

Linfoma Intraocular Primário – Caso Clínico

Andreia Silva¹; Cristina Fonseca²; Júlia Fernandes³; Rui Proença⁴

¹Médica Interna de Oftalmologia – Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

²Assistente Hospitalar de Oftalmologia – Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

³Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

⁴Chefe de Serviço de Oftalmologia – Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia (CRIO) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

RESUMO

Introdução: O Linfoma Intraocular Primário é uma neoplasia rara que pode envolver o vítreo, retina, epitélio pigmentar da retina, membrana de Bruch e o nervo ótico. Manifesta-se de forma independente ou associado ao linfoma do sistema nervoso central e frequentemente manifesta-se como uma uveíte posterior de difícil tratamento. Esta forma de linfoma é um dos tumores intraoculares mais desafiantes de se diagnosticar.

Caso clínico: Relatamos o caso de um linfoma intraocular primário num doente do sexo masculino de 67 anos cuja manifestação inicial foi uma uveíte posterior unilateral. Foi submetido a tratamento com injeções intravítreas de metotrexato duas vezes por semana durante 1 mês, semanalmente no mês seguinte e mensalmente até perfazer um ano.

Discussão: O linfoma intraocular primário é reportado como sendo a síndrome mascarada ocular mais comum. Perante a diversidade de apresentações é difícil fazer o diagnóstico precoce, sendo necessário um elevado índice de suspeição. As recomendações publicadas para o tratamento do linfoma intraocular primário variam no caso de envolvimento exclusivamente ocular. O metotrexato intravítreo tem sido uma das opções mais utilizadas, geralmente administrado num esquema intensivo de indução-consolidação-manutenção. No caso apresentado a quimioterapia IV foi eficaz com complicações oculares mínimas.

Palavras chave: Uveíte; Síndrome mascarada; Linfoma intraocular primário; Injeção intravítrea; Metotrexato.

ABSTRACT

Introduction: Primary intraocular lymphoma is a rare condition that can involve the vitreous, retina, retinal pigment epithelium, Bruch's membrane and optic nerve. It can occur alone or can be associated with lymphoma of the central nervous system and a frequent manifestation is a posterior uveitis of difficult treatment. This kind of ocular tumor is difficult and a challenge to diagnosis.

Case report: We describe a case of primary intraocular lymphoma in a 67-year-old man who had a unilateral posterior uveitis as the first manifestation. Intravitreal injections of methotrexate were performed twice weekly for one month, once weekly for the following month followed by ten monthly injections.

Discussion: Primary intraocular lymphoma is reported to be the most ocular masquerade syndrome. Given the diversity of presentations it is difficult to make an early diagnosis, and high index of suspicion is necessary. Published recommendations for treatment of primary intraocular lymphoma vary in case of exclusive ocular involvement. Intravitreal methotrexate has been one of the most used options, usually administered in an intensive induction-consolidation-maintenance scheme. In the case presented intravitreal chemotherapy was effective with minimal ocular complications.

Key words: Uveitis; Masquerade Syndrome; Primary intraocular lymphoma; Intravitreal injection; Methotrexate

INTRODUÇÃO

Os Linfomas oculares representam menos de 1% de todos os linfomas. O Linfoma Intraocular Primário (LIOP) é um subtipo de linfoma não Hodgkin (LNH) do sistema nervoso central (SNC) que pode envolver o vítreo, retina, epitélio pigmentar da retina (EPR), membrana de Bruch e o nervo ótico.^{7,11} Estes tumores são maioritariamente linfomas B difusos de grandes células (>95% dos casos) de intermédio a alto grau de malignidade.^{7,9} O LIOP ocorre independentemente ou associado ao linfoma do SNC, manifestando-se frequentemente como uma uveíte crónica, o que torna o seu diagnóstico um desafio.^{3,12} O gold standard do diagnóstico é a biópsia vítrea com citologia e está indicada em quadros de suspeita de síndrome mascarada numa uveíte intermédia/ posterior ou panuveíte.⁵

Apresentamos o caso de um LIOP de células B de grandes células tratado com esquema de metotrexato (MTX) intravítreo, cuja manifestação inicial foi uma uveíte posterior unilateral.

CASO CLINICO

Doente do sexo masculino de 67 anos de idade referenciado à consulta de Oftalmologia por diminuição progressiva da acuidade visual (AV) e miodesópsias do olho esquerdo (OE) com cerca de 2 meses de evolução, sem outra sintomatologia acompanhante, sem antecedentes sistémicos ou oftalmológicos relevantes. Ao exame oftalmológico apresentava melhor acuidade visual corrigida (MAVC) de 20/20 do olho direito (OD) e contava dedos a 2 metros do OE. À biomicroscopia apresentava catarata

nuclear bilateralmente, sem inflamação ativa e a pressão intraocular era normal em ambos os olhos. Ao exame fundoscópico não apresentava alterações no OD mas, no OE, era observável a presença de vitrite moderada com *snowballs* inferiores, edema da retina ao longo da arcada vascular temporal superior com edema macular e exsudação dura. A realização de angiografia fluoresceínica confirmou a presença de áreas de impregnação vascular transmural segmentar no pólo posterior e periferias, associado a edema macular cistoide. Foi realizado estudo sistémico autoimune e infeccioso que incluiu sífilis, toxoplasmose, tuberculose, HIV, hepatites B e C, enzima de conversão da angiotensina sérica, anticorpos anti-nucleares (ANAs), anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) e anticorpos anti-DNA de dupla cadeia (dsDNA). Foi igualmente requisitada uma tomografia computadorizada do tórax de alta resolução. Iniciou terapêutica médica com metilprednisolona na dose de 1mg/kg/dia e, após as primeiras 2 semanas de tratamento, o quadro respondeu favoravelmente com melhoria da MAVC. Os resultados dos exames complementares realizados não revelaram alterações. A MAVC OE era 20/50 e, à fundoscopia, era notória a diminuição da vitrite, mantendo edema macular, exsudação dura e embainhamento segmentar da arcada vascular temporal superior. Perante a resposta parcial ao tratamento, iniciou-se redução lenta da dose de corticoterapia e após duas semanas, o doente regressou com diminuição da AV e edema do disco ótico (DO) de novo. Foi aumentada a dose de metilprednisolona com redução gradativa subsequente, mas a MAVC continuou a diminuir e o doente desenvolveu uma panuveíte granulomatosa, com sinéquias posteriores, vitrite intensa, edema do DO e áreas coalescentes de vasculite no pólo posterior e nasalmente ao DO.

Na presença de um quadro inflamatório grave com resposta transitória e parcial aos corticosteroides, exclusão de etiologia infecciosa e posterior agravamento, colocou-se a hipótese de se tratar de uma síndrome mascarada. A ecografia confirmou a vitrite densa associada a espessamento da coróide na região peripapilar e quadrantes superiores (fig. 1.). Optou-se pela realização de cirurgia combinada de catarata e vitrectomia, com colheita de vítreo para estudo anatomo-patológico e imunofenotipagem. O estudo imunofenotípico revelou a presença de 44% de células B monoclonais com restrição de cadeias *Kappa*, com o fenótipo sugestivo de Linfoma B Difuso de Grandes Células. A ressonância magnética crânio encefálica (RM-CE) não revelou evidência de infiltração parenquimatosa ou meníngea e as células B obtidas por mielograma apresentavam fenótipo normal. O estudo fenotípico do sangue periférico não revelou presença de células com fenótipo de Linfoma B Difuso de Grandes Células.

O diagnóstico de LIOP com envolvimento unilateral e sem atingimento do SNC foi confirmado e optou-se pelo esquema de tratamento local com injeções de MTX intravítreo (400 µg /0,1 mL), duas vezes por semana durante 1 mês, semanalmente no mês seguinte e mensalmente até perfazer um ano. Ao quinto ciclo de tratamento, o doente referiu queixas de miodesópias e diminuição da AV do OD. Com o decorrer do tratamento proposto, o doente foi referindo deterioração progressiva da AV do OD, atingindo os 20/40 ao nono ciclo. À observação fundoscópica direita objetivava-se vitrite ligeira com aglomerados celulares inferiores, sem áreas de infiltração da retina e/ou coróide e, do OE, atrofia ótica com hialinização vascular e hemorragias dispersas no polo posterior (fig.2).

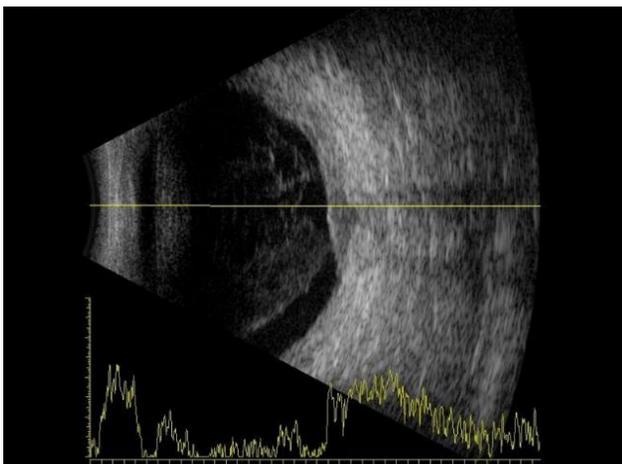


Figura 1 - Ecografia OE

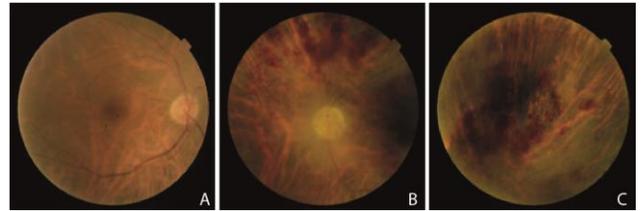


Figura 2 - (A) Retinografia do OD: não se observam áreas de infiltração da retina ou coróide; (B, C) Retinografia do OE: atrofia ótica com hialinização vascular e hemorragias dispersas

Re-estadiamento com PET-CT foi solicitado, o qual revelou área de captação aumentada de radiofármaco na topografia do OE e alteração funcional semelhante no olho contralateral, embora menos evidente, sem lesões hipermetabólicas suspeitas de doença linfomatosa em actividade a outros níveis (fig.3.).

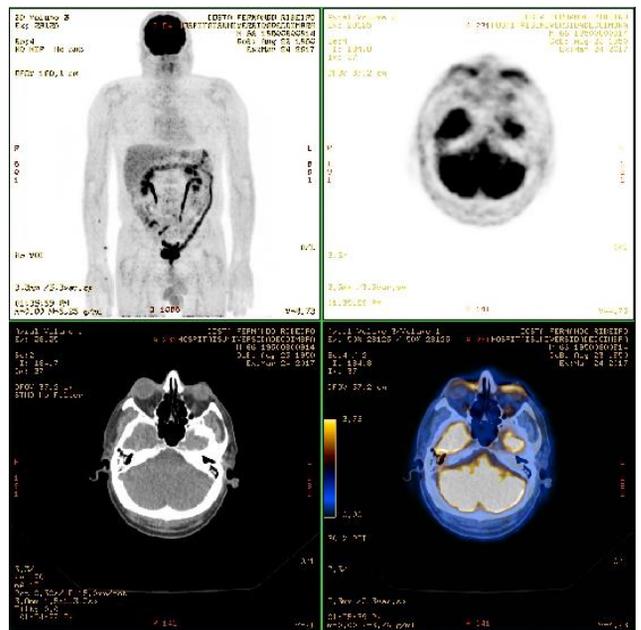


Figura 3 - PET-CT

O doente iniciou esquema de tratamento com MTX intravítreo também no OD, com melhoria progressiva das queixas e da visão. Em consulta de Hematologia repetiu controlo imagiológico CE e, apesar de livre de envolvimento linfomatoso central, optou-se por instituir 3 ciclos de tratamento sistémico e intra-tecal com MTX e Citarabina em altas doses.

Após completar um ano de tratamento com MTX intravítreo no esquema anteriormente descrito, o doente manteve boa acuidade visual à direita (20/25) e, à fundoscopia, sem vitrite ou evidência de infiltração

linfomatosa subretiniana ou coróideia bilateralmente. (fig.4.). O estudo imagiológico do sistema nervoso central manteve-se sem alterações até ao momento, pelo que o doente permanece com seguimento regular em consultas de Oftalmologia e Hematologia.

DISCUSSÃO

Entre as síndromes mascaradas oculares que simulam uveíte crónica intermédia/ posterior ou panuveíte, o LIOP é reportado como sendo a mais comum.⁸ No entanto, o diagnóstico é dificultado pelo início insidioso do quadro, diversidade de apresentações e a sua baixa incidência.¹² A média de idades à apresentação é de 60 anos e os sinais e sintomas oftalmológicos incluem diminuição da AV uni ou bilateral, miodesópsias, uveíte intermédia e/ou posterior com vitrite, depósitos focais ou multifocais subretinianos amarelados, hemorragias retinianas, descolamentos do EPR, descolamento exsudativo da retina, vasculite ou edema do DO. Perante a diversidade de apresentações é difícil fazer o diagnóstico precoce, sendo necessário um elevado índice de suspeição.² A introdução da corticoterapia controla parcialmente a inflamação, contudo o quadro recorre posteriormente e permanece resistente ao tratamento.

