

**ATTI**

---

**LXXIV**

**CONGRESSO DELLA  
SOCIETÀ OFTALMOLOGICA ITALIANA**

---



**Volume I**

## INTERESSAMENTO OCULARE MULTIPLO NELLA MALATTIA DI WALDENSTRÖM

G. Leone\*, A. Rebecchi\*, D. Spada\*, C. Guinetti\*, V. Gasparri\*, V. Parisi\*\*+, R. Neuschüler\*

\* Divisione Oculistica Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina - Roma  
+ Cattedra di Clinica Oculistica, Università di Roma "Tor Vergata"

### Introduzione

I linfomi dell'orbita e dei suoi annessi, sia primitivi che secondari, sono una evenienza rara: dall'1 al 4% per le localizzazioni secondarie, e dello 0,24% per le localizzazioni primitive (1-13).

La Malattia di Waldenström è una discrasia linfoplasmacitoide dovuta alla proliferazione monoclonale di cellule linfatiche B produttrici IgM. Essa può essere considerata uno dei tipi di presentazione clinica dei linfomi linfoplasmacitoidi, in cui una popolazione di elementi B linfocitari sufficientemente differenziati per secernere IgM, va incontro a proliferazione clonale di tipo neoplasico, del tutto svincolata da sollecitazioni antigeniche (14,15).

Un'indagine biptica effettuata su 645 lesioni occupanti spazio dell'orbita, mostrava solo 71 casi tra iperplasia linfoide, linfoma e plasmocitoma. Di questi solamente 12 erano localizzati nella fossa della ghiandola lacrimale mentre i rimanenti 59 erano localizzati in altre zone dell'orbita (6).

La rarità dell'affezione, le difficoltà che la diagnosi istologica può porre, la scarsità di riferimenti reperibili in letteratura, ci hanno indotto a presentare un particolare caso di Malattia di Waldenström con localizzazione secondaria bilaterale nella ghiandola lacrimale e contemporaneo interessamento retinico in entrambi gli occhi.

### Case report

È giunta alla nostra osservazione una paziente di sesso femminile, di 74 anni che presentava un esoftalmo bilaterale.

### Storia clinica

Di notevole interesse è apparsa l'anamnesi patologica in cui la paziente riferiva l'asportazione chirurgica di una tumefazione in sede mandibolare destra nel 1977, tumefazione che recidivava per altre tre volte nell'arco di 4 anni. L'esame istologico eseguito riferiva un quadro citomorfologico compatibile con la diagnosi di plasmocitoma.

La paziente era stata sottoposta a Rx torace, Rx cranio, Rx colonna e bacino, Rx mandibolare: nessuno di questi esami aveva mostrato alterazioni patologiche di rilievo. In seguito a ciò era stata eseguita TCT (22 sedute x 5500 rads) sulla regione mandibolare destra preceduta da terapia con melfalan 1Cx2 per sei giorni. Solo nel 1992 le analisi di laboratorio effettuate mostravano VES elevata e una ipergammaglobulinemia (IgM = 4730 mg/dl, Catena K = 2440, Catena L = 261). L'immunolettroforesi evidenziava gammopatia IgM/K.

Nel luglio 1993 la paziente riferiva comparsa di una tumefazione palpebrale in OD di consistenza morbida, non dolente, con cute sovrastante di colore normale; una tumefazione simile compariva anche in OS. Per questa ragione veniva ricoverata nella Divisione di Oculistica del nostro Ospedale.

### **Esame obiettivo oculare**

L'esame obiettivo ha evidenziato in OD: bulbo oculare esoftalmico con marcata ipertrofia della ghiandola lacrimale. Palpebre edematose, lieve chemosi congiuntivale. Cornea avascolare, speculare, trasparente. CA di normale profondità, otticamente vuota; iride normotrofica, pupilla normoreagente, centrata e rotonda, cristallino in sede e trasparente, vitreo nei limiti. L'esame del fondo oculare evidenziava: emorragie a fiamma lungo le grandi arcate vascolari, vasi venosi tortuosi e dilatati, presenza di microaneurismi diffusi.

Il visus corretto era di 8/10 per lontano e IIC per vicino. La pressione intraoculare era nei limiti della norma.

L'esame obiettivo ha evidenziato in OS: bulbo oculare esoftalmico con ipertrofia della ghiandola lacrimale. Palpebre normoconformate, congiuntiva normoemica; cornea speculare, avascolare, trasparente; CA di normale profondità, otticamente vuota; iride normotrofica, pupilla normoreagente; cristallino e vitreo nei limiti della norma. F.O. come OD.

Il visus corretto era di 10/10 per lontano e IIC per vicino. La pressione intraoculare era nei limiti della norma.

La paziente è stata sottoposta ad una serie di esami sia generali che oculari; essi sono riportati nelle Tabelle 1 e 2.

Tra gli esami effettuati sottolineiamo la presenza di una VES elevata, l'elettroforesi, che evidenzia la presenza di doppia C.M. in zona gamma catodica e l'immunofissazione con la quale si rileva una gammopatia IgM montante catena leggera K.

Il prelievo del midollo osseo ha mostrato una infiltrazione diffusa da parte di una popolazione monomorfa costituita da piccoli linfociti ad orientamento plasmacitoide.

Infine sia l'ecotomografia renale che la TC del torace hanno evidenziato un aumento delle dimensioni delle rispettive stazioni linfonodali.

Per quanto riguarda l'apparato oculare già l'esame obiettivo ha mostrato un esoftalmo bilaterale con ipertrofia della ghiandola lacrimale (OD > OS (Fig. 1), associato, all'esame oftalmoscopico, a presenza di emorragie retiniche a fiamma con tortuosità e dilatazione venosa e presenza di microaneurismi sia in OD che in OS.

La fluorangiografia effettuata ha confermato il quadro oftalmoscopico in OO (Fig. 2).

L'ago aspirato della palpebra superiore ha evidenziato un quadro citologico compatibile con una infiltrazione da parte di elementi linfoplasmacitoidi (Fig. 3), mentre la TC del cranio-orbite ha mostrato una neoformazione a partenza dalla ghiandola lacrimale (Fig. 4).

La paziente è stata sottoposta a terapia con melfalan (dose 1 cps x 2/die) in seguito alla quale si è verificata una regressione sia dell'esoftalmo che del quadro oftalmoscopico in OO.

### **Discussione**

La M. di Waldenström è una neoplasia linfoplasmacellulare la cui sintomatologia è caratterizzata da malessere e astenia associata a manifestazioni emorragiche e a perdita di peso (10).

I reperti obiettivi più frequenti sono rappresentati da epatosplenomegalia, linfadenopatia e dall'interessamento delle vene retiniche che divengono dilatate, tortuose e congeste (10,11,15-18).

Sono stati descritti in letteratura, anche se rari, casi di interessamento corneale, congiuntivale e un glaucoma secondario alla malattia (19,20).

La ghiandola lacrimale può essere sede di numerosi processi neoplastici, ma, mentre è possibile, anche se raro, il suo interessamento in corso di plasmocitoma (6,9), del tutto eccezionale è l'infiltrazione neoplastica in corso di M. di Waldenström (5,8,21-24).

Per questi motivi abbiamo voluto descrivere un particolare caso di Malattia di Waldenström caratterizzato da una infiltrazione bilaterale della ghiandola lacrimale da parte di elementi di tipo linfoplasmacitoide che determina un esoftalmo in OO con Sindrome di Mickuliz (22).

Associato all'esoftalmo è presente una "retinopatia da iperviscosità" bilaterale con emorragie retiniche, dilatazione dei vasi venosi e microaneurismi (16).

**Tab. 1.**

Esami generali	Risultati
Att. protrombinica	Ridotta (43%)
T.TPROM. Parziale	Ridotta 35-40 sec.
Fibrinogeno	Ridotta 165 mg/dl
VES	Elevata 150 mm 1 h
Emocromo	RBC Ridotti ( $304 \times 10^6/\text{mm}^3$ ) Hgb Ridotta (80 gr/dl)
Elettroforesi S.	Ipoalbuminemia
Immunofissazione	IgM montante catena leggera KAPPA
Elettrofor. Prot. Ur.	Presenza di doppia C.M. in zona gamma catodica?
Rx cranio - bacino colonna vertebrale completa	Accentuati segni di spondiloartrosi a livello dorsale
Ex emimandibola	Nessuna alterazione scheletrica in evidenza
Es. urine con antib.	Escherichia Coli (300.000 UFC/ml)
Ecotomografia epatica e vie biliari	Epatomegalia, no alterazioni focali
Ecotomogr. lienale	Milza di dimensioni aumentate con ecostruttura regolare
Ecotomogr. renale	Formazione ad ecostruttura solida a deboli echi che ingloba i vasi arteriosi e venosi comprimendoli e depiazzandoli. La formazione è riferibile al linfonodo.
TC torace senza mdc organo iodato	Addensamento bronco-pneumonico in campo polmonare inferiore di sinistra. Linfonodi aumentati di dimensioni nelle stazioni linfonodali mediastiniche superiori e medie. Alterazione di tipo linfomatosa in corrispondenza della doccia paravertebrale di sinistra. Pacchetti linfonodali grossolanamente aumentati di dimensioni e conglobati sono evidenti a livello dell'addome sino allo scavo pelvico.
Prelievo midollo osseo-cresta	Il tessuto emopoietico mostra una infiltrazione diffusa da parte di una popolazione piuttosto monomorfa costituita da piccoli linfociti ad orientamento plasmacitoide.

**Tab. 2.**

Esami oculari	Risultati
Agoaspirato palpebra superiore (dx)	Fitta cellularità costituita da linfociti, elementi di tipo linfoplasmacitoide e sparsi macrofagi. Si sono evidenziate chiare atipie. Il quadro citologico appare compatibile con una infiltrazione da parte di elementi linfoplasmacitoidi.
TC cranio-orbite	È presente tumefazione di densità solida a livello della regione del canto orbitario, posteriormente in rapporto con la regione di inserzione del retto esterno, anteriormente estesa alle parti molli palpebrali. Il reperto sembra riferibile in prima istanza a neoformazione a partenza alla ghiandola lacrimale o comunque a tumefazione della ghiandola lacrimale stessa.
Fluorangiografia	OO: Presenza di dilatazioni dei vasi venosi, di emorragie intraretiniche ed a fiamma lungo il decorso delle arcate vascolari, con microaneurismi e piccole aree ischemiche.

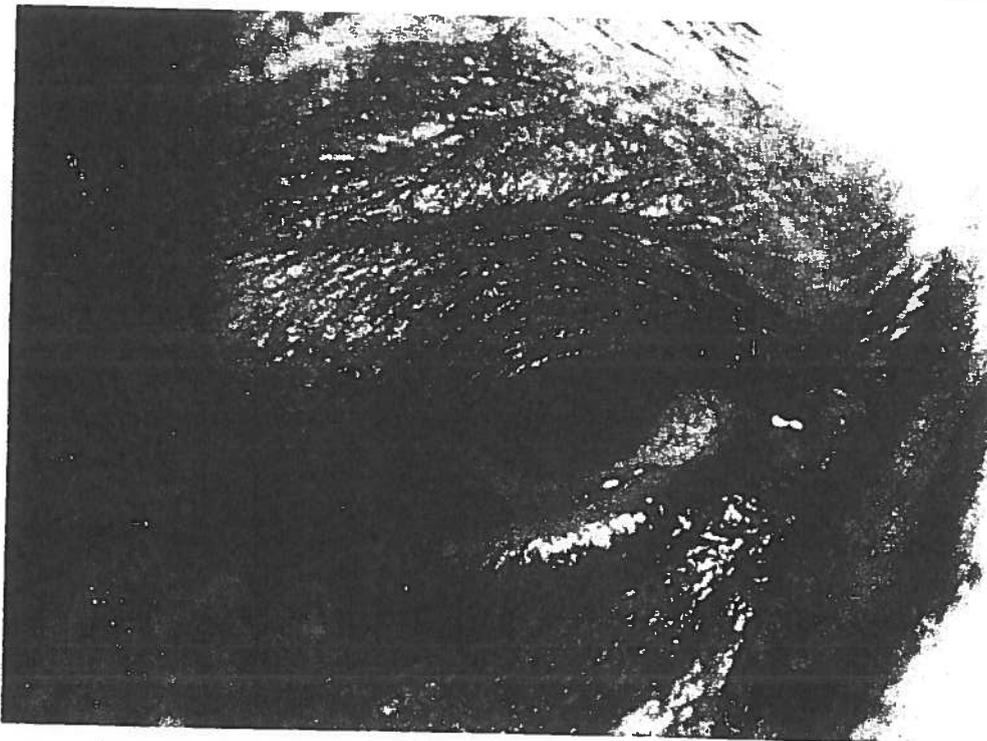


Fig. 1 - Immagine della tumefazione della regione orbitaria superotemporale destra al momento della prima osservazione.

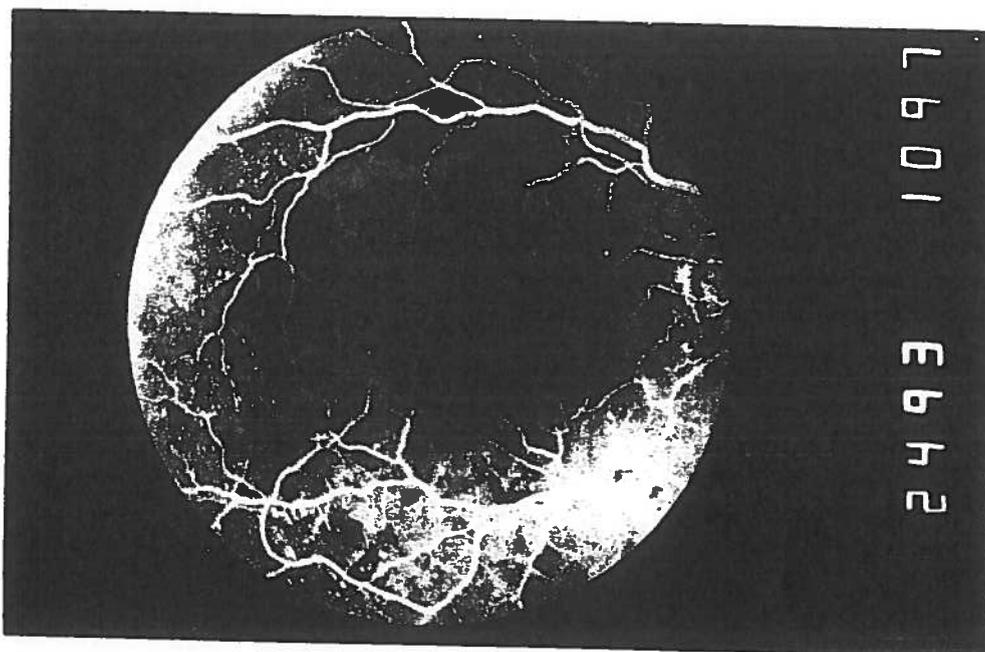


Fig. 2 - Esame fluorangiografico dell'occhio destro: presenza di tortuosità e turgore dei vasi venosi, emorragie intraretiniche superficiali e profonde, microaneurismi.

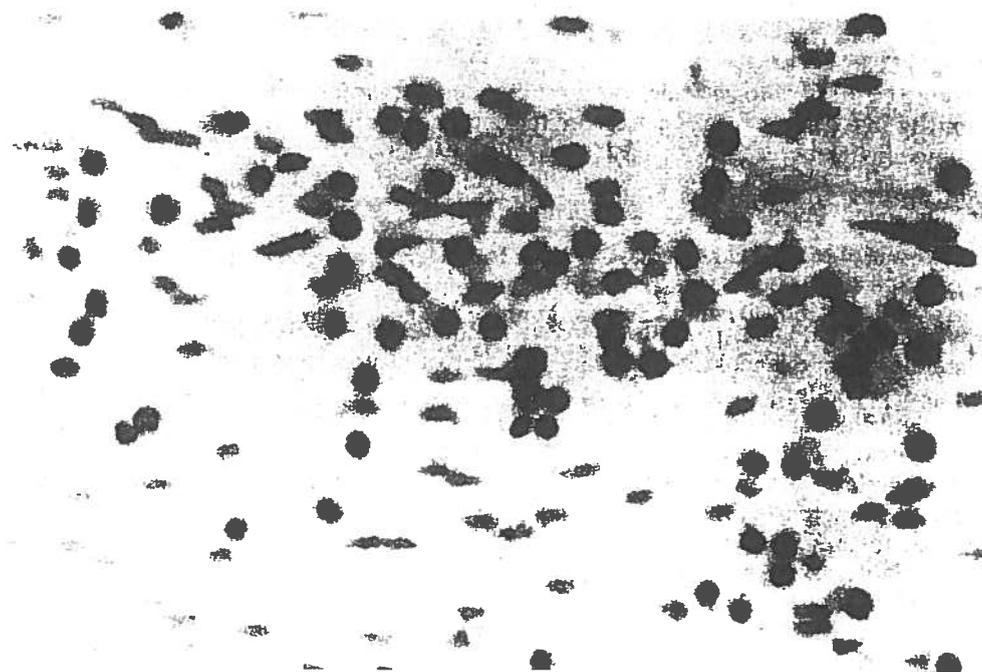


Fig. 3 - Quadro istologico dell'esame biptico della ghiandola lacrimale: presenza di fitta cellularità costituita da linfociti, elementi di tipo linfoplasmacitoide e sparsi macrofagi. Si sono evidenziate chiare atipie.

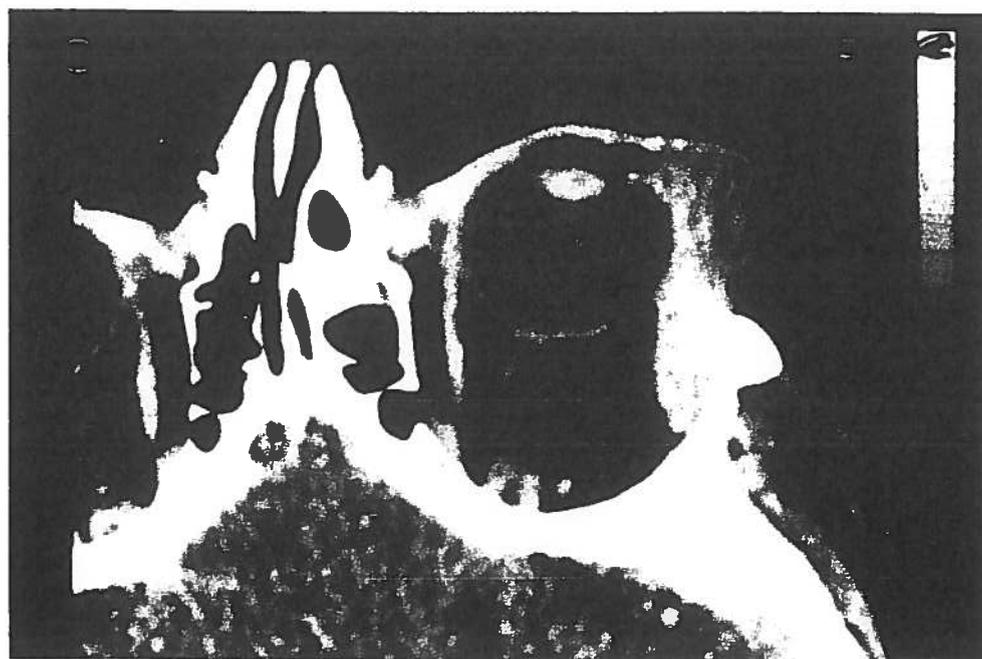


Fig. 4 - TAC della regione orbitaria: presenza di tumefazione di densità solida a livello della regione del canto orbitario, posteriormente in rapporto con la regione di inserzione del retto esterno, anteriormente estesa alle parti molli palpebrali.

La Malattia di Waldenström ha un decorso variabile, ma di solito evolve lentamente per un periodo di diversi anni.

Di solito è efficace un agente alchilante (clorambucile, ciclofosfamide o melfalan) somministrato da solo o in combinazione con prednisone a ridurre la concentrazione sierica di IgM, