

Linfoma difuso de células B con debut conjuntival bilateral. A propósito de un caso

Diffuse large B-cell lymphoma with bilateral conjunctival debut. Case report

FALCÓN ROCA R¹, RODRÍGUEZ TALAVERA I¹, DÍAZ DE AGUILAR OSONA M¹,
GÓMEZ PERERA S¹, ABREU REYES JA²

RESUMEN

Introducción: Las lesiones conjuntivales constituyen un reto diagnóstico en la práctica clínica habitual del oftalmólogo. A menudo el aspecto macroscópico de las lesiones resulta insuficiente para determinar la etiología benigna o maligna de las mismas.

Caso clínico: Presentamos el caso de un paciente varón de 77 años de edad que acude a consulta por el crecimiento indoloro de múltiples lesiones conjuntivales asalmonadas bilaterales de cuatro meses de evolución. No pudiendo descartar la etiología maligna del cuadro, se realiza biopsia obteniéndose el diagnóstico de linfoma difuso de células B. Se remite al paciente al servicio de oncología que objetiva afectación sistémica e inicia tratamiento quimioterápico, con buena respuesta y remisión de las lesiones conjuntivales.

Conclusión: La biopsia es una herramienta fundamental para el manejo de lesiones malignas conjuntivales, puesto que permite un diagnóstico precoz que, seguido de un tratamiento adecuado, mejora el pronóstico del paciente.

Palabras clave: Linfoma conjuntival, biopsia, diagnóstico precoz, pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: Conjunctival lesions are real challenges for ophthalmologists in their regular clinical practice. The macroscopic appearance of the lesions often proves insufficient to determine whether the etiology is benign or malignant.

Case report: We present a case report of a 77-year-old male patient who arrives at our consult concerned with the progressive growth of multiple bilateral conjunctival lesions during the last four months. Given that a malignant origin could not be ruled out, we performed a biopsy that was diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma. The patient was referred to an oncologist, who detects systemic extension and initiates chemotherapy resulting in a good response.

Conclusion: Conjunctival lesions biopsy is essential in order to obtain a precise diagnosis and early treatment, which improves the prognosis of our patients.

Key words: Conjunctival lymphoma, biopsy, early diagnosis, prognosis.

¹ Graduado en medicina. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias.

² Doctor en medicina. Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias.

Correspondencia:

Rocío Falcón Roca

Ctra. Ofra S/N La Cuesta, cp 38320, La Laguna, Tenerife

rociofalconroca@yahoo.es.

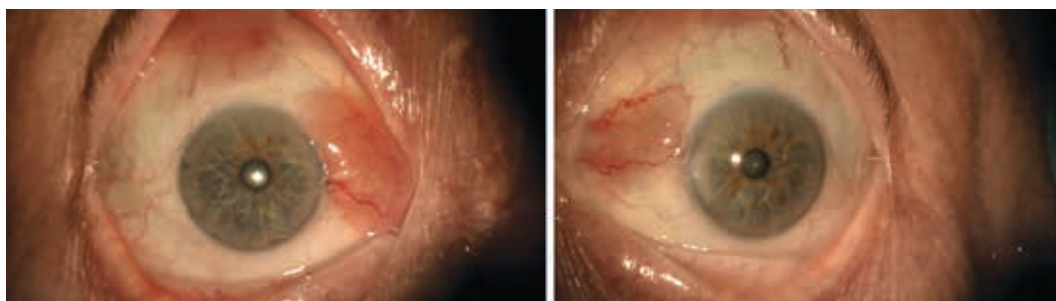


Fig. 1: Lesiones conjuntivales de ojo derecho y de ojo izquierdo.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son tumores malignos consistentes en proliferación monoclonal de linfocitos. Son la tercera causa de neoplasia conjuntival por detrás del carcinoma escamoso y del melanoma (1). En caso de no ser detectados a tiempo, la enfermedad puede extenderse a nivel sistémico.

El subtipo histológico, al igual que otras características tales como la lateralidad, son factores pronósticos determinantes. El hecho de que el linfoma conjuntival no sea una patología frecuente en la consulta diaria, hace que sea especialmente importante un alto nivel de sospecha por parte del oftalmólogo de cara a una biopsia precoz que posibilite un manejo apropiado.

Por todo ello, a propósito de un caso, realizamos una revisión de los aspectos fundamentales de esta entidad.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 77 años que acude a valoración en consultas de oftalmología por lesiones conjuntivales nasales, temporales y superiores bilaterales de cuatro meses de evolución (fig. 1). Las lesiones han presentado un crecimiento progresivo y asintomático, siendo de mayor tamaño las del ojo derecho.

Como antecedentes personales destaca tabaquismo, enolismo, hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia renal leve y estenosis aórtica severa intervenida.

En la exploración oftalmológica, destaca una mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 0,6 en ojo derecho (OD) y de movimiento de manos en ojo izquierdo (OI). La motilidad ocular tanto extrínseca como intrínseca

es normal en ambos ojos. En la biomicroscopia de segmento anterior (BSA) se objetivan múltiples lesiones conjuntivales asalmonadas vascularizadas y sobrelevadas (fig. 1). La presión intraocular (PIO) es de 13 y 15 mmHg en OD y OI respectivamente. En el polo posterior se observa en OD una alteración del epitelio pigmentario de la retina y drusas aisladas. En OI destaca una cicatriz macular atrófica.

Se inicia tratamiento con colirio de gentamicina y dexametasona 4 veces al día durante una semana pero, al no observarse mejoría, se incluye en lista de espera quirúrgica para biopsia incisional bajo anestesia local asistida. Se interviene sin incidencias obteniéndose material de la lesión nasal de OD (fig. 2) y remitiendo la muestra a anatomía patológica. El informe de la lesión se describe como tejido subconjuntival con proliferación linfoide compatible con linfoma no Hodgkin difuso B de células grandes tipo centro germinal.

Una vez obtenido el diagnóstico, se realiza interconsulta urgente al servicio de oncología, el cual inicia un examen de la situación clínica del paciente y el estadiaje del linfoma.

Se solicita una tomografía axial computarizada de cuerpo completo (TAC total body) en la que no se encuentra evidencia radiológica de la enfermedad. Seguidamente se solicita una tomografía con emisión de positrones



Fig. 2: Lesión nasal de ojo derecho sobre la que se realiza biopsia.

nes (PET) en la que se observa avidez por la fluor-deoxiglucosa por las lesiones conjuntivales sin otras lesiones a distancia.

Continuando con el estadiaje se realiza una biopsia de médula ósea que demuestra infiltración medular por proceso linfoproliferativo B con una carga tumoral de un 50%.

Se realiza analítica, serología, proteino-grama y estudio de orina de 24 h detectando anemia normocítica, aumento de LDH y de creatinina, y un pico monoclonal de IgM lambda tanto en sangre como en orina.

Tras completar el estudio, el servicio de oncología cataloga la enfermedad del paciente como linfoma no Hodgkin difuso B de células grandes tipo centro germinal de localización conjuntival bilateral, con afectación del 50% de médula ósea y componente monoclonal IgM-Lambda, estadio IV según la clasificación de Ann Arbor.

Se inicia tratamiento quimioterápico con el regimen R-CHOMP (rituximab 652 mg, ciclofosfamida 1.300 mg, doxorubicina 50 mg, vincristina 2 mg y prednisona 90 mg). Tras dos ciclos del mismo, se objetiva reducción de las lesiones conjuntivales.

DISCUSIÓN

El linfoma es un tumor linfoproliferativo maligno, que afecta a la conjuntiva aproximadamente en un 3% de los casos, situándose en los tumores malignos conjuntivales por detrás del melanoma y del carcinoma escamoso (2). En cuanto a la etiopatogenia, se postula que la exposición sostenida de la conjuntiva a antígenos hace que el tejido linfoide asociado a la conjuntiva, presente una inflamación crónica y una proliferación sostenida de linfocitos, que por medio de una mutación se transforma en una proliferación monoclonal (3).

Entre los factores de riesgo relacionados con la aparición del linfoma conjuntival se encuentran disfunciones inmunes como pueden ser: el síndrome de Sjögren, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (4). También se han relacionado agentes infecciosos como el *Helicobacter Pylori*, la *Chlamydia Psitacci*, el virus de Epstein Barr, el virus de la hepatitis C y los virus de herpes simple tipo 1 y 2. Sin embargo, se precisa de más estudios

para demostrar la asociación del linfoma conjuntival a estos agentes infecciosos (5-7). Por último, se ha estudiado la relación de algunas mutaciones genéticas con el desarrollo de un linfoma conjuntival como son la trisomía del cromosoma 3 y del cromosoma 18, y algunas traslocaciones (8). En el caso de nuestro paciente, no se realizaron estudios genéticos ni se halló ninguno de estos factores de riesgo entre los antecedentes personales.

Atendiendo a la forma de presentación, hemos de resaltar que el linfoma conjuntival típicamente se describe como una masa subconjuntival asalmonada y lisa en un paciente mayor de 60 años (9). A menudo se remite al hospital con el diagnóstico de una conjuntivitis folicular crónica, que no mejora con tratamiento médico óptimo (10). El 85% se localiza en fórnix conjuntival y conjuntiva bulbar siendo mucho menos frecuente su localización en carúncula y limbo (11). Además la mayoría (en torno a un 80%), en el momento de la presentación, afectan exclusivamente a la conjuntiva sin asociar afectación sistémica concomitante (12).

Aproximadamente el 90% de los linfomas conjuntivales son unilaterales (13). Es por ello que el caso que presentamos es muy poco frecuente. El hecho de que, en nuestro paciente, la afectación sea bilateral en vez de unilateral, hace que la probabilidad de que se trate de un linfoma de alto grado pase de un 17% a un 47% (14).

Los síntomas más frecuentes y el porcentaje aproximado de los linfomas en los que se presentan son: aparición de masa (30%), inflamación ocular (29%), ptosis (8%), epifora (7%), visión borrosa (5%), proptosis (3%), diplopia (3%); y un 3% son asintomáticos. (14) El síntoma de nuestro paciente fue únicamente la aparición de una masa conjuntival.

A pesar de la gran diversidad de linfomas conjuntivales existentes, aproximadamente un 95% de los mismos son de células tipo B. En un estudio multicéntrico de Kirkegaard et al., con 268 pacientes con linfoma conjuntival se encontró que los cuatro subtipos más frecuentes fueron: linfoma extranodal de la zona marginal (conocido anteriormente como tejido linfoide asociado a mucosas) (68%), linfoma folicular (16%), linfoma de células del manto (7%) y linfoma difuso de células B (5%) (2). Afortunadamente, los dos linfomas

conjuntivales más frecuentes se consideran linfomas de bajo grado, es decir, que suelen limitarse a la conjuntiva y presentan una alta supervivencia. En cambio, el linfoma conjuntival difuso de células grandes tipo B, el caso de nuestro paciente, y el linfoma conjuntival de las células del manto, son de alto grado en un 25% y 50% de los casos, respectivamente (15).

En los linfomas conjuntivales primarios de bajo grado la radioterapia es el tratamiento de elección (16). En los demás casos, que incluye el linfoma conjuntival primario de alto grado y el linfoma conjuntival con afectación sistémica, el tratamiento de elección consiste en la asociación de Rituximab (17) con un régimen de tratamiento quimioterápico. En el caso de los linfomas conjuntivales primarios bilaterales, no existe consenso y se propone el tratamiento con radioterapia bilateral, el tratamiento con rituximab y la quimioterapia. (18) Las complicaciones tempranas más frecuentes del tratamiento local con radioterapia son la conjuntivitis leve y la inflamación palpebral. Las complicaciones a largo plazo, que ocurren en hasta un 50% de los pacientes, incluyen el síndrome de ojo seco, formación de cataratas, retinopatía, atrofia del tejido adiposo orbitario y úlceras corneales (19). En el caso de nuestro paciente se administró rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina sin asociar complicaciones.

Es importante el seguimiento a largo plazo del paciente por el riesgo de recidivas y de extensión con afectación sistémica. Según un estudio de 101 pacientes presentado por Matsuo et al., cerca de un 30% de pacientes que no presentaban afectación sistémica al debut, la presentarán en los primeros 10 años del transcurso de su enfermedad (20). En la monitorización de la respuesta al tratamiento, y en el seguimiento, hay estudios que proponen la tomografía de coherencia óptica de alta resolución de polo anterior como herramienta útil, ya que es capaz de detectar restos residuales del tumor que no son detectables mediante el examen bajo lámpara de hendidura. La lesión se identifica como una masa hiporreflectiva homogénea y subepitelial que parece estar compuesta de pequeños puntos monomórficos e hiporreflectivos. La recuperación de la arquitectura conjuntival en la tomografía después del tratamiento parece guardar correspondencia con la resolución de

la lesión (21). En el caso de nuestro paciente, respondió al tratamiento con una remisión total de las lesiones conjuntivales no habiéndose realizado OCT de alta resolución de polo anterior.

Hay estudios que describen que a pesar del tratamiento sistémico, la supervivencia a los 5 años varía desde un 97% para linfomas de células B de la zona marginal extranodal, un 82% para los linfomas foliculares, un 55% para los linfomas difusos de células grandes tipo B y un 9% para los linfomas de células del manto (2). Hasta la fecha nuestro paciente ha mantenido su respuesta al tratamiento y continúa con sus revisiones por parte del servicio de oncología y de oftalmología.

CONCLUSIÓN

Es importante la biopsia en el manejo de lesiones malignas conjuntivales, puesto que permite un diagnóstico precoz que, seguido de un tratamiento adecuado, mejora el pronóstico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shields CL, Alset AE, Boal NS, et al. Conjunctival tumors in 5002 cases. Comparative analysis of benign versus malignant counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2017; 173: 106-133.
2. Kirkegaard MM, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. Conjunctival lymphoma – an international multicenter retrospective study. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134: 406-414.
3. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival tumors: Review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes--The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017; 6(2): 109-20.
4. Sassone M, Ponzoni M, Ferreri AJ. Ocular adnexal marginal zone lymphoma: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, prognosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017; 30(1-2): 118-30.
5. Verma V, Shen D, Sieving PC, et al. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53: 312-331.
6. Foster LH, Portell CA. The role of infectious agents, antibiotics, and antiviral therapy in the treatment of extranodal marginal zone lymphoma and other low-grade lymphomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2015; 16: 28.

7. Sjö NC, Foegh P, Juhl BR, et al. Role of Helicobacter pylori in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ophthalmology*. 2007; 114: 182-186.
8. Annibali O, Sabatino F, Mantelli F, Olimpieri OM, Bonini S, Avvisati G. Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of ocular adnexa. Biology and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 100: 37-45.
9. Nanji AA, Mercado C, Galor A, Dubovy S, Karp CL. Updates in ocular Surface tumor diagnostics. *Int Ophthalmol Clin*. 2017; 57(3): 47-62.
10. Seker M, Ozdemir B, Bilici A, Ustaalioglu BB, Sonmez B, Yilmaz BE, et al. Bilateral conjunctival MALT lymphoma mimicking chronic conjunctivitis. *Onkologie*. 2010; 33: 317-20.
11. Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, et al. Conjunctival tumors in 5002 cases. Comparative analysis of benign versus malignant counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2017; 173: 106-33.
12. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*. 2009; 114(3): 501-10.
13. Meunier J, Lumbroso-Le Rouic L, Dendale R, Vincent-Salomon A, Asselain B, Arnaud P, et al. Conjunctival low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a large single-center study of initial characteristics, natural history and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47(7): 1295-305.
14. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, et al. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology*. 2001; 108: 979-984.
15. Tanenbaum RE, Galor A, Dubovy SR, Karp CL. Classification, diagnosis, and management of conjunctival lymphoma. *Eye Vis (Lond)* 2019; 6: 22.
16. Lee GI, Oh D, Kim WS, Kim SJ, Ko YH, Woo KI, et al. Low-dose radiation therapy for primary conjunctival marginal zone B-cell lymphoma. *Cancer Res Treat*. 2018; 50(2): 575-81.
17. Sullivan TJ, Grimes D, Bunce I. Monoclonal antibody treatment of orbital lymphoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2004; 20(2): 103-6.
18. Sullivan TJ, Grimes D, Bunce I. Monoclonal antibody treatment of orbital lymphoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2004; 20(2): 103-6.
19. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(1): 11-31.
20. Matsuo T, Yoshino T. Long-term follow-up results of observation or radiation for conjunctival malignant lymphoma. *Ophthalmology*. 2004; 111(6): 1233-7.
21. Nanji AA, Mercado C, Galor A, Dubovy S, Karp CL. Updates in ocular Surface tumor diagnostics. *Int Ophthalmol Clin*. 2017; 57(3): 47-62.