

Panuveíte Bilateral como Síndrome Mascarado de Recidiva de LNH do SNC

João Rodrigues, Nuno Amaral, Filomena Ribeiro, Susana Teixeira, João Cabral

Serviço de Oftalmologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora - Sintra

RESUMO

O linfoma intraocular é uma situação clínica rara que afecta habitualmente indivíduos com idade superior a 50 anos, tratando-se na grande maioria dos casos de linfomas não-Hodgkin (LNH) primários do sistema nervoso central (SNC) de linfócitos B com carácter multicêntrico, envolvendo o cérebro, espinal medula, leptomeninges e/ou globo ocular. Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 55 anos com o diagnóstico de LNH primário do SNC submetido a radioterapia, quimioterapia e cirurgia em 1997/1998, clinicamente em remissão. Recorre à consulta de Oftalmologia em Novembro de 2001 por enevoamento e diminuição progressiva da acuidade visual, tendo sido diagnosticado uma panuveíte ODE resistente à corticoterapia local e sistémica, associada a hipertensão ocular do OE. É apresentada a evolução clínica e os resultados dos estudos complementares realizados para o diagnóstico de linfoma intraocular, realçando o papel do estudo neuro-radiológico do SNC por Ressonância Magnética (RM) com espectroscopia protónica, e a importância dos mesmos na decisão da instituição de terapêutica neste caso.

SUMMARY

Intraocular lymphoma is a rare clinical situation occurring almost in individuals over the age of 50 and usually are primary non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of large B-cell lymphocyte of central nervous system (CNS) with multicentric character, involving brain, spinal medulla, leptomeninges and/or ocular globe

The authors presents a clinical case of a 55 yrs old patient, with previous primary NHL of CNS diagnostic submitted in 1997 and early 1998 to radiotherapy, chemotherapy and surgery and clinical in remission. The patient recurs to ophthalmology office in November 2001 with complains of blurred and progressive visual acuity diminution. On ophthalmologic observation it was found panuveitis in both eyes resistant to local and systemic anti-corticotherapy associated to intraocular hypertension of OS. The authors presents clinical evolution and the results of diagnostic investigation studies towards the possibility of intraocular lymphoma, overwhelming the role of MRI head scan with proton spectroscopy in the decision of institution of therapy in these case.

Palavras Chave: Linfoma intraocular, Linfoma de não-Hodgkin, Síndrome mascarado

Key-Words: Intraocular lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma, Masquerade syndrome

Introdução

O linfoma intraocular é uma situação clínica rara que afecta habitualmente indivíduos com idade superior a 50 anos^{1,2}, tratando-se na grande maioria dos casos de linfomas não-Hodgkin (LNH) do sistema nervoso central (SNC) de linfócitos B com carácter multicêntrico, envolvendo o cérebro, espinal medula, leptomeninges e/ou globo ocular^{1,2,3}. No entanto, em 15% dos casos são LNH sistémicos com invasão secundária do globo ocular por intermédio da circulação coróideia³. O envolvimento ocular por linfoma frequentemente precede o desenvolvimento de doença clinicamente evidente do SNC em 80% dos casos, constituindo uma das principais causas de síndrome mascarado, sendo o diagnóstico definitivo realizado quando são encontrados linfócitos malignos em amostras de vítreo, LCR ou tecido cerebral³. Do ponto de vista clínico, o LNH do SNC manifesta-se frequentemente por infiltração uni ou multifocal do espaço sub-retiniano, retina, vítreo e inflamação do segmento anterior, associando-se a diminuição e enevoamento da visão^{1,2}.

Caso clínico

A. F. S., doente de 55 anos, sexo masculino, técnico de electrónica, imunocompetente, com diagnóstico prévio de linfoma de não-Hodgkin primário do SNC difuso de células grandes tipo B, submetido em 1997/1998 a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, clinicamente em remissão. Recorre à consulta de Oftalmologia em Novembro 2001 por enevoamento e diminuição progressiva da acuidade visual ODE, sem antecedentes oftalmológicos de relevo.

Ao exame oftalmológico apresentava: AVccOD (+1.25 +0.50 0°) = 5/10 e AVccOE (+0.50 +0.25 110°) = PL; pressão intraocular (PIO) OD 11 mmHg e OE 60 mmHg; à biomicroscopia, uveíte anterior com Tyndall OD ++ / OE ++, precipitados queráticos finos dispersos pelo endotélio do OD (Fig. 1) e precipitados granulomatosos no endotélio OE (Fig. 2);

facoesclerose nuclear incipiente ODE; à fundoscopia, vitrite intensa bilateral sem lesões corio-retinianas identificáveis ODE.



Fig. 1 – Precipitados queráticos finos OD.



Fig. 2 – Precipitados queráticos granulomatosos OE.

