

Linfoma ocular primario bilateral

Bilateral primary ocular lymphoma

SÁNCHEZ-VEGA C¹, REYES RODRÍGUEZ MÁ², HERNÁNDEZ FF³

RESUMEN

El linfoma ocular primario (LOP) o linfoma vitreoretiniano es una entidad poco frecuente que puede presentarse remedando una uveítis posterior crónica inespecífica que no responde al tratamiento por lo que su diagnóstico puede retrasarse varios meses. Dado que este proceso es potencialmente mortal y que cuenta con tratamiento debe considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes mayores de 50 años (1).

Presentamos el caso de un varón de 64 años que tras diagnosticarse de panuveítis bilateral con evolución tórpida a pesar del tratamiento, es diagnosticado de LOP tras una vitrectomía diagnóstica en la que se realiza citología de la muestra, prueba de referencia del diagnóstico de esta enfermedad, y pruebas moleculares que demostraron la clonalidad linfocitaria. Así mismo se descarta afectación de otras zonas del sistema nervioso central mediante pruebas complementarias quedando el proceso limitado a ambos ojos.

El tratamiento de esta enfermedad requiere un abordaje multidisciplinar tanto por parte del Servicio de Oftalmología como de Hematología, componiéndose principalmente de quimioterapia intravítrea para la afectación local, y quimioterapia sistémica, trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y/o radioterapia.

SUMMARY

Primary ocular lymphoma or vitreoretinal lymphoma is a rare entity that can mimic a chronic nonspecific posterior uveitis that does not respond to treatment, that is the reason why diagnosis may be delayed several months. Since this process is life threatening and can be treated, it should be considered as a differential diagnosis in patients over 50 years. We present the case of a 64 year-old male with a nonspecific posterior uveitis with several months of evolution diagnosed as bilateral PVL after vitrectomy with cytology and molecular analysis of the vitreous sample. Treatment of this disease requires a multidisciplinary approach by both the Department of Ophthalmology and Hematology, being composed mainly of intravitreal chemotherapy for local involvement, and systemic chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation (TAPH) and/or radiotherapy.

¹ MIR Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Oftalmología.

² FEA del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Oftalmología.

³ FEA del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Servicio de Reumatología.

Correspondencia:
Cristina Sánchez-Vega
Pase de Tomás Morales, 29, 6.º A
35003 Las Palmas de Gran Canaria
csanveg@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El LOP representa un subgrupo dentro de los linfomas primarios del sistema nervioso central (LPSNC). Un 80% de los pacientes con LOP desarrollarán, durante su evolución, afectación del SNC y el 20% de los LPSNC presentarán afectación ocular¹. Dado la presentación inespecífica del cuadro, el diagnóstico normalmente se ve retrasado. El tratamiento varía dependiendo de si existe afectación del SNC o no. En caso de enfermedad en el SNC se compondría de quimioterapia sistémica acompañada o no de radioterapia, mientras que si la enfermedad está limitada al ojo el tratamiento es más controvertido. A pesar del tratamiento, el pronóstico no es bueno, existiendo recaídas frecuentes.

CASO CLÍNICO

Varón de 64 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial, que consulta por disminución de la visión del ojo izquierdo. La mejor agudeza visual corregida era en el ojo derecho (OD) 0,9 y en el ojo izquierdo (OI) 0,3. En la biomicroscopía del segmento anterior presenta precipitados queráticos gruesos en ambos ojos (AO) (figs. 1, 2 y 3), tyndall acuoso de 1+ en el OD y 2+ en el OI, un aumento de la presión intraocular (PIO) en el OI (34 mm de Hg) y vitritis densa en ambos sin focos aparentes de coriorretinitis (fig. 4). En la OCT no se observa edema macular quístico (fig. 5). No presenta otros síntomas sistémicos. Se etiqueta de panuveítis bilateral, se comienza el estudio etiológico y se inicia tratamiento con 60 mg de prednisona oral, dexametasona colirio cada hora en pauta descendente y Brimonidina y Brinzolamida cada 12 h. A los 15 días de tratamiento la AV había mejorado, los precipitados habían prácticamente desaparecido, no existía tyndall acuoso y la PIO estaba dentro de la normalidad, sin embargo, la vitritis seguía siendo importante en AO. La serología de Bartonella henselae aparece con títulos de 1/256 por lo que se decide iniciar tratamiento antibiótico con Doxiciclina (100 mg/12 h) y Rifampicina (600/24 h), posteriormente se inyecta acetónido de triamcinolona subtenoniano en el OD. Mantoux negativo y RX de tórax dentro de la normalidad. A pesar de los tratamientos

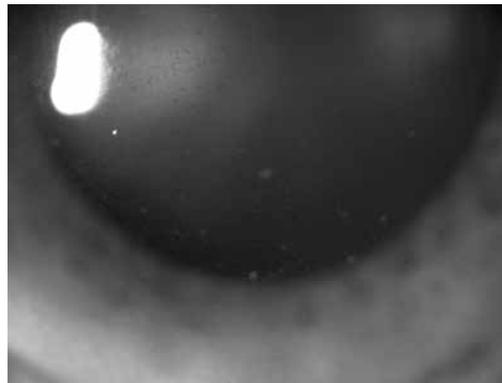


Fig. 1:
Precipitados queráticos OD.

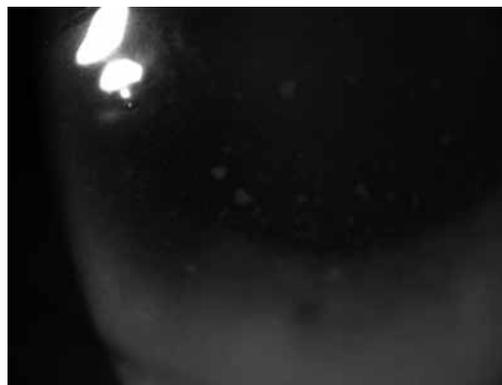


Fig. 2:
Precipitados queráticos OD.



Fig. 3: OCT de segmento anterior OI. Precipitados endoteliales.

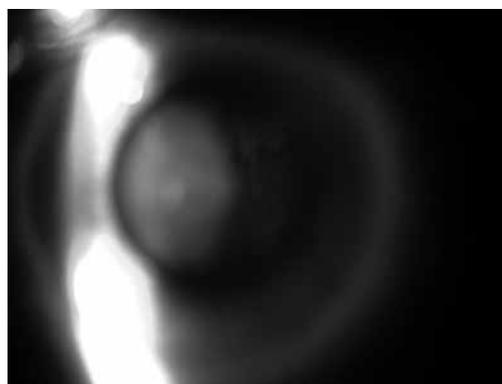


Fig. 4: Vitritis OD.

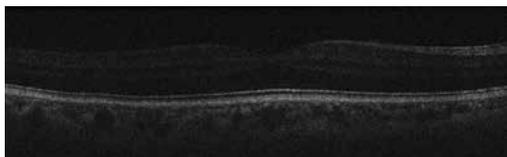


Fig. 5: OCT macular. Sin alteraciones.

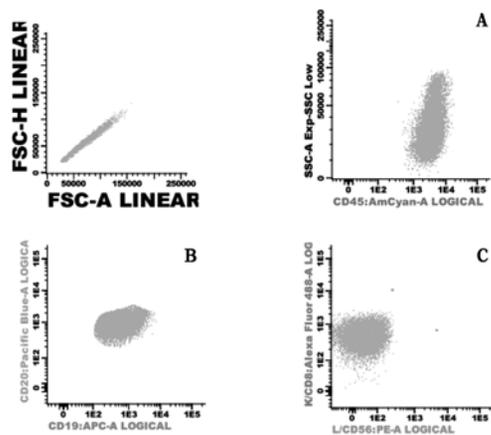


Fig. 6: Inmunofenotipo. A) Expresión de CD 45 (marcador de superficie de células blancas) propio de células hematológicas. B) Positividad para CD19 y CD20 marcadores propios de linfocitos B. C) Clonalidad κ de los linfocitos de la muestra.

pautados la vitritis continúa siendo de 4+ en el OI y de 1+ en el OD por lo que se decide vitrectomía diagnóstica.

Nueve meses después del inicio del cuadro se realiza vitrectomía 23G por 3 vías del

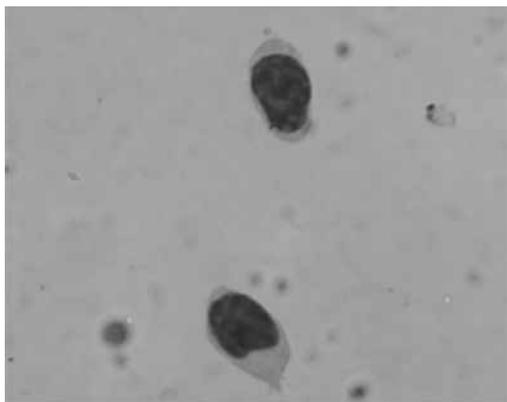


Fig. 7: Citología de Humor vítreo. Linfocitos.

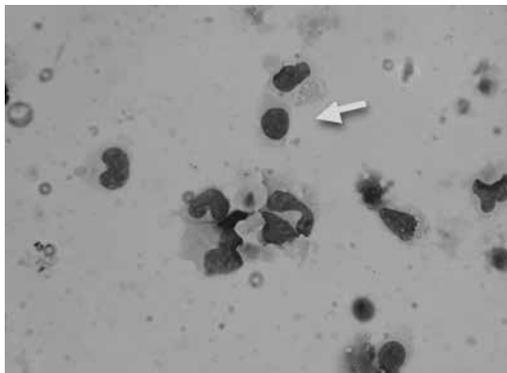


Fig. 8: Citología de Humor vítreo. Celularidad con predominio de linfocitos, en su mayoría rotos (flecha amarilla).

OI extrayéndose muestra de humor vítreo y enviándose al laboratorio de Microbiología y de Hematología ante la sospecha de linfoma vitreoretiniano. El cultivo es negativo y el Inmunofenotipo (IF) (fig. 6), a pesar de catalogarse como nuestra diluida, presenta un 54% de linfocitos B clonales κ , 33% linfocitos T y un 13% de otros linfocitos, por lo que es altamente sugestiva de linfoma.

Se realiza vitrectomía ahora del OD enviando nuevas muestras para IF observándose linfocitos CD19 y CD20 positivo monoclonal κ , la citología presenta morfológicamente celularidad linfóide, la mayoría rota (figs. 7 y 8).

Dado la afectación local se decide comenzar tratamiento intravítreo con Metrotexato (0,4 mg/ml) del que hasta el momento ha recibido 4 dosis en AO. Se comenta con el Servicio de Hematología que decide ingreso para estudio de extensión y tratamiento. Las pruebas de laboratorio: bioquímica, hemograma, proteinograma, marcadores tumorales (β 2 microglobulina, principal marcador de neoplasia hematológica) y la coagulación aparecen dentro de la normalidad. La resonancia magnética nuclear y el TAC «total body» no presentan afectación linfomatosa a otros niveles, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la Biopsia/Aspirado de Médula ósea tampoco muestran afectación. Siendo diagnosticado de Linfoma no Hodgking B Primario del Sistema Nervioso Central con afectación ocular (Linfoma Ocular Primario o Linfoma Vitreoretiniano).

El servicio de Hematología decide, dada la afectación bilateral, comenzar tratamiento según protocolo B-RAM compuesto de metrotexato a dosis intermedias, carmustina (BCNU), citarabina y rituximab y posteriormente, intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (10), fase en la que se encuentra actualmente.

Durante este proceso el paciente ha sido intervenido de cataratas bilaterales satisfactoriamente.

DISCUSIÓN

El linfoma vitreoretiniano primario es un tipo poco frecuente de Linfoma no Hodgkin extranodal, principalmente de células B (98%) (6) (LNH-B difuso de células grandes). Representa aproximadamente el 1% de todos los linfomas (11).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, encuadrándose tradicionalmente dentro de los síndromes mascarada (1,5,6). Típicamente se presenta como una uveítis posterior crónica en pacientes en la quinta o sexta décadas de la vida. Los síntomas más comunmente referidos son miodesopsias (1,5) y visión borrosa. En la biomicroscopía del segmento anterior pueden observarse normalmente algunos precipitados queráticos con mínima o nula inflamación (1,5). En pacientes pseudo-fáquicos puede observarse en algunos casos, depósitos en la lente remedando una opacidad de cápsula posterior (1).

En el fondo de ojo lo más destacado es una vitritis leve o moderada que puede formar grumos o ramificaciones (1,6). La agudeza visual se presenta inusualmente alta para el grado de vitritis. En la retina pueden aparecer infiltrados subretinianos blanco-amarillentos que le dan al fondo un aspecto de «piel de leopardo» (5,6) y que pueden acompañarse de desprendimiento de retina exudativo. Desprendimientos sólidos del epitelio pigmentario (EPR) con depósitos irregulares amarillos son muy sugestivos de la enfermedad (1). Más raramente pueden verse también hemorragias y es posible observar infiltración del nervio óptico en algunas ocasiones.

La enfermedad es bilateral en el 64-83% de los casos, aunque puede parecer unilaterial al principio y el 16-34% tienen afectación del SNC (5). En caso de afectación central puede ser posible encontrar síntomas neurológicos, que dependerán de la localización de la lesión.

En cuanto al diagnóstico, además de las manifestaciones clínicas sugestivas pueden ser útiles otras pruebas complementarias. La autofluorescencia presenta puntos brillantes hiperautofluorescentes que representan los infiltrados sub-EPR (las células linfomatosas se depositan bajo el EPR, sobre la membrana de Bruch), con puntos hipofluorescentes que se corresponden con áreas de atrofia retiniana (1,5). La angiografía fluoresceínica presenta grupos de pequeñas lesiones hipofluorescentes en tiempos tempranos y tardíos que se corresponden con las lesiones (1,5,6). La angiografía con verde de indocianina presenta poca utilidad en esta patología. En la Tomografía de Coherencia Óptica se pueden ver lesiones hiperreflectivas en el EPR. El edema macular quístico no está presente (1,5,6). La ecografía no presenta cambios es-

pecíficos, debiendo usarse cuando la vitritis no permita ver el fondo.

En pacientes altamente sospechosos de LOP, se ha descrito el nivel de IL-10 medido en humor acuoso (HA) como método de screening. Valores de IL-10 mayores de 50 pg/ml en HA o de 400 pg/ml en vítreo son altamente sugestivos (2,3,5). Aunque con las nuevas técnicas moleculares se están replanteando estos valores de referencia hacia cifras menores (1). Un cociente IL-10/IL-6 > de 1 también es sugestivo de LOP. En nuestro Hospital no es posible la realización de esta prueba en la actualidad debido a la falta de validación de los valores por parte del Laboratorio de Análisis Clínicos.

A pesar de esto, para confirmar el diagnóstico es imprescindible una citología y pruebas moleculares (citometría de flujo o PCR) que demuestren la clonalidad de los linfocitos en retina, vítreo, HA o nervio óptico. La mayoría de estos linfomas presentan clones de linfocitos B (κ o λ) aunque también podrían ser T por lo que se usan marcadores pan-B (CD20, CD19, PAX5), BCL-6, MUM1/IRF4 y CD10.

El análisis molecular puede mostrar reordenamiento del gen IgH en los LB o en el receptor T en los LT. Se han encontrado también marcadores como la mutación MYD88 en LBDCG (75% de los LPSNC) y otros como L265P (1).

Las muestras de vítreo se pueden obtener por aspiración con aguja fina o por vitrectomía vía pars plana. En ocasiones son necesarias múltiples biopsias para llegar al diagnóstico (5). Las muestras deben llevarse rápidamente al laboratorio (1,4,5) por lo que es conveniente contactar con el técnico antes de la extracción para que esté preparado para su procesamiento, como hicimos en este caso.

Debemos tener en cuenta antes de la biopsia, que un tratamiento corticoideo puede enmascarar el resultado, por lo que se debería suspender el mismo 2 semanas antes de la extracción (4,5). En nuestro caso, el paciente presentaba ya muy bajas dosis de corticoides en el momento de realizar la vitrectomía.

Se debe solicitar cuando se diagnostique esta patología ocular una resonancia magnética nuclear y una punción lumbar para descartar patología en el SNC.

El LPSNC es altamente quimiosensible y radiosensible. En caso de afectación del SNC

al diagnóstico existe consenso entre los expertos sobre el tratamiento a administrar, no siendo así si la afectación se limita al ojo. El tratamiento en caso de afectación del SNC se compone fundamentalmente de altas dosis de metotrexato sistémico administrado en 6 sesiones, acompañado o no de rituximab (1,4). Además se añadiría un tratamiento local con metotrexato (inyecciones intravítreas: 0,4 mg/0,1 ml) debido a la dificultad de este fármaco de atravesar las barreras oculares (1).

Se ha propuesto también la asociación con otros quimioterápicos sistémicos como la citarabina a altas dosis (4). La quimioterapia intratecal se administraría si existiera afectación meníngea o una respuesta insuficiente al MTX intravenoso. No está claro el papel del MTX intratecal para profilaxis (4).

Algunos grupos añaden radioterapia holocraneal en caso de fallo del tratamiento inicial pero no como primera línea debido a la alta toxicidad, sobre todo en pacientes mayores. En pacientes con recaída tras la primera línea se propone también quimioterapia intensa más TAPH. Si esto no es posible se plantea Temozolamida como opción.

Si no existe afectación del SNC el manejo es más controvertido. Algunos autores proponen utilizar un tratamiento local con inyecciones intravítreas de MTX (0,4 mg/0,1 ml) o Rituximab (1 mg/0,1 ml) o radioterapia local con dosis de 30-35 Gy (1) y seguimiento estrecho. Nuestro paciente ha recibido hasta este momento 4 dosis de MTX en AO, administradas mensualmente y separadas una semana entre un ojo y otro. Frenkel y asociados en su estudio encuentran que la remisión se alcanza con una media de 6,4 intravítreas (10).

Debemos tener en cuenta que el Rituximab presenta una respuesta inicial buena pero con posterior recaída por lo que necesitaría posteriormente MTX intravítreo o RT local (5). Estos autores dejarían el tratamiento sistémico para casos de afectación bilateral o la extensión al SNC (7). Otros autores sin embargo proponen quimioterapia sistémica con altas dosis de MTX más irradiación de todo el globo a pesar de que solo exista afectación local (8). Algunos grupos españoles proponen recurrir siempre como primera línea al TAPH tras la quimioterapia sistémica (protocolo B-RAM) (11), a pesar de no presentar afectación sistémica, siendo esta la opción adoptada en nuestro paciente.

En casos refractarios o recaídas se puede tratar de acuerdo con las características del paciente y el tratamiento que haya recibido previamente pudiéndose elegir entre nuevas dosis de MTX intravítreo, RT local, RT holocraneal, quimioterapia sistémica o trasplante de médula ósea.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con LPSNC son refractarios a la primera línea de tratamiento y la mitad de los respondedores a pesar de haber tenido buena respuesta inicial (1,4).

Se ha propuesto como método de monitorizar el tratamiento la medición de los niveles de IL10 y IL6 intraocular (9). A pesar de un tratamiento correcto el pronóstico es pobre. Con una supervivencia a los 5 años en torno al 30% (12).

CONCLUSIONES

El LOP es un tipo poco frecuente de linfoma primario del sistema nervioso central. Como ocurrió en nuestro paciente, el diagnóstico se ve frecuentemente retrasado debido a la inespecificidad de su sintomatología, que simula una uveítis posterior crónica, de ahí la importancia de la sospecha diagnóstica cuando la evolución no es la adecuada. La vitrectomía, con recogida de muestras para citología y pruebas moleculares debe plantearse en caso de vitritis que no responde al tratamiento médico. El MTX intravítreo es, en la actualidad el tratamiento de elección, desde el punto de vista oftalmológico, para la afectación local. A pesar del tratamiento tanto para la afectación ocular como sistémica, el pronóstico continúa siendo malo, con una supervivencia baja a los 5 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Touitou V, LeHoang P, Bodaghi B. Primary CNS lymphoma. *C Opin Ophthalmol* 2015; 26: 526-33.
2. Chan CC, Sen NH. Current concepts in diagnosing an managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med* 2013; 15: 93-100.
3. Cassoux N, Giron A, Bodaghi B, et al. IL-10 measurement in aqueous humor for screening patients with suspicion of primary intraocular lymphoma. *Investg Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3253-59.

4. Hoang-Xuan K, Bessel E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *The Lancet* 2015; 16:e322-32.
5. Sahoo MS, Mehta H, Cohen VML, Plowman PN. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol* 2014; 59: 503-16.
6. Hwang CS, Yeh S, Bergstrom C. Diagnosis of vitrectomy for primary intraocular lymphoma: When, Why, How? *Int Ophthalmol Clin.* 2014; 54: 155-71.
7. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist* 2011; 16: 1589-99.
8. Marcus R, Grant R, White H, et al. Rare tumor Guidelines: Guidelines on the diagnosis and management of primary CNS and intraocular Lymphoma (PCNSL). *British Neuro-Oncology Society/NCAT.* London (2011) [Http://bnos.org.uk](http://bnos.org.uk). Última visita 13 de Marzo de 2016.
9. Saleh M, Nikoitch K, Bourcier T et al. Repeated IL-10 measurement in aqueous humor and OCT imaging are valuable tools to monitor intraocular lymphoma treated with intravitreal injections of methotrexate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 761-64.
10. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 383-8.
11. Lopez Guillermo A, Graus F, Martín A, López M. Grupo español de linfoma. Tratamiento del linfoma cerebral primario en pacientes sin inmunodeficiencia. Santander. Febrero 2015. www.geltamo.com. Última visita 11 de Marzo de 2016.
12. Deckert M, Engert A, Bruck W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia.* 2011; 25: 1797-807.