

Exoftalmos bilateral agudo como forma de presentación de un linfoma de células del manto

MA. Arcediano
C. Barnés
S. Freixas
A. Salvador

Servicios de
Oftalmología
y Anatomía Patológica
Hospital Mútua
de Terrassa
Barcelona

Resumen

Introducción: Se presenta un caso de un linfoma de células del manto que debutó como un exoftalmos bilateral agudo

Material y métodos: Caso clínico-patológico.

Resultados: Tras un estudio radiológico de la órbita (TAC) se procedió a orbitotomía anterior y biopsia de la glándula lagrimal. El estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico confirmó el diagnóstico de linfoma de células del manto.

Conclusión: El linfoma orbitario puede ser una causa de exoftalmos bilateral agudo. La biopsia orbitaria es obligatoria para llegar a un diagnóstico definitivo.

Resum

Introducció. Es presenta un cas d'un limfoma de cèl.lules del mantell que va debutar com a un exoftalmos bilateral agut.

Material i mètodes: Cas clínic-patològic

Resultats: Després d'un estudi radiològic de l'òrbita es va practicar una orbitotomia anterior amb biòpsia de la glàndula llagrimal. L'estudi anatomopatològic i immunohistoquímic confirmaren el diagnòstic de limfoma de cèl.lules del mantell.

Conclusió: El linfoma orbitari pot ser una causa d'exoftalmos bilateral agut. La biòpsia orbitària és obligatòria per a arribar a un diagnòstic definitiu.

Summary

Purpose: We describe a case of a mantle cell lymphoma presenting as an acute bilateral exophthalmos.

Methods: Clinical-pathological report.

Results: After orbital imaging was made, an anterior orbitotomy with incisional biopsy of the lacrimal gland was performed. Pathological and immunohistochemistry findings confirmed the diagnosis of a mantle cell lymphoma.

Conclusion: Orbital lymphoma may be a cause of an acute bilateral exophthalmos. Orbital biopsy is mandatory to achieve the diagnosis.

Caso clínico

Paciente varón de 85 años de edad que acude a urgencias presentando un exoftalmos bilateral de inicio súbito de dos días de evolución. En la anamnesis refería notarse los ojos "más salidos" desde hacía unos meses y actualmente notaba sensación de "presión" y dolor leves en ambos ojos sin síntomas de fiebre, diplopía, cefalea o pérdida de visión. Como antecedentes patológicos caben destacar: hipertensión arterial, arritmia cardiaca (fibrilación auricular) y una insuficiencia cardiaca bien compensada. Desde hacía dos meses presentaba disnea a medianos esfuerzos. No presentaba hábitos tóxicos.

Había sido intervenido de cataratas en ambos ojos en el último año sin incidencias. Como antecedentes personales, el paciente refería haber trabajado en un taller de cerámica.

En la exploración oftalmológica la agudeza visual de 0.3 en el ojo derecho y de 0.4 en el ojo izquierdo. La motilidad ocular intrínseca fue normal y no se detectó la presencia de un defecto pupilar aferente. La motilidad ocular extrínseca mostró una limitación a la abducción y a la elevación de ambos ojos (Figura 1). El paciente presentaba ortoforia en posición primaria de la mirada.

A la inspección se apreció un importante edema periorbitario en ambos ojos con importante hiperemia y

Correspondencia:
Miguel A. Arcediano
Servicio
de Oftalmología
Unidad de Órbita
y Oculoplástica
Hospital Mútua de Terrassa
Plaça Dr. Robert, s/n08221
Terrassa
Barcelona

quemosis conjuntival y profusión de los paquetes grasos mediales en ambos párpados superiores (Figura 2). La palpación de la órbita anterior mostró la presencia de una glándula lagrimal agrandada, de consistencia elástica y fácilmente depresible, con protusión a nivel del fórnix conjuntival superior (Figura 3). La resistencia a la retropulsión era moderado-severa en ambos ojos. El exoftalmos era axial con valores de 26 mm en el ojo derecho y de 25.5 en el ojo izquierdo (Naegle, DIP: 0.70). El examen del polo anterior fue normal. La presión intraocular (PIO) fue de 32 mmHg en el ojo derecho y de 33 mmHg en el ojo izquierdo; el test de Brailey (PIO a la supraducción) fue de 40 mmHg y de 44 mmHg respectivamente. El examen del fondo de ojo no mostró alteraciones de interés.

Ante el cuadro clínico descrito, se solicitó un TAC orbitario (axial y coronal) y analítica general con determinación de T3, T4, TSH y anticuerpos antitiroglobulina y anti-peroxidasa. Se inició tratamiento hipotensor ocular con colirio Cosopt/12 h y colirio Alphagan/12 h en ambos ojos y se pautó tratamiento antiinflamatorio.

El TAC orbitario mostró la presencia de infiltrado tisular de características homogéneas, isoíntenso respecto a la musculatura extraocular y localizándose de manera difusa a lo largo de toda la órbita anterior y en el espacio intraconal; no se apreció signos de erosión ósea ni indentación del globo ocular (Figura 4).

Dado que los hallazgos radiológicos eran compatibles con un linfoma orbitario se decidió practicar una biopsia incisional de la lesión para confirmar el diagnóstico. Para ello, se practicó una orbitotomía anterosuperior y biopsia de la glándula lagrimal al hallarse afectada y ser relativamente sencillo su acceso. Por otro lado, se solicitó una interconsulta al servicio de Hematología para realizar un estadiaje sistémico.

El diagnóstico anatomopatológico mostró hallazgos compatibles con un linfoma de células del manto. El análisis de hormonas tiroideas mostró un estado eutiroideo con T3, T4 y TSH dentro de la normalidad. No obstante, se apreció un título muy elevado de anticuerpos antitiroglobulina (>900 ng/ml).

Para determinar el estadiaje se practicó una RMN cerebral, un TAC toracoabdominal (con presencia de adenopatías mediastínicas) y una biopsia de médula ósea.

El estadiaje final fue linfoma de células B grado IV. Se instauró tratamiento con quimioterapia con ciclofosfamida, prednisona, vincristina y rituximab, lográndose una mejoría clínica a las semanas, normalizándose la presión intraocular, mejorando la movilidad ocular y remisión de la proptosis y los signos inflamatorios. Los anticuerpos antitiroglobulina también se han normalizado (87 ng/ml). Actualmente, el paciente está asintomático. A los dos años del inicio del tratamiento, el paciente está en remisión de la enfermedad.

Histopatología

Macrocópicamente, la pieza quirúrgica es de una coloración rosa-violácea, consistencia elástica y friable a la manipulación con abundante vascularización. A nivel microscópico, se aprecia un infiltrado monomorfo de linfocitos de tamaño pequeño con abundantes mitosis y ausencia de células grandes. Los núcleos son irregulares y de morfología angulada. Distribuidos de forma dispersa en el infiltrado inflamatorio y en menor número, se observa la presencia de histiocitos de citoplasma eosinófilo y aspecto granulado, característicos de este tipo linfoma y también denominadas células del manto (Figura 5).

El estudio inmunohistoquímico mostró el siguiente patrón: CD 20(+), CD79A(+), CD5(+), CD3(+) y ciclina D1(+).

Discusión

El linfoma de células del manto (LCM) constituye entre un 2-10% de todos los linfomas no-Hodgkin. Está englobado dentro de los linfomas de células pequeñas según la clasificación de la World Health Organization (WHO). Aunque morfológicamente está clasificado dentro de los linfomas de bajo grado (de célula pequeña), tiene un comportamiento clínico más agresivo, propio de los linfomas de célula grande. En el caso de la órbita, el LCM supone entre el 1-5% de los linfomas orbitarios¹.

Desde el punto de vista clínico el LCM se caracteriza por afectar a hombres de edad adulta, diagnosticándose en estadios avanzados (III o IV) y síntomas B en la mitad de los casos. La afectación extranodal

Figura 1.
Foto del paciente mostrando un exoftalmos bilateral de características inflamatorias con edema palpebral y quemosis conjuntival marcados en ambos ojos



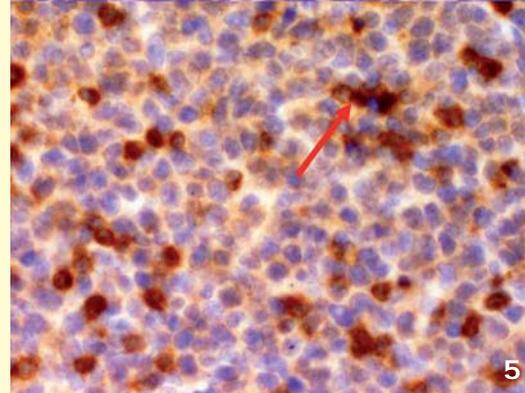
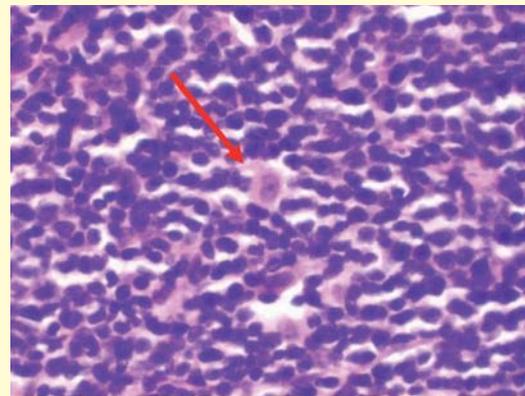


Figura 2. Examen de la motilidad ocular extrínseca del paciente, observándose un déficit a la abducción y elevación de ambos ojos oculares

Figura 3. Imagen con prolapso de la glándula lagrimal derecha con aumento de la misma y ocupación del fórnix conjuntival superior

Figura 4. TAC órbita (axial). Presencia de infiltrado difuso de aspecto homogéneo e intensidad intermedia en órbita anterior y espacio intraconal retroocular. La distribución del infiltrado se amolda al globo ocular, siguiendo el trayecto de los septos fibrosos, característico del linfoma

Figura 5. Anatomía patológica. Foto superior (tinción HE): infiltrado monomorfo de linfocitos pequeños con núcleos prominentes e irregulares. Obsérvese la presencia de células del manto (flecha roja), histiocitos de citoplasma eosinófilo y granular, típicos de este tipo de linfoma. Foto inferior (inmunohistoquímica): células con tinción positiva para ciclina D1.

es relativamente frecuente e incluye al bazo, hígado, médula ósea (80% casos), sangre periférica (10-30% casos) y tracto gastrointestinal (20% casos)².

Por lo que respecta a la afectación ocular, la mayoría de estos linfomas se originan en la órbita anterior, siendo las formas de presentación más frecuente la proptosis, el edema periorbitario y el efecto masa, siendo menos frecuentes las presentaciones atípicas a modo de dolor y síntomas inflamatorios agudos que aparecen en un 20-30% de los casos^{3,4}. Otros signos y síntomas descritos como forma de debut son: diplopía, pérdida visual, epifora, ptosis, dacriocistitis, sensación de cuerpo extraño o crisis comicial. Nuestro paciente refería notarse los ojos más hacia fuera en los últimos meses pero había estado asintomático hasta que aparecieron los síntomas inflamatorios. No obstante, no explicaba un dolor muy importante.

El examen radiológico es fundamental para confirmar la sospecha diagnóstica. En el TAC, los linfomas se caracterizan por presentar márgenes muy bien definitivos y amoldarse a las estructuras oculares y orbitarias, sin profusión del globo ocular y sin producir déficits funcionales. Su estructura es homogénea y de localización extraconal, aunque pueden crecer intraconalmente. Pueden presentarse de forma aislada o difusa y extenderse al resto de cuadrantes hasta confluir. Aunque pueden originarse en cualquier localización de la órbita, es la glándula lagrimal el órgano más frecuentemente afectado. Suelen ser isointensos a la musculatura ocular. La RMN no muestra hallazgos específicos para el linfoma. Las secuencias T1 ofrecen una isointensidad respecto a los músculos extraoculares y una hipointensidad respecto a la grasa orbitaria; en T2, el linfoma muestra una hiperintensidad, más manifiesta tras el uso de contraste⁵. Por lo que respecta a la existencia de títulos elevados de anticuerpos anti-tiroglobulina, típicos de algunas tiroiditis, lo creemos asociado a fenómenos de autoinmunidad presentes en algunas neoplasias.

El diagnóstico definitivo se realiza tras una biopsia de la lesión. Las características macroscópicas y microscópicas son las descritas previamente. Cabe destacar la presencia de la translocación t(11;14) en el 75% de los LCM que codifica el gen BCL-1; su importancia radica en la expresión de la proteína ciclina D1, que puede ser reconocida en tinciones de inmunohistoquímica y que ayuda a definir el fenotipo de este linfoma² y diferenciarlo del linfoma linfocítico de célula pequeña, cuyo comportamiento biológico y tratamiento es diferente.

El pronóstico de estos pacientes viene dado por el estadiaje de la enfermedad, el tipo histológico del linfoma, la presencia de uni o bilateralidad y el hecho de ser primario o secundario en la órbita³. En cuanto

a la localización, el linfoma originado en la conjuntiva tenía el mejor pronóstico mientras que los iniciados en la glándula lagrimal y en el párpado tenían un mayor porcentaje de enfermedad sistémica⁶. El linfoma sistémico está presente antes, durante o después del diagnóstico del linfoma ocular en el 35 a 55% de los casos. Por ello, es fundamental un correcto estadiaje por el oncólogo. En nuestro caso, la afectación orbitaria modificó el estadiaje de grado IIIA a IV. Lo que no ha quedado claro es si el linfoma era primario de la órbita o bien ha sido una extensión de otra localización.

El tratamiento de estos linfomas es la radioterapia para las formas localizadas, con buena respuesta a dosis de 20 Gy; la quimioterapia queda reservada para los casos con afectación sistémica, que es la situación más frecuente en el LCM. La combinación de ciclofosfamida, prednisona, vincristina y rituximab la más aceptada. De especial interés es el rituximab, un anticuerpo monoclonal selectivo para la proteína CD20 presente en las células B; su utilización ha mejorado el pronóstico de estos pacientes, con un aumento del porcentaje de remisión de la enfermedad⁷.

En resumen, el exoftalmos bilateral agudo puede ser una de las formas de presentación del linfoma orbitario. El diagnóstico diferencial incluye otros procesos orbitarios como la oftalmopatía asociada al tiroides, la enfermedad inflamatoria idiopática de la órbita (pseudotumor orbitario), la leucemia, las vasculitis (PAN, Wegener) y la metástasis del neuroblastoma en los niños. El estudio anatomopatológico es fundamental para llegar a un correcto diagnóstico.

Bibliografía

1. Tovilla-Canales JL, Tovilla y Pomar JL, Ramos J. Lymphoproliferative disorders of the ocular anexa. *Current Opinion in Ophthalmology* 2004;15:401-5.
2. Meusers P, Hense J, Brittinger G. Mantle cell lymphoma: diagnostic criteria, clinical aspects and therapeutic problems. *Leukemia* 1997;11(Suppl. 2):S60-4.
3. Sullivan TJ, Whitehead K, Williamson R, et al. Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: a clinical and pathological study with statistical analysis of 69 patients. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2005;21(3):177-88
4. Rootman J. *Diseases of the orbit*. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 391-6.
5. Müller-Forell WS. *Imaging of orbital and visual pathway pathology*. Heidelberg:Springer-Verlag 2002;182-3,268-70.
6. Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Clinical features associated with survival of patients with lymphoma of the ocular adnexa. *Eye* 2003;17:809-20.