Perante o quadro clínico observado foi colocada como hipótese diagnóstica uma panuveíte bilateral de etiologia a esclarecer associada a hipertensão ocular OE. Como tratamento inicial, o doente foi submetido a terapêutica tópica com corticosteróides (dexametasona colírio + prednifalmina pomada), midríase farmacológica (sulfato de atropina a 1%), anti-inflamatório não esteróide sistémico (ibuprofeno) e anti-hipertensivo ocular tópico OE (timolol 0.5%) e sistémico (acetazolamida). A resposta à terapêutica instituída foi mínima, mantendo o doente precipitados queráticos particularmente no OE e vitrite intensa ODE, razão pela qual à 3.ª semana, após exclusão de causas infecciosas e imunodepressão, se decidiu iniciar corticoterapia sistémica (metilprednisolona 1mg/Kg/dia). No entanto, não se obteve resposta terapêutica significativa à 6.ª semana, pelo que se concluiu tratar-se de uma panuveíte cortico-resistente. Quanto à hipertensão ocular do OE, observou-se resposta parcial com diminuição da PIO para 32 mmHg à 3.ª semana, pelo que se associou brimonidina tópica tendo-se alcançado estabilização da PIO nos 20 mmHg.

Exames complementares de diagnóstico

No contexto da investigação etiopatogénica da panuveíte bilateral cortico-resistente presente foram realizados os seguintes exames complementares de diagnóstico:

- **Paracentese da câmara anterior:** (Nov. 2001): Sem evidência de doença linfoproliferativa (Fig. 3);

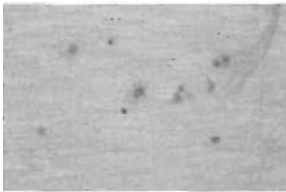


Fig. 3 – Paracentese da CA: Sem evidência de doença linfoproliferativa.

- **Biópsia vítrea (Fev. 2002):** Imunomarcção do sedimento celular para linfócitos B e T, com maior número de células a marcarem para fenótipo B. Resultado difícil de valorizar devido à escassez e má preservação celular, não se podendo excluir por completo a existência de células de linfoma (Fig. 4);

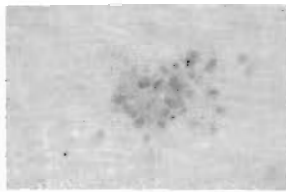


Fig. 4 – Biópsia vítrea: Não exclui por completo a existência de células de linfoma.

- **Pesquisa de agentes infecciosos por PCR no humor aquoso e vítreo:** negativa;
- **Exame citoquímico do LCR (Mar 2002):** Imunomarcção para fenótipo B e T foi negativa. Citologia negativa para malignidade;

- **Mielograma (Mar 2002):** Amostra com celularidade aparentemente normal. Série linfoplasmocitaria sem alterações significativas. Medula reactiva?

- **Serologia:** Hepatite B e C negativa; VIH 1 e 2 negativa; Herpes *simplex* I e II negativa; ac. Anti-toxoplasmose IgM-IgG +; ac. Anti-CMV IgM- IgG +;

- **TC-CE (Dez 2001):** Hipodensidade lenticular na vertente anterior da corona radiata esquerda, provavelmente isquémica. Desmielinização pós-radiogénica da substância branca profunda. Sinais de lobectomia temporo-polar esquerda. (Fig. 5)

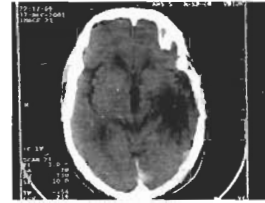
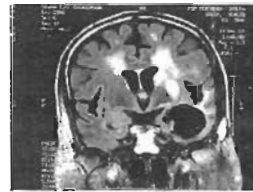


Fig. 5 – TC-CE (Dez 2002): Desmielinização pós-radiogénica da substância branca profunda. Sinais de lobectomia temporo-polar esquerda.

- **RM-CE (Dez 2001):** Sem aspectos imagiológicos sugestivos de recidiva tumoral. (Figs. 6 e 7);

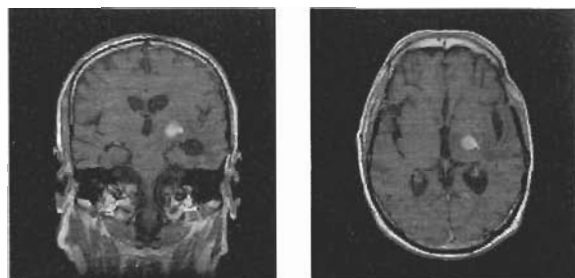


Figs. 6 e 7 – RM-CE (Dez 2001): Sem aspectos imagiológicos sugestivos de recidiva.

- **RM-CE (Mar 2002):** Presença de padrão de leucoencefalopatia pós terapêutica coadjuvante (RT e QT). Foco nodular de captação do *Gadolinium* tálamo-capsular interno, lesão recidivante? (Fig. 8);

Evolução clínica

Clinicamente observou-se queda progressiva do estado geral do doente, com um internamento por AVC isquémico em Dezembro de 2001 que se prolongou até Abril de 2002. Nesta altura, existiam fortes evidências oftalmológicas de síndrome mascarado, um elevado grau de suspeita imagiológica e ausência de confirmação citológica absoluta de recidiva de LNH do SNC. Dado o agravamento progressivo do estado geral do doente foi sugerido submeter o doente a procedimento não invasivo através da realização de RM-CE com espectroscopia protónica, com o objectivo de tomar a decisão de iniciar novo ciclo de quimioterapia. Esta técnica imagiológica confirmou a existência de uma nova lesão grosseiramente esférica, com 15 mm de diâmetro, localizada no braço anterior da cápsula interna esquerda (Figs. 9 e 10). A análise espectroscópica dos *shifts* químicos revelou redução do pico de NAA sem aumento da colina e ausência de lactato, pelo que a lesão identificada foi considerada de natureza tumoral, provavelmente recidiva de linfoma primário do SNC. Desta forma, o doente apenas foi submetido a novo ciclo de quimioterapia em Abril de 2002, após confirmação imagiológica de provável recidiva tumoral, tendo falecido em Agosto de 2002.



Figs. 9 e 10 – RM-CE com espectroscopia protónica (Abr 2002): Lesão esférica com 15 mm de diâmetro localizada no braço anterior da cápsula interna esquerda.

Discussão

A questão-chave deste caso clínico consistiu em saber como e quando decidir iniciar um novo ciclo de quimioterapia sem a confirmação

citopatológica de recidiva tumoral num doente com o diagnóstico prévio de LNH primário do SNC, evidências clínicas de panuveíte bilateral cortico-resistente, suspeita imagiológica de recidiva ao nível do SNC e deterioração progressiva do estado geral. Do ponto de vista da investigação oftalmológica realça-se a dificuldade encontrada na obtenção de várias amostras de vitreo e humor aquoso, em virtude da deterioração do estado clínico do doente, no sentido de obter conteúdo celular com qualidade e em quantidade para se chegar a um diagnóstico citopatológico. Por outro lado, a má preservação e manuseamento das amostras de humor aquoso e vítreo, a in experiência do citopatologista neste tipo de casos e a necessidade clínica de introduzir corticoterapia sistémica nos casos mais graves e resistentes de panuveíte são factores que potencialmente retardam o diagnóstico de linfoma intraocular, uma vez que os linfócitos malignos são células com pouca viabilidade e cortico-sensíveis^{1,2,3}.

Não obstante a elevada sensibilidade da TC com contraste e da RM com *Gadolinium* na detecção de lesões intracranianas^{2,3}, a RM com espectroscopia protónica é uma técnica imagiológica com interesse e a valorizar na diferenciação entre leucoencefalopatia pós-radiogénica e recidiva tumoral, uma vez que permite o estudo das modificações de substâncias químicas como o lactato e a colina ao nível de tecidos tumorais do sistema nervoso central.

Conclusão

O linfoma intraocular é uma das principais causas de síndrome mascarado, podendo ser rapidamente fatal por disseminação intracraniana, em particular quando se trata de LNH primário do SNC com envolvimento ocular^{1,2}. As recidivas de LNH primário do SNC ocorrem com frequência e manifestam-se clinicamente como inflamação intraocular crónica resistente à terapêutica tópica e sistémica³. A sobrevida média destes doentes é de 15 a 18 meses (3 a 4% aos 5 anos)¹, pelo que o diagnóstico precoce e tratamento imediato de recidivas de LNH do

SNC pode melhorar o prognóstico e a qualidade de vida nestes casos. O oftalmologista tem um papel determinante no diagnóstico e seguimento de situações clínicas com manifestações mascaradas, no sentido de alertar e ultrapassar resistências de outras especialidades médicas no diagnóstico de patologias ocultas sistêmicas com repercussão ocular.

Agradecimentos

Ressonância Magnética - Caselas, Dr.^a Constança Ribeiro

Bibliografia

1. BURNIER JR M.N., GONZALO B.: Masquerade Syndrome - Intraocular Lymphoma. Yanoff M, Duker JS Ophthalmology, 2.^a Edição, cap. 24: 1-4, 1998.
2. HARBOUR J.W., CHAR D.H.: Intraocular Lymphoid Tumors, Cap. 108: 1204-1210, 1995.
3. WHITCUP S.M. *et al*: Intraocular Lymphoma - Clinical and Histopathologic Diagnosis. Ophthalmology, Vol. 100: 1399-1406, 1993.