Uma vez identificada a hipótese de LIOP é mandatória uma investigação detalhada do SNC pois o envolvimento concomitante e/ou subsequente deste é frequente, com taxas de mortalidade superiores.^{5,4} O diagnóstico baseia-se no estudo anatomo-patológico da biópsia vítrea ou coriorretiniana, complementado com imunofenotipagem (citometria de fluxo), análise bioquímica e estudo de alterações genéticas por FISH (*Fluorescent In-Situ Hybridization*).¹² É importante lembrar que as células neoplásicas têm uma distribuição variável no vítreo, preferencialmente cortical, podendo as biópsias resultar em falsos negativos se a punção for efetuada num local de baixa concentração ou apenas na *core* vítrea¹⁰. Também a corticoterapia pode diminuir a concentração de células neoplásicas e o fato de estas se encontrarem primariamente entre o EPR e a membrana de Bruch, pode contribuir para um resultado falso negativo e um atraso no diagnóstico. Neste caso, o diagnóstico foi efetuada através de imunofenotipagem e estudo genético por FISH da biópsia vítrea.

As recomendações publicadas para o tratamento do LIOP variam no caso de envolvimento exclusivamente ocular.⁶ Os tratamentos preconizados incluem terapêutica local, sistémica ou ambas. A terapêutica local consiste em quimioterapia (QT) intravítrea apenas ou seguida por radioterapia orbitária. O MTX intravítreo na dose de 400µg/0,1ml, é uma das opções mais utilizadas, geralmente administrado num esquema intensivo de indução-consolidação-manutenção.¹ A QT intravítrea tem sido reportada como segura, com poucas complicações associadas⁸ e, sendo o MTX bem tolerado pelos tecidos intra-oculares, injeções repetidas são possíveis sem causar toxicidade retiniana. No caso apresentado a QT intravítrea foi eficaz com complicações oculares mínimas, permitindo a preservação da visão do OD.

CONCLUSÃO

Embora o LIOP seja uma entidade com baixa incidência, deve ser um diagnóstico a ter em consideração na presença de um quadro de uveíte intermédia/ posterior ou panuveíte crónica num doente idoso. Este caso pretende salientar a importância de um elevado índice de suspeição no diagnóstico dos LIOP e as particularidades da abordagem diagnóstica e terapêutica subsequente. A pronta instituição do tratamento contribui para um melhor prognóstico visual e vital, com necessidade de envolvimento de uma equipa multidisciplinar experiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Chan C-C, Nida H: Current Concepts in Diagnosing and Managing Primary Vitreoretinal (Intraocular) Lymphoma. *Discov Med*. 2013 February; 15(81): 93-100.
2. Coupland SE, Anastassiou G, Bornfeld N, Hummel M, Stein H. Primary intraocular lymphoma of T-cell type: report of a case and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(3):189-97.
3. Coupland SE, Heimann H. Primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology*. 2004; 101 (1): 87-98
4. Coutinho AB, Muccioli C, Martins MC, Belfort Jr R, Sant'Anna AE, Burnier Jr MN. Extranodal lymphoma of the uvea: a case report. *Can J Ophthalmol*. 2005; 40(5):623-6.

5. Cypel M, Belfort RJ, Moraes N, Muccioli C; Linfoma intra-ocular primário de células tipo B: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2007; 70(4):709-12
6. Davis, J. L. 2013. “Intraocular Lymphoma: A Clinical Perspective.” *Eye* 27 (2): 153–62)
7. Gill MK, Jampol LM. Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:463-471.
8. Kim E, Kim C, Lee J, Cho Y: A case of Primary Intraocular Lymphoma Treated by Intravitreal Methotrexate. *Korean Journal of Ophthalmology.* 2009; 23: 210-214.
9. Kuro M et al:Case of Primary Intraocular Lymphoma with Extraocular Extension. *Ocular Oncology and Pathology* 2016;2:66-70
10. Mudhar HS, Sheard R, Diagnostic celular yield is superior with full pars plana vitrectomy compared with core vitreous biopsy. *Eye* (2013) 27; 50-55)
11. Whitcup SM, de Smet MD, Rubin BI, Palestine AG, Martin DF, Burnier M Jr, Chan CC, Nussenblatt RB:Intraocular lymphoma. Clinical and histopathologic diagnosis. *Ophthalmology* 1993; 100: 1399-1406.
12. Witmer MT; Primary Vitreoretinal Lymphoma: Management of Isolated Ocular Disease. *Cancer Control.* April 2016, Vol.23, No.2: 110-116.

CONTACTO

Andreia Margarida Mendes Silva
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: andreia.mendes.silva@hotmail.com

Os autores não apresentam qualquer interesse financeiro relativamente a este trabalho.

Os autores declaram que este trabalho nunca foi publicado, cedendo os seus direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia