



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

INFILTRACIÓN CONJUNTIVAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UNA LEUCEMIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (OFTALMOLOGÍA)

PRESENTA:
DR. LUIS ALBERTO AGUILAR LOZANO

ASESOR:
DR. EVERARDOHERNÁNDEZ QUINTELA
JEFE DE SERVICIO DE CÓRNEA Y CIRUGÍA REFRACTIVA

DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INFILTRACIÓN CONJUNTIVAL COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UNA LEUCEMIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS.

Dr. Luis Alberto Aguilar Lozano

Residente de tercer año de Oftalmología

Correo electrónico: luis.aguilar@apec.com.mx

Este trabajo fue realizado en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”, ubicado en la calle Vicente García Torres No.46, colonia Barrio de San Lucas Coyoacán, CP 04030, México D.F.; número telefónico 1084-1400.

ÍNDICE

	Pág.
Introducción.....	4
Caso clínico.....	6
Discusión.....	16
Conclusión.....	18
Bibliografía.....	19

Introducción

La patología neoplásica conjuntival abarca un amplio espectro, desde lesiones benignas como papiloma hasta otras que ponen en peligro la función visual y la vida del paciente como son el melanoma y el linfoma si no son diagnosticadas oportunamente.

La neoplasia linfoide de conjuntiva es una rara entidad, usualmente se presenta en población anciana (mayor incidencia entre la sexta y séptica década) como una tumoración de color salmón, asintomático, en la región perilimbica o en fondo de saco y solo el 20 a 30% se encuentra asociado a enfermedad sistémica. La mayoría de éstos linfomas son de células B tipo no Hodgkin de bajo grado.

La leucemia de células dendríticas plasmocitoides (LCDP) es una neoplasia infrecuente, de comportamiento agresivo y pronóstico desfavorable.

Sólo el 0.7% de los linfomas cutáneos primarios corresponde a ésta neoplasia, afectando con mayor frecuencia a sujetos de edad avanzada (65 años en promedio) y con predominio en el género masculino (3 veces mas frecuente que en mujeres). La manifestación cutánea es la presentación clínica más común (90%), y en ocasiones la única manifestación al inicio.

En un inicio la neoplasia puede estar limitada a la piel, sin embargo la progresión de la enfermedad con infiltración a otros órganos es lo más común.

Aunque la etiología de la LCDP no es bien conocida, se ha propuesto la asociación con agentes virales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de Epstein Barr. Otros estudios han encontrado a nivel molecular

alteraciones a nivel cromosómico (cromosomas 9 y 13 principalmente), sin embargo no han sido concluyentes.

El diagnóstico se realiza con el estudio histopatológico de las lesiones y con marcadores de inmunohistoquímica con positividad para los marcadores expresión positiva para marcadores CD4, CD56, CD45RA, CD123, en ausencia de reactividad para marcadores más específicos de otras neoplasias mieloides o linfoides.

Presentación del caso

Se trata de paciente masculino de 64 años originario y residente de la ciudad de México, que acude al Hospital Asociación Para Evitar la Ceguera en México I.A.P. (APEC), “Dr. Luis Sánchez Bulnes” por presentar sensación de cuerpo extraño y lagrimeo en ambos ojos de predominio en ojo izquierdo. Previamente diagnosticado y tratado como conjuntivitis de etiología viral dos semanas previas. Como antecedentes patológicos refiere diabetes mellitus de 1 año de diagnóstico y controlado con tratamiento oral a base de metformina 500mg cada 8 horas e hipertensión arterial sistémica de 1 año de diagnóstico en tratamiento con Losartán 50 mg al día. Niega otros antecedentes de importancia.

A la exploración oftalmológica inicial (Tabla1) se aprecia por biomicroscopia una lesión en limbo superior de color salmón con edema conjuntival leve asociado (Imagen 1), así como folículos (< 1mm) de predominio en conjuntiva tarsal inferior.

A la exploración sistémica se observan nódulos subcutáneos rojos violáceos de consistencia ahulada, no móviles e indoloros (Imagen 2), no se palpan hepatomegalia ni esplenomegalia.

Ante los hallazgos anteriores se realiza de primera instancia una biometría hemática la cual reporta bicitopenia: anemia normocítica, normocrómica y linfopenia (Tabla 2), en sangre periférica no se reportaron anomalías.

Ante los hallazgos se plantean diferentes diagnósticos diferenciales (Tabla 3). Dentro de las posibilidades infecciosas se encuentran las grandes imitadoras

como tuberculosis, sífilis, hepatitis B y C así como VIH. Otro diagnóstico a considerar fue el síndrome oculoglandular de Parinaud por la conjuntivitis folicular unilateral (en ése momento) y las lesiones en cuello. Dentro de los diagnósticos neoplásicos se consideraron linfoma y leucemia por las alteraciones de tipo infiltrativo en conjuntiva, la bicitopenia y por la edad del paciente. Como diagnósticos menos probables pero que debían ser considerados se sospechó de lupus eritematoso sistémico, poliangitis granulomatosa y sarcoidosis.

El paciente acude a los 3 días de la revisión inicial con una infiltración en conjuntiva (Imagen 3), párpados (Imagen 4) y piel (Imagen 5), por lo que se decide realizar biopsia de las lesiones en conjuntiva bulbar y piel. Se envían las muestras al servicio de patología para su estudio.

Durante el seguimiento y en espera de los resultados de patología se observan aumento del infiltrado en párpados (Imagen 6A) así como diseminación de los nódulos subcutáneos, extendiéndose de forma centrífuga hacia abdomen (Imagen 6B), tórax (Imagen 6C) y posteriormente extremidades superiores (Imagen 6B) e inferiores (Imagen 6D).

En el estudio histopatológico de conjuntiva bulbar con tinción de hematoxilina-eosina se observa con bajo aumento (10x) (Imagen 7A) un infiltrado celular denso distribuido por todo el estroma (subepitelial), con mayor aumento (40x) (Imagen 7B) se observa que esta compuesto por abundantes células de estirpe linfocítica con abundantes mitosis. Se realiza el diagnóstico Linfoma de células grandes de alto grado. Las tinciones con inmunoperoxidasa demostraron positividad en las células neoplásicas para CD4+, CD43+ y CD56+. Otros marcadores para estirpe de linfocitos B y T (CD20, CD3, CD8, CD30 y CD10) fueron negativos. En el

aspirado de médula ósea se observó con celularidad mayor del 85% de blastos linfoides. Se estableció el diagnóstico de leucemia de células dendríticas plasmocitoides blásticas con infiltración a la médula ósea. Se realiza estadificación encontrándose en un estadio IV B con sobrevida a 5 años del 1%.

Se inicia tratamiento con quimioterapia de inducción con ciclofosfamida 1 gramo intravenoso (IV) (día 1), metotrexate 150 mg IV (día 1), etopósido IV 150mg (día 1 y 2), dexametasona 10 mg IV (días del 1 al 5), ácido folínico con 30mg IV (día 2) y se continúa con 15 mg cada 6 horas vía oral por 10 dosis y factor estimulante de colonias sin complicaciones.

El paciente acude después de 3 sesiones de quimioterapia con notable mejoría de las lesiones tanto en conjuntiva como en piel (Imagen 8).

Un mes después de la respuesta a la quimioterapia el paciente presenta una recaída con recurrencia de las lesiones (Imagen 9).

El paciente muere 5 meses después del inicio de los síntomas. La causa de la muerte fue por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a la patología adyacente.

Tabla 1. Exploración oftalmológica inicial.

Ojo Derecho		Ojo Izquierdo
20/20	Agudeza visual	20/20
+0.25 = -0.25 x 55°	Refracción	+0.25
18mmHg	Presión intraocular	18 mmHg
Normal	Movimientos oculares	Normal
Segmento anterior		
Regular, sin defecto pupilar aferente	Pupila	Regular, sin defecto pupilar aferente
Normal	Conjuntiva	Folículos, hiposfagma superior en el limbo
Transparente	Córnea	Transparente
Media	Cámara anterior	Media
Regular y reactivo	Iris	Regular y reactivo
NC1	Cristalino	NC1
Segmento posterior		
Naranja, excavación vertical de 5/10	Papila	Naranja, excavación vertical de 5/10
Brillo foveolar	Mácula	Brillo foveolar
Aplicada sin lesiones	Retina	Aplicada sin lesiones

Tabla 2. Resultados de la biometría hemática (bicitopenia).

