-ACBVP (doxirrubina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona) y DA-EPOCH (etopóxido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxirrubina). Su uso aislado no mejora el control de la afectación local respecto a la radioterapia externa. Sin embargo, su uso asociado a radioterapia puede controlar de manera efectiva los casos con patología bilateral y/o afectación sistémica. Presenta como ventaja un bajo perfil de efectos secundarios (16). Otros fármacos dirigidos contra antígenos presentes en los linfocitos son el epratuzumab (antiCD22), otlertzumab (antiCD37), milatuzumab (antiCD74) y el galiximab (antiCD80).

La *radioinmunoterapia* (anticuerpos monoclonales unidos a isotopos radioactivos) constituye el último avance terapéutico; permite el tratamiento de las células que se unen al anticuerpo, así como de las células vecinas que no expresan el antígeno minimizando la radiación a los tejidos normales. Ello permite evitar radiación a estructuras adyacentes sanas críticas para la visión como el cristalino, nervio óptico o retina, utilizando tan sólo un 10% de la dosis utilizada en la radioterapia convencional. Se ha utilizado *Y90-ytrium-ibritumomab* (Zevalin, Biogen) o *I131-tositumomab* (Bexxar, GSK). Está indicada en pacientes con patología recidivante o resistente a tratamientos previos, habiéndose reportado éxito en casos de linfoma MALT, folicular, difuso de células grandes, linfoma de células del manto y linfoma de Burkitt (17).

Dado que la mayoría de los linfomas tienen un curso indolente, los pacientes presentan una relativa buena calidad de vida tras conseguir la remisión de la enfermedad. Sin embargo, *los oftalmólogos han de tener en cuenta la presencia de mortalidad a largo plazo global del 20-25%* (con un rango que abarca desde 10-25% para el tipo MALT, el 20-25% para el folicular, 40-45% para el difuso de células grandes, el 75% para el de células del manto

y del 75-100% para los de células T o NK) y una tiempo medio de recidiva de 5 años.¹⁷ Por ello, *el seguimiento de por vida es esencial en todos los pacientes por parte del hematólogo/oncólogo de forma seriada*; el papel del oftalmólogo consiste en evaluar la presencia de patología local, con una frecuencia variable.

ENFERMEDADES DE LOS HISTIOCITOS

Las histiocitosis comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por una proliferación anómala de histiocitos en los tejidos. Estas células forman parte del sistema inmune dentro del sistema mononuclear fagocítico y provienen de los monocitos circulantes con origen en la célula pluripotencial hematopoyética a nivel de la médula ósea. Una vez en los tejidos pueden diferenciarse a macrófagos con función fagocítica (expresan CD68) o como células dendríticas presentadoras del antígeno (expresan CD1c). Las células de Langerhans corresponden a células más diferenciadas a nivel de epitelio escamoso de la piel, nódulo linfático, hígado, pulmón, bazo o timo que se caracterizan por expresar CD1a, CD 207, S-100 y tener gránulos de Birbeck (inclusiones citoplasmáticas en forma de raqueta características en la microscopía electrónica). Las enfermedades por histiocitos pueden clasificarse según su origen a partir de las células dendríticas o de los macrófagos (tabla 10).

La histiocitosis de células de Langerhans presenta cuatro formas clínicas: el granuloma eosinófilo, la más frecuente (70% casos), que afecta a niños mayores y adultos jóvenes con afectación unifocal a nivel de hueso, piel o pulmón principalmente.; la enfermedad multifocal con diversas lesiones óseas líticas; la enfermedad de Hand-Schüller-Christian con la presencia de la tríada exoftalmos, diabetes insípida y lesiones óseas líticas y la enfermedad de Letterer-Siwe con afectación sistémica, propia de niños menores de 3 años con proliferaciones en hueso, piel y mucosas, hígado, bazo, pulmón y nódulos linfáticos, de mal pronóstico. La afectación orbitaria característica es la de exoftalmos, ptosis palpebral (fig. 7) y posibilidad de edema de papila con *presencia de lesiones líticas en el cuadrante temporal superior de la órbita por TC* (fig. 8) con afectación del periostio y tendencia a afectación intracraneal, más objetivable con RMN. El diagnósti-

Tabla 10. Enfermedades de los histiocitos

Origen células dendríticas
Histiocitosis de células de Langerhans <ul style="list-style-type: none"> • Granuloma eosinófilo • Enfermedad multifocal • Enfermedad de Hand-Schüller-Christian • Enfermedad de Letterer-Siwe Histiocitosis de no células de Langerhans <ul style="list-style-type: none"> • Xantogranuloma del adulto • Xantogranuloma del adulto asociado a asma • Xantogranuloma necrobiótico • Enfermedad de Erdheim Chester • Xantoma diseminado
Origen macrófagos
Enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis con linfadenopatía generalizada

co diferencial comprende la celulitis orbitaria, inflamación orbitaria, la infiltración leucémica, el quiste dermoide, el rabdomiosarcoma, el neuroblastoma y lesiones óseas como el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma, el quiste óseo aneurismático o el tumor de células gigantes. El tratamiento consistirá, para las formas unifocales la observación, el desbridamiento para lesiones pequeñas, los corticoides intralesionales o radioterapia externa fraccionada a bajas dosis (4-8 Gy) para lesiones poco accesibles. En caso de recidiva o mala respuesta o bien en casos de patología multifocal o sistémica, el tratamiento mediante prednisona y quimioterapia con vinblastina puede controlar la enfermedad.

Las histiocitosis de no células de Langerhans afectan a adultos de la cuarta a sexta décadas (excepto la variante juvenil) y se caracterizan por presentar edema palpebral subagudo/crónico y aparición de *lesiones cutáneas xantogranulomatosas*



Fig. 7: Paciente de 7 años de edad con historia de edema palpebral y exoftalmos en ojo izquierdo. La biopsia orbitaria fue diagnóstica para histiocitosis de células de Langerhans.

induradas y no dolorosas de predominio bilateral y generalmente no ulceradas (salvo en el xantogranuloma necrobiótico). A nivel orbitario, la afectación es difusa a nivel *extraconal*, principalmente glándula lagrimal, músculos extraoculares y grasa (excepto la enfermedad de Erdheim Chester que es *intraconal*). La variante juvenil puede presentarse en forma de hipema espontáneo por presencia de lesiones en el iris. La afectación sistémica está presente en la enfermedad de Erdheim Chester, que se caracteriza por una mayor afectación orbitaria en forma de proptosis y tendencia a producir oftalmoplegia y neuropatía óptica compresiva; a nivel sistémico presenta lesiones osteolíticas mediante gammagrafía con tecnecio 99 a nivel de metáfisis de huesos largos que la diferencia de la histiocitosis de células de Langerhans. El tratamiento oscila entre el debulking de las lesiones palpebrales asociadas a injertos de piel, radioterapia externa, corticoides intralesiones e inmunosupresores (micofenolato mofetil). La enfermedad de Erdheim Chester requiere de tratamiento con quimioterapia mediante doxorubicina y vinblastina con una mortalidad del 60% a los 3 años.

Por último, la enfermedad de Rosai-Dorfman presenta una infiltración masiva de histiocitos con positividad para S100 y el hallazgo en la anatomía patológica de fenómenos de emperipolesis (o presencia de una célula dentro del citoplasma de otra) y eritrofagocitosis. La clínica característica es la de un varón joven con fiebre y sudores nocturnos, adenopatías cervicales no dolorosas e infiltración multisistémica. A nivel orbitario, presentan edema palpebral. El tratamiento son los corticoides sistémicos a altas dosis y quimioterapia en los casos de neuropatía óptica.



Fig. 8: TC órbita del paciente anterior. Obsérvese la presencia de tumoración con comportamiento osteolítico a nivel de órbita superolateral.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La presentación clínica más frecuente es la de un adulto mayor de 60 años con presencia de exoftalmos o masa palpable unilateral de inicio subagudo asociados a edema palpebral con presencia de dolor leve y mínimos cambios inflamatorios. La diplopía o la pérdida visual son raras formas de presentación.
- Se ha de realizar *siempre* una prueba de imagen independientemente de la localización de la lesión mediante una TAC y/o RMN de órbita.
- Es obligatorio realizar una biopsia abierta diagnóstica siempre que sea posible; se han de evitar las técnicas de PAAF (punción aspiración con aguja fina).
- Una vez diagnosticado, el paciente ha de ser remitido a Oncología/Hematología para realizar el estadiaje, siendo el PET/TAC la técnica de imagen de elección.
- El tratamiento de los síndromes linfoproliferativos es multidisciplinar y comprende la radioterapia orbitaria externa, la quimioterapia, la inmunoterapia, la cirugía y la observación. La inmunoterapia con rituximab permite un adecuado control de la enfermedad sistémica sin los efectos secundarios de la quimioterapia convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L. Lymphoma of the ocular adnexa: a study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 170-84.
2. Watkins L, Carter K, Nerad J. Ocular adnexal lymphoma of the extraocular muscles: case series from the University of Iowa and review of the literature. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011; 27: 471-476.
3. Sullivan RJ, Valenzuela AA. Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Eye* 2006; 20: 1189-9.
4. Politi L, Forghani R, Godi C. Ocular adnexal lymphoma: diffusion-weighted MR imaging for differential diagnosis and therapeutic monitoring. *Radiology* 2010; 256: 565-574.
5. Bernardini FP, Bazzan M. Lymphoproliferative disease of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol* 2007; 18: 398-401.
6. Jenkins C, Rose GE, Bunce C. Clinical features associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa. *Eye (Lond)* 2003; 17: 809-820.
7. Murchinson AP, Bilyk JR. Ocular adnexal lymphoproliferative disease. En: Black EH, Nesi FA, Calvano CJ, editors. *Smith and Nesi's ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, New York: Springer 2012, p. 959-992.
8. Valenzuela AA, Allen C, Grimes D. Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmology* 2006; 113: 2331-7.
9. Ocular Adnexal lymphoma. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC editors. *AJCC cancer staging manual*, 7ª edición New York:Springer; 2010: 583-9.
10. Coupland SE, White VA, Rootman. TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1262-7.
11. Rath S, Connors JM, Dolman PJ. Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM-based staging system (7th edition) and Ann Arbor classification for predicting outcome in ocular adnexal lymphoma. *Orbit* 2014; 33: 23-8.
12. Yen M, Bilyk J, Wladis E. Treatments for ocular adnexal lymphoma. A report by the American Academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2017. Jan; 125(1): 127-136.
13. Niwa M, Ishikura S, Tatekawa K. Radiotherapy for stage IE ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: long-term results. *Radiation Oncology* 2020; 15: 25.
14. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E. Chlamydomydia psittaci eradication with doxycycline as first line targeted therapy or ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2988-2994.
15. Olsen TG, Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv Ophthalmol* 2019 Jan-Feb; 64(1): 45-66.
16. Deaner JD, Giacometti JN. Rituximab in ocular adnexal lymphoma and orbital inflammatory disease. *Int Ophthalmol Clin* 2020; 60: 63-75.
17. Sullivan TJ. Ocular adnexal lymphoproliferative disease. En: Guthoff RF, Katowitz JA, editors. *Oculoplastic and Orbit*, Berlin Heidelberg: Springer; 2010, p. 1-19.