

RETINA

7. Tumores

7.8

Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

Instituto de Oftalmología, Hospital Clinic de Barcelona.



7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

OBJETIVOS DEL CAPÍTULO

- Entender el concepto, epidemiología y fisiopatología de esta patología tan infrecuente con implicaciones pronósticas tan trascendentes para el paciente, pudiendo así diagnosticarla llegado el caso.
- Conocer sus diversas formas de presentación y los diferentes diagnósticos diferenciales posibles para orientar así las pruebas diagnósticas de una manera más precisa y eficaz, evitando el retraso diagnóstico y las nefastas consecuencias de este para el paciente.
- Tener nociones de los tratamientos disponibles en la actualidad y el pronóstico actual de esta entidad.

CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

El linfoma vitreoretiniano primario (LVRP) o linfoma intraocular primario (LIOP) se considera la manifestación intraocular del linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) (1) y se trata de una proliferación de células neoplásicas linfocíticas que afectan a la retina, vítreo y/o nervio óptico. El LVRP es un linfoma extranodal, no Hodgkin y normalmente del tipo agresivo de células B grandes, aunque también se han descrito unos pocos casos en la literatura de células tipo T (2,3).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El LVRP es una neoplasia muy poco frecuente pero potencialmente mortal. Su incidencia real se desconoce con exactitud, aunque se estima que es de unos 0.047 casos por 100.000 personas por año (4), menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin y afecta principalmente a individuos entre la quinta y séptima década de la vida, antes en individuos inmunodeprimidos (5). Las mujeres se ven más comúnmente afectadas que los hombres, con una ratio de 2:1 (6).

CLASIFICACIÓN Y PATOGENIA

Los linfomas intraoculares se pueden dividir en linfomas vitreoretinianos (LVR), linfomas coroideos y linfomas iridianos (7). Los linfomas coroideos se diferencian de los vitreoretinianos en que no atraviesan la membrana de Bruch's.

A su vez los LVR pueden clasificarse en primarios o secundarios. Los secundarios son los que surgen por extensión de linfomas originados sistémicamente en otras partes del cuerpo, como por ejemplo en los testículos, otro órgano inmuno-privilegiado, como el cerebro. Por su parte, el LVR primario surge primariamente en el vítreo y/o la retina y

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

se considera parte del linfoma primario del sistema nervioso central (1). Se estima que el 15% de todos los pacientes con LPSNC presentan además enfermedad intraocular, mientras que más del 50% de los pacientes con LVRP desarrolla enfermedad del SNC (8), según las series, incluso hasta el 90%, a lo largo de un periodo de seguimiento de 8 a 29 meses (9).

La etiopatogenia del LVRP se desconoce con exactitud. Se han estipulado algunas teorías como: la teoría infecciosa, que relaciona la infección por el virus de Epstein Barr (EBV) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con el desarrollo de esta neoplasia (10); y la teoría de diseminación hematológica de las células tumorales desde las zonas nodales y extranodales linfoides hasta las estructuras oculares y del sistema nervioso central (11).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los signos y síntomas de presentación del LVRP son muy diversos y además varían entre los diferentes pacientes afectados, por ello se ha denominado en muchas ocasiones al LIOP como el gran enmascarador.

Es importante conocer que la enfermedad puede ser bilateral, aunque asimétrica hasta en un 64% -83% de casos (12). En cuanto a los síntomas de presentación referidos por el paciente, los estudios reportan que los más frecuentes son las alteraciones visuales tales como: visión borrosa 40%-50%, disminución de visión 25%-30%, y percepción de miodesopsias 20-25% (13). Cuando existe afectación concomitante del sistema nervioso central o se produce a lo largo de la evolución de la enfermedad, los síntomas más comúnmente reportados incluyen cambios de comportamiento y alteración en la función cognitiva, déficits neurológicos focales como hemiparesia y signos cerebelosos, incluida la ataxia. Además, la aparición de crisis convulsivas se considera un fuerte indicador de compromiso del SNC.

En cuanto a los signos clínicos observables en la exploración oftalmológica, sabemos que es más frecuente la presencia de alteraciones en el segmento posterior que en el segmento anterior. Es habitual que la examinación del segmento posterior revele vitritis, que varía de leve a grave, en la mayoría de los casos. La tabla 1 resumen las alteraciones oftalmológicas producidas por en LVRP más frecuentemente descritas.

Tabla 1. Signos clínicos intraoculares del linfoma vitreoretiniano primario (LVRP)

SEGMENTO ANTERIOR	Presencia de células en cámara anterior Precipitados retroqueráticos Pseudohipopion Infiltración del iris/ángulo iridiano
SEGMENTO POSTERIOR	Vitritis (fig. 1) Infiltrado retiniano aislado o múltiples amarillentos (fig. 2) Presencia de epitelio pigmentario en piel de leopardo Desprendimiento de retina exudativo Infiltración del nervio óptico

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

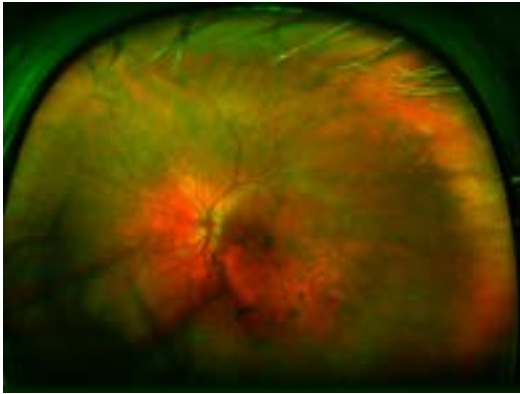


Figura 1.

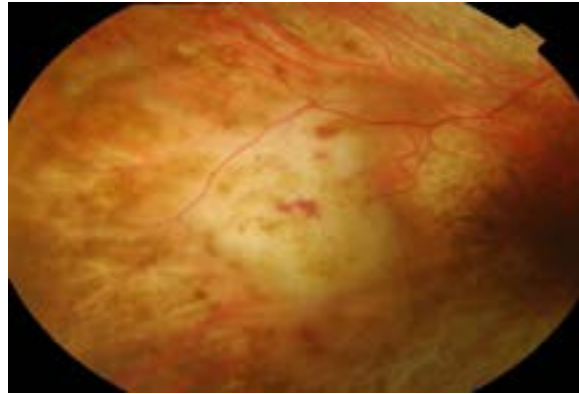


Figura 2.

DIAGNÓSTICO

En promedio existe un retraso de casi un año desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de LVRP, este tiempo se reduce a los 3 meses para el diagnóstico del LPSNC (14).

La biopsia vítrea y/o de infiltrados retinianos para la identificación de las células linfoides malignas intraoculares sigue siendo la piedra angular en el diagnóstico del LIOP (15). Esta técnica debe realizarse bajo aire, para obtener muestras sin diluir y cuando el paciente no se encuentre bajo tratamiento con corticoides (unas semanas después de la última toma o aplicación). Es importante, además, contar con un patólogo dispuesto y experto que realice el estudio citológico y la caracterización celular mediante las técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular, como la citometría de flujo y el análisis PCR, precisos. Las células del LPVR suelen sufrir fácilmente necrosis, por lo que el procesamiento de la muestra debe ser rápido. Sobre un 94% de LPVR corresponden citopatológicamente al tipo linfoma difuso de células grandes B. Los hallazgos citológicos más frecuentes son linfocitos anormalmente grandes, con pleomorfismo basados en un gran núcleo, a veces irregular, y citoplasma basófilo, figuras mitóticas o cuerpos linfoglandulares (fig. 3). La inmunohistoquímica con tinciones para el CD20+ y Ki67 son útiles para demostrar la población de células B y su grado de proliferación celular (fig. 4).

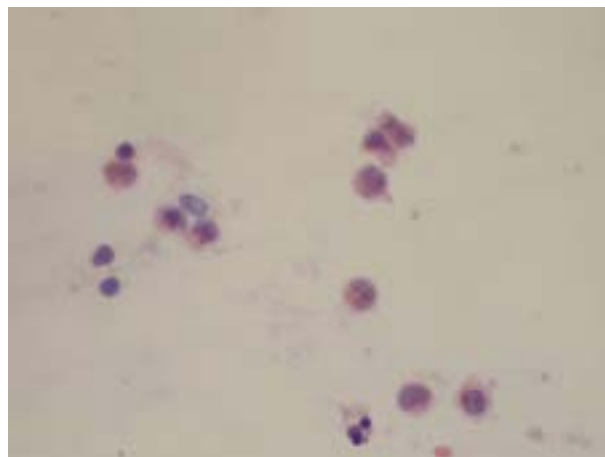


Figura 3.

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

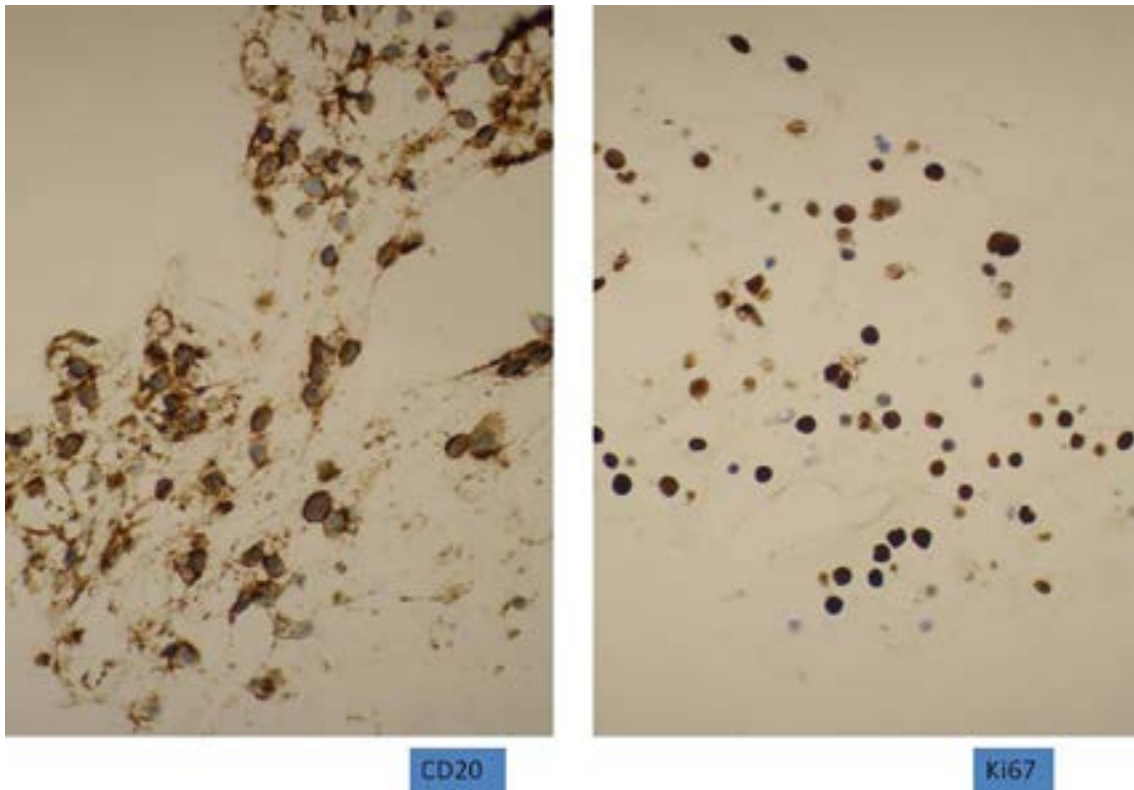


Figura 4.

El resultado negativo en biopsia vítrea de células linfoides no excluye el diagnóstico de LPVR, ya que pueden encontrarse infiltrando la retina o el espacio subretiniano.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La utilización de imagen multimodal en oftalmología nos puede ayudar en la caracterización del linfoma. La angiografía con fluoresceína muestra lesiones hiperfluorescentes de tamaño variable que suelen ser más numerosas que las visibles oftalmoscópicamente y aparecer como un moteado o parcheado difuso del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (fig. 5). Las imágenes con tomografía de coherencia óptica (OCT) pueden mostrar nódulos hiperreflejos a nivel del EPR, lo que probablemente corresponde a células linfomatosas a nivel subretiniano entre el EPR y la membrana de Bruch. En ocasiones, se observan múltiples excrecencias hiperreflejas sobre el EPR, que pueden penetrar hacia la retina más externa (fig. 6). No obstante, la OCT puede ser estrictamente normal en etapas preco-

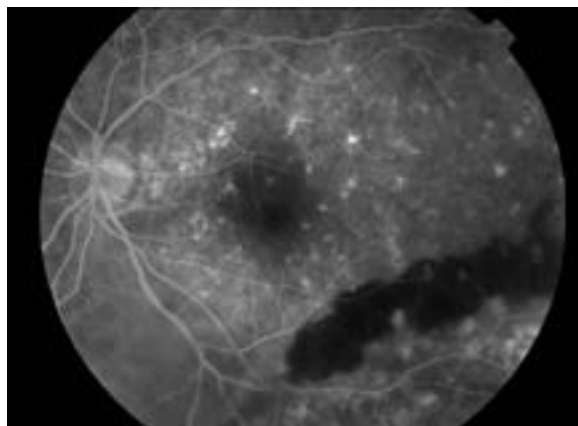


Figura 5.

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

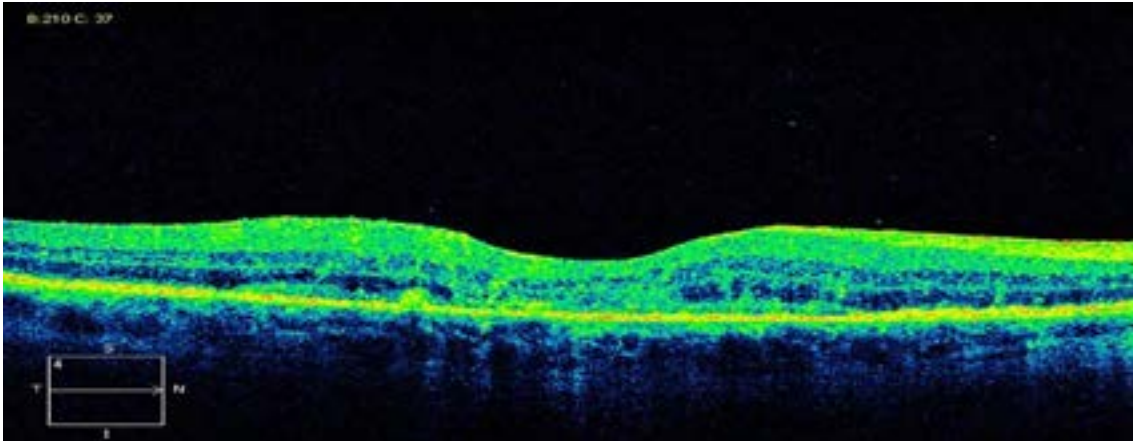


Figura 6.

ces. La autofluorescencia puede mostrar múltiples manchas hipoautofluorescentes, lo que sugiere una superposición de las células del LPVR sobre las células del EPR o atrofia del EPR.

Dada la posibilidad de afectación del SNC en el momento del diagnóstico, es necesario realizar una resonancia magnética cerebral y medular con contraste, así como la evaluación del líquido cefalorraquídeo en busca de células linfomatosas, que raramente se detectan. La neuroimagen nos confirma la existencia de lesiones sincrónicas en el SNC, aunque esta afectación puede darse meses después del diagnóstico del linfoma, por lo que esta prueba debe ser repetida a lo largo del seguimiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como hemos reseñado con anterioridad, se considera al LVRP como un gran enmascarador, lo que hace que su diagnóstico suele retrasarse porque su forma de presentación es muy diversa y hace que lo podamos confundir con múltiples patologías (16). La más común, la uveítis, tanto infecciosa como inflamatoria, por ser frecuente la existencia de vitritis como forma de presentación de esta patología. La tabla 2 resume los posibles diagnósticos diferenciales del LVRP.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del linfoma vitreoretiniano primario

Presencia de uveítis anterior o posterior	Sarcoidosis, sífilis, TBC, coriorretinopatía de Birdshot, coriorretinitis multifocal, epitelopatía pigmentaria plaquide multifocal posterior aguda, coroiditis serpigínosa, coroidopatía puntata interna.
Presencia de infiltrados sub-EPR	Metástasis coroideas, melanoma amelanótico
En individuos inmunocomprometidos	Necrosis retiniana aguda, coroiditis por citomegalovirus, coroiditis por toxoplasmosis, coroiditis por <i>Pneumocystis carinii</i>
Otros	Enfermedad de Whipple

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

TRATAMIENTO

El LVRP y el LPSNC son tumores radio y quimiosensibles. En su tratamiento se han empleado tanto radioterapia holocraneal y orbitaria, como diversos agentes quimioterápicos, así como la combinación de ambos.

No existen guías de consenso sólidas sobre el tratamiento más adecuado para el PVRL ni para el PCNSL. Sin embargo, las guías más recientes (17,18) establecen como primera línea de tratamiento para el LVRP las dosis altas de agentes quimioterápicos, especialmente el metotrexato, junto con quimioterapia intravítrea y/o radioterapia ocular, incluso en ausencia de LPSNC.

En cuanto a las terapias intravítreas para el tratamiento del LVRP, en la actualidad, las más empleadas son las inyecciones intravítreas seriadas de metotrexato, cuyo efecto secundario más frecuentes es la epitelopatía corneal, y el rituximab, que parece tener menos efectos adversos, pero contar con un número mayor de recidivas si se emplea en monoterapia. Por ello, muchos centros emplean la combinación de ambos (19).

En casos de recidivas, existen nuevas estrategias terapéuticas como el empleo del trasplante autólogo de sangre periférica y nuevos fármacos como el Ibrutinib (20).

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

Como hemos mencionado anteriormente, la mayor parte de los pacientes con LVRP desarrollarán afectación del SNC (56-90%). Por lo que será necesario controlar estrechamente a estos pacientes mediante la realización de resonancias magnéticas del SNC seriadas, tanto para detectar afectaciones de novo como para el control de la remisión. Del mismo modo, cuando el LVRP se presenta de forma unilateral deberemos examinar el ojo contralateral en las visitas de control. En los últimos años, además, se emplea el cociente IL10/IL6 obtenido de muestras de humor acuoso para el seguimiento del tratamiento del LVRP (19). La citoquina IL10, una interleucina que disminuye la inflamación tiende a estar elevada tanto en el vítreo como en el humor acuoso de pacientes con LVR, así pues, un cociente IL10/IL6 mayor de 1, que no disminuye o incluso que va en aumento en las sucesivas muestras de pacientes en tratamiento son sugestivos de fallo terapéutico y/o recidiva de la enfermedad.

Las tasas de mortalidad descritas en la literatura no son consistentes, pues varían según las series de pacientes y los tratamientos empleados, pero oscilan entre 9% y 81% en períodos de seguimiento, que van de 12 a 35 meses (21).

Estudios retrospectivos han demostrado que el tratamiento de la enfermedad ocular mejora el control de la enfermedad, pero no reporta beneficio en términos de supervivencia (22).

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

CASO CLÍNICO

CASO CLÍNICO

- **Motivo de consulta:** Disminución agudeza visual en ojo derecho (OD) de dos semanas de evolución
- **Antecedentes personales:** Linfoma primario del Sistema nervioso central (LPSNC) diagnosticado hacía un año mediante biopsia cerebral y tratado con quimioterapia a altas dosis seguido de un trasplante autólogo de sangre periférica hacía un año
- **Antecedentes oftalmológicos:** alteraciones campimétricas secundarias a los daños en vía óptica producidos por su tumor cerebral
- **Tratamiento habitual:** Omeprazol 20mg/24h, Levetiracetam 500mg/8h, ácido fólico 15mg/24g

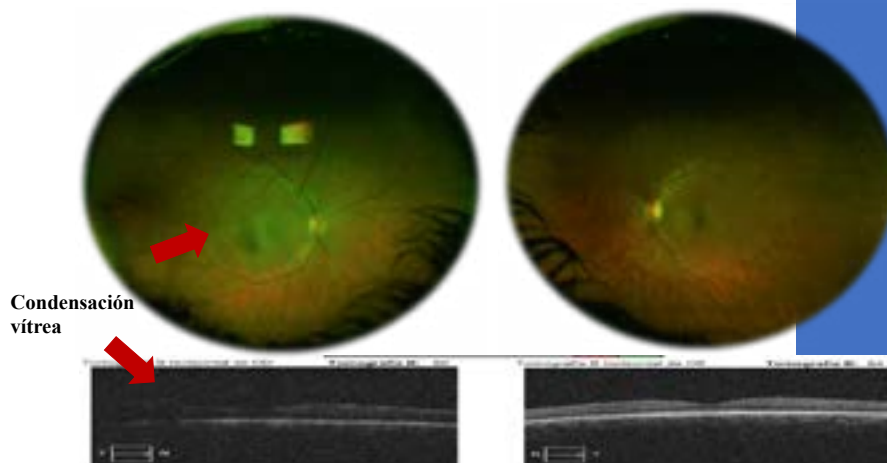


CASO CLÍNICO

- AVsc OD 0,7 OI 1
- **BMC:**
 - **OD** Leve hiperemia conjuntival temporal, córnea transparente, PKs endoteliales finos, cámara amplia
 - **OI** sin alteraciones
- **PIO OD** 12 mmHg **OI** 12 mmHg
- **FO: OD** vítreo denso, con células, papila de bordes bien definidos, retina aplicada, no vasculitis
- **OI** sin alteraciones
- **OCTm OD:**(mala captación) perfil foveal conservado. No EM
- **OI:** sin alteraciones
- **OCTp OD:** artefactuado **OI:** sin alteraciones



FO retinografía y OCT macular:



7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

PREGUNTA 1:

Ante los hallazgos descritos ¿Cuál es la sospecha diagnóstica más plausible y las pruebas complementarias a llevar a cabo en este paciente?

- 1- Recidiva de su linfoma en el sistema nervioso central- Campimetría para corroborar los daños en la vía óptica responsables de la disminución de agudeza visual que presenta
- 2- Uveítis por virus herpes simple- PCR de cámara anterior
- 3- Probable recidiva de su LPSNC a nivel ocular- biopsia vítrea
- 4- Desprendimiento de vitreo posterior- fundoscopia con indentación para localizar posibles lesiones retinianas predisponentes a tratamiento con fotocoagulación láser
- 5- Uveítis anterior idiopática- esperar a un segundo brote para realizar más estudios



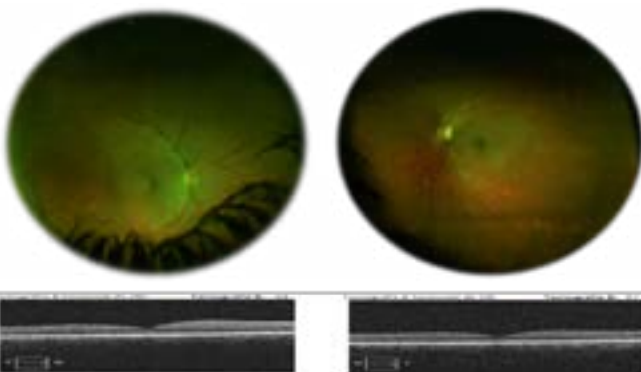
CASO CLÍNICO

• PREUBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS:

- -VPP 23 G con biopsia vítrea (10/2020)
- Infiltrado linfoide B atípico compatible con linfoma B de células grandes, linfocitos T e histiocitos acompañantes
- -PL: no células B
- -RMN SNC: sin cambios



FO retinografía y OCT macular FINAL:



DIAGNÓSTICO: Linfoma vitreoretiniano, recidiva local



7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan–Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5711-15.
2. Levasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal lymphoma: a 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment and outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(1): 50-55.
3. 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): 189-197.
4. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2014; 59(5): 503-516.
5. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000; 8(4): 243-250.
6. Gunduz K, Pulido JS, McCannel CA, O'Neill BP. Ocular manifestations and treatment of central nervous system lymphomas. *Neurosurg Focus.* 2006; 21: E9.
7. Salomao DR, Pulido JS, Johnston PB, Canal-Fontcuberta I, Feldman AL. Vitreoretinal presentation of secondary large B-cell lymphoma in patients with systemic lymphoma. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131: 1151-8.
8. Pe'er J, Hochberg FH, Foster CS. Clinical review: treatment of vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009; 17(5): 299-306.
9. 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(11): 1589-99.
10. Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB, Green WR. Intraocular lymphomas. Natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer.* 1983; 52(5): 878-886. Buettner H, Bolling JP. Intravitreal large-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68(10): 1011-1015.
11. Chan CC, Shen D, Hackett JJ, Buggage RR, Tuailon N. Expression of chemokine receptors, CXCR4 and CXCR5, and chemokines, BLC and SDF-1, in the eyes of patients with primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology.* 2003; 110(2): 421-426.
12. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 36(6): 564-578.
13. 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(11): 1589-1599.
14. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology.* 2008; 71: 1355-60.
15. Gonzales JA, Chan CC. Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol.* 2007; 27(4): 241-250.
16. Venkatesh R, Bavaharan B, Mahendradas P, Yadav NK. Primary vitreoretinal lymphoma: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Ophthalmol* 2019 Feb 14; 13: 353-364. Doi: 10.2147/OPHT.S159014.
17. 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(11): 1589-1599.
18. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. European association for neuro-oncology Task Force on primary CNS lymphoma. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European association for neuro-oncology. *Lancet Oncol.* 2015; 16(7): e322-e332
19. Gunduz K, Pulido JS, McCannel CA, O'Neill BP. Ocular manifestations and treatment of central nervous system lymphomas. *Neurosurg Focus.* 2006; 21: E9.

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

20. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2015; 21(8): 922-926.
21. Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, et al. Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes. *Ophthalmology.* 1999; 106(9): 1805-1810.
22. Grimm SA, Mccannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology.* 2008; 71(17): 1355-1360.

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Con respecto a la etiopatogenia del linfoma vitreoretiniano primario (LVRP), sabemos que:

- a) Cuando el LVRP surge en la úvea se clasifica dentro de los linfomas secundarios de úvea.
- b) Los LVRP suelen ser linfomas de células T con muy pocos casos descritos en la literatura de linfomas difusos de células B grandes.
- c) Con el aumento en la incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) en los últimos tiempos, ha habido un aumento similar en la incidencia de LVRP en todo el mundo.
- d) El LVRP surge principalmente en el vítreo y/o la retina y se considera parte del linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL).
- e) Se han relacionado con la etiología del LVRP virus como el Epstein-Barr (VEB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2. Para el diagnóstico del linfoma vitreoretiniano primario debemos tener en cuenta que:

- a) Se han descrito una amplia variedad de características angiográficas en ojos con PVRL, algunas de ellas patognomónicas de esta entidad.
- b) Los signos oculares del LVRP suelen ser bilaterales en el 64-83% de los casos, pero a menudo son asimétricos en la presentación debido a la distribución desigual de la enfermedad.
- c) La identificación de las células linfoides malignas en el tejido ocular mediante el estudio de las muestras de una biopsia vítrea sigue siendo la piedra angular del diagnóstico del LVRP.
- d) La biopsia vítrea para el diagnóstico del LVRP debe efectuarse mientras el paciente se encuentre bajo tratamiento con corticoides.
- e) La determinación del cociente IL10/IL6 en las muestras vítreas o de humor acuoso es especialmente útil en el diagnóstico del LVRP, sin embargo, su utilidad disminuye en el seguimiento del tratamiento.

7.8. Linfoma vitreoretiniano primario

Alfredo Adán, Amanda García Tirado

3. En el tratamiento del linfoma vitreoretiniano primario se utilizan:

- a) Es imprescindible instaurar tratamiento con corticoides unos días antes de realizar una biopsia diagnóstica, tanto vítrea como cerebral, en los casos en los que haya afectación simultánea del SNC, para disminuir la inflamación que acompañará a este procedimiento.
- b) El linfoma vitreoretiniano primario es quimiosensible, pero no radiosensible.
- c) Dos agentes de quimioterapia local utilizados en el tratamiento del LVRP son metotrexato y rituximab.
- d) Los efectos secundarios del tratamiento intravítreo son mucho más acusados con el rituximab que con el metotrexato, especialmente la epitelopatía corneal.
- e) No existen guías de consenso sólidas sobre el tratamiento más adecuado para el LVRP ni para el LPSNC. Sin embargo, según las directrices más recientes, se aboga por una primera línea de tratamiento para el LVRP con dosis altas de quimioterapia sistémica junto con quimioterapia intravítrea y / o radioterapia ocular, incluso en ausencia de LPSNC.