	RESULTADOS		UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
Eritrocitos	3.50		Millón/ μ L	4.50 – 6.00
Hemoglobina	12.10		g/dL	14.00– 18.10
Hematócrito	33.60		%	42.00– 52.00
V.C.M.	96.0		fl	84.00– 100.00
RDW	15.6			11.50– 15.00
Leucocitos	2.8		Miles/ μ L	4.10 – 11.00
Linfocitos	41.5%	1.10	Miles/ μ L	1.2 – 3.4
Monocitos	4.5%	0.1	Miles/ μ L	0.1 – 0.6
Eosinofilos	0.0%	0.0	Miles/ μ L	0 – 7
Basofilos	0.0%	0.0	Miles/ μ L	0 – 2.5
Neutrofilos Totales	54.0%	1.6	Miles/ μ L	1.4 – 6.5 (50 – 75%)
Plaquetas	231		Miles/ μ L	150 – 400

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales.

<ol style="list-style-type: none">1. Infecciosa<ol style="list-style-type: none">a) Tuberculosisb) Sífilisc) Síndrome oculoglandular Parinaudd) VIHe) Virus de Hepatitis (B, C)2. Neoplasia<ol style="list-style-type: none">a) Linfomab) Leucemia3. Autoinmune<ol style="list-style-type: none">a) Lupus eritematosos sistémicob) Poliangeitis granulomatosac) Sarcoidosis

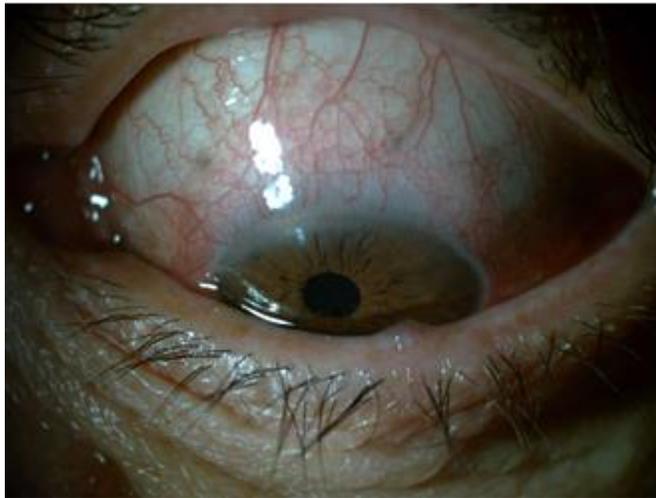


Imagen 1. Lesión en limbo superior de color rojo-salmón con edema conjuntival leve.



Imagen 2. Lesiones subcutáneas rojo-violáceas nodulares encontradas en región cervical.

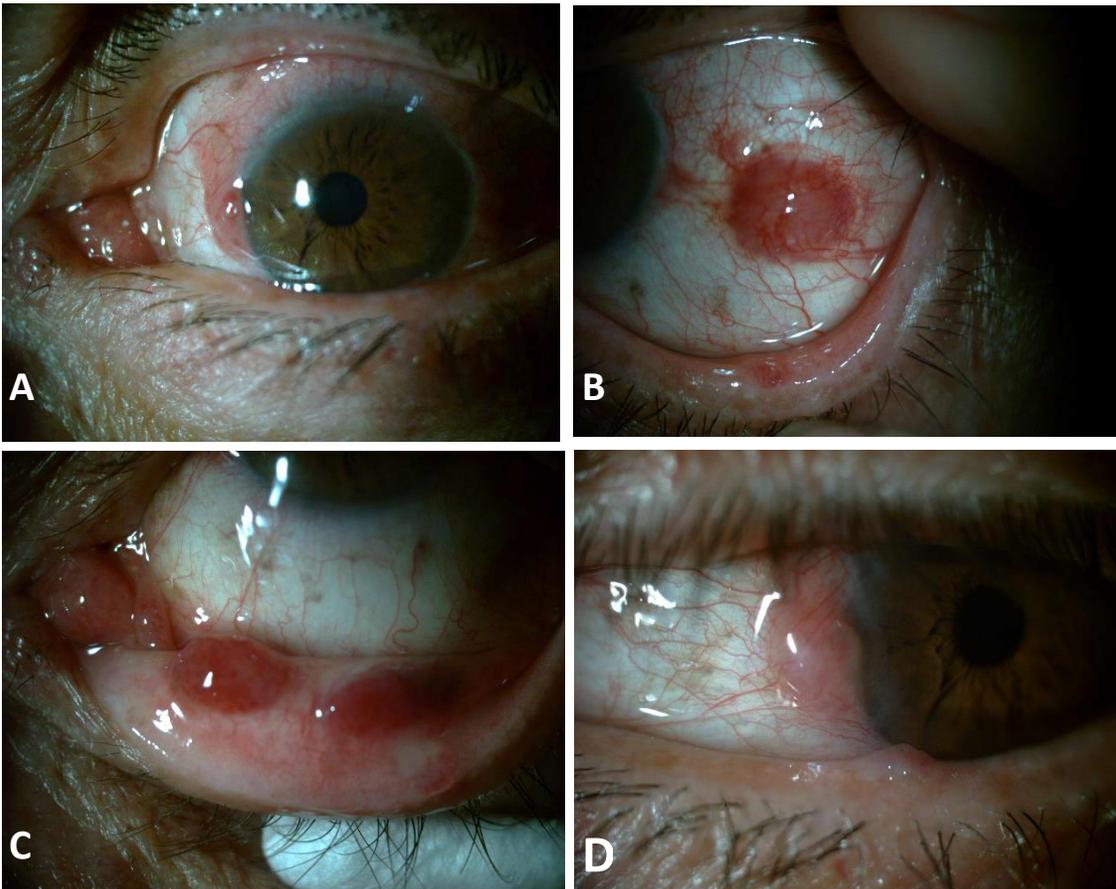


Imagen 3. Se observa el aumento en la infiltración conjuntival de color salmón en limbo superior en OI (3A), infiltración nodular en conjuntiva bulbar temporal OI (3B) y en conjuntiva tarsal inferior 3 nódulos rojo-salmón (3C). En OD se observa en limbo temporal la infiltración conjuntival respetando córnea.



Imagen 4. Párpado superior derecho con nódulo rojo-violáceo que infiltra por completo el espesor del párpado causando ptosis mecánica.



Imagen 5. Nódulos subcutáneos en piel de región cervical.



Imagen 6. Infiltración masiva en piel con aumento en el tamaño de los nódulos en párpados y piel de cara (6A) con extensión centrifuga y difusa, distribuidos en abdomen y extremidades superiores (6B) así como en tórax (6C) y miembros pélvicos (6D). Se observan sobre elevados y de tonalidad violácea.

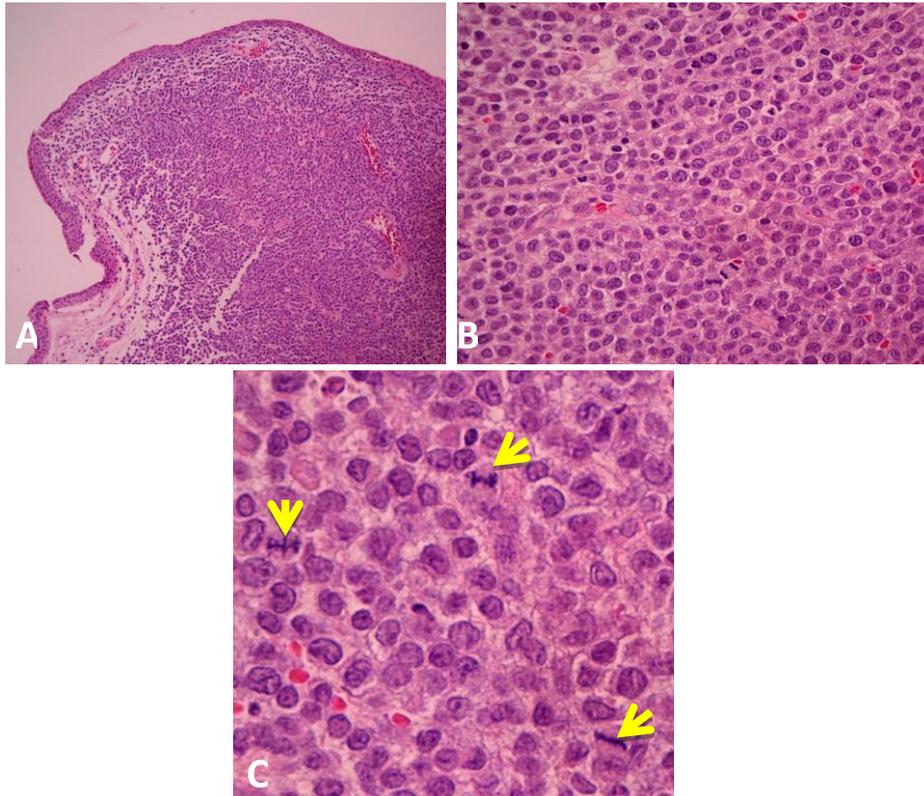


Imagen 7. Muestra de biopsia teñida con hematoxilina-eosina (H-E) en donde se observa a bajo aumento (10X) (7A) el infiltrado subepitelial distribuido en todo el estroma de forma difusa. En un mayor aumento (40x) se observan abundantes linfocitos (7B) en donde se aprecian imágenes de mitosis (flechas amarillas. 7C).

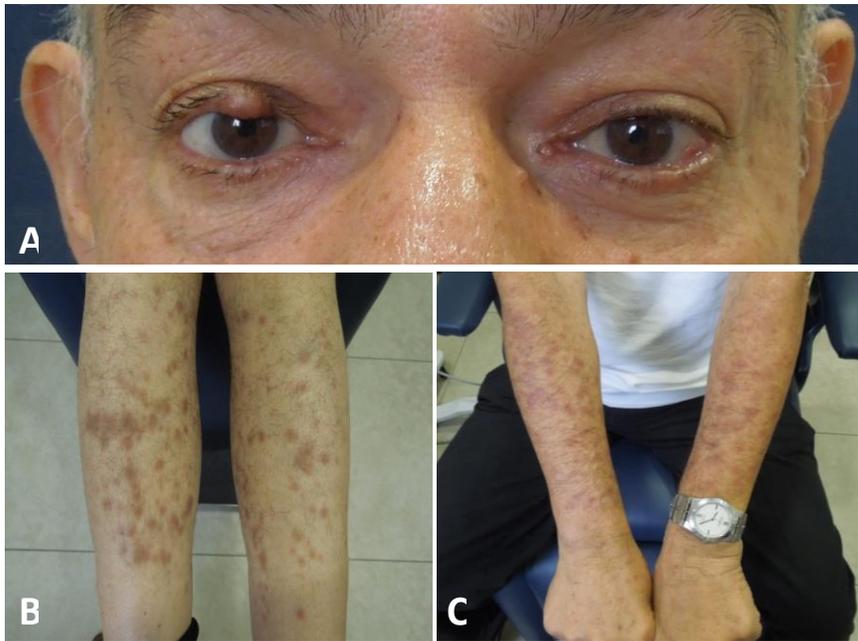


Imagen 8. Respuesta a quimioterapia. Reducción notable en el tamaño y el color de las lesiones en párpados (8A), en miembros pélvicos las lesiones se observa planas y de



Imagen 9. Recaída. Los nódulos palpebrales aumentan de tamaño con un color rojo-violáceo (9A) y en extremidades superiores las lesiones son difusas pero confluentes, nodulares y violáceas (9B).

Discusión

El primer caso reportado de ésta rara entidad fue en 1994 y desde entonces existen reportes esporádicos de ésta enfermedad. Es un tipo de leucemia mieloide aguda extremadamente rara caracterizada por su alta agresividad con involucro de piel y médula ósea principalmente. Se ha reportado con mayor frecuencia en personas de la sexta o séptima década. Las manifestaciones clínicas de nuestro paciente fueron muy similares a los reportados en la literatura con la edad dentro de la séptima década de la vida, las lesiones nodulares en piel de color violácea, el comportamiento agresivo y el desenlace fatal. Ésta patología es usualmente diagnosticada o por lo menos sospechada por el médico dermatólogo, sin embargo en nuestro caso la sintomatología de superficie ocular junto con las atípicas lesiones infiltrativas en conjuntiva hicieron que el paciente buscara atención oftalmológica. Ante la adecuada exploración se observaron las lesiones nodulares en piel y se realizó el estudio de biometría hemática demostrando bicitopenia (anemia normocítica normocrómica) y linfopenia. Ante dichos hallazgos el abordaje inicial de bicitopenia mejor indicado sería valorar las deficiencias nutricionales de ácido fólico, vitamina B12 y cinética de hierro, sin embargo las lesiones tipo infiltrativas nos orientaron a otros diagnósticos diferenciales.

El comportamiento agresivo de ésta patología con la aparición múltiples lesiones nodulares en conjuntiva y piel nos hizo cambiar nuevamente el abordaje diagnóstico; se realizó la biopsia de conjuntiva y piel, demostrando la naturaleza neoplásica de origen linfoide y con características malignas por histopatología. Con ayuda de la inmunohistoquímica fue posible llegar al diagnóstico definitivo de

leucemia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Por la rareza de la patología existen muy pocos estudios que evalúen el tratamiento más adecuado para ésta patología, a pesar de dicha limitante el paciente fue atendido en un hospital de alto nivel con buena respuesta inicial e involución de las lesiones infiltrativas. A pesar de esto, el pronóstico inicial era malo ya que el compromiso de la médula ósea indicaba enfermedad avanzada (estadio IV B) con una supervivencia muy pobre y como era de esperar la recurrencia se presentó con un desenlace mortal,

En la literatura solo hay un solo caso reportado (Matsuo et al, 2011) que presentó manifestaciones conjuntivales bilaterales en un paciente masculino de 79 años quién desarrolló lesiones en fondos de saco inferior de color rosa-salmón después de tratamiento con radiación por lesiones de leucemia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. La biopsia conjuntival confirmó el mismo diagnóstico de las lesiones cutáneas previas,

Es importante realizar un correcto abordaje diagnóstico de las neoplasias conjuntivales. Aunque no es lo común, siempre se debe mantener una alta sospecha de compromiso sistémico y se debe explorar en busca de ganglios, síntomas asociados como diaforesis, pérdida de peso y fiebre entre otros.

Conclusión

La patología humana es bastante amplia. Sin embargo, como médicos clínicos es importante conocer las patologías más frecuentes pero también las patologías que aunque pueden ser raras tienen un curso mortal sino son diagnosticadas de forma correcta.

La leucemia de células dendríticas plasmocitoides blásticas es una neoplasia extremadamente rara y agresiva con manifestaciones en piel e invasión a la médula ósea. No es frecuente que afecte mucosas (conjuntiva) como en nuestro caso; sin embargo, se debe mantener siempre un alto índice de sospecha de compromiso sistémica cuando aunado a una lesión conjuntival existen otros datos como alteraciones cutáneas y/o hematológicas.

Es importante como médico oftalmólogo la alta sospecha de otras patologías sistémicas ya que un diagnóstico acertado y oportuno puede impactar en el pronóstico de nuestros pacientes.

La biopsia y el estudio histopatológico de la conjuntiva ante cualquier lesión atípica o sospechosa es imprescindible. Las diferentes tinciones e inmunohistoquímica permite establecer un diagnóstico exacto y a su vez dirigir tratamientos más específicos y con mejores resultados.

En la literatura sólo existe otro caso reportado de infiltración conjuntival por éste tipo de neoplasia. Nosotros presentamos éste segundo caso como un ejemplo de integración clínica y patológica de una neoplasia en extremo rara con infiltración conjuntival como primera manifestación clínica de la enfermedad.

Bibliografía

1. T. Marafioti, J.C. Paterson, E. Ballabio, K. et al. Novel markers of normal and neoplastic human plasmacytoid dendritic cell. *Blood*. 2008;111:3778-3792
2. Chaperot L, Bendriss N, Manches O, et al. Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2008;97:3210-3217.
3. Dijkman R, van Doorn R, Szuhai K, et al. Gene-expression profiling and array-based CGH classify CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm and cutaneous myelomonocytic leukemia as distinct disease entities. *Blood* 2007;109:1720-1727.
4. Herling M, Jones D. CD4+/CD56+ hematodermic tumor: The features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am J Clin Pathol* 2007;127:687-700.
5. Garnache-Ottou F, Chaperot L, Biichle S, et al. Expression of the myeloid-associated marker CD33 is not an exclusive. *Blood* 2005;15:1256-1264.
6. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 662-75.
7. Andrese E, Solovăstru LG, Dimofte G, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm - a rapidly evolving entity. Case report. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015 Apr-Jun;119 (2):379-83.

8. Atalay F, Demirci GT, Bayramgürler D, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: skin and bone marrow infiltration of three cases and the review of the literatur. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015 Jun;31(2):302-6.
9. Wang W, Li W, Jia JJ, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report. Oncol Lett. 2015 Mar;9(3):1388-1392.
10. Paluri R, Nabell L, Borak S, et al, Unique presentation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a single-center experience and literature review. Hematol Oncol. 2014 May 21. [Epub ahead of print]
11. Matsuo T¹, Ichimura K, Tanaka T. Bilateral conjunctival lesions in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. J Clin Exp Hematop. 2011;51(1):49-55.
12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008;112:4384-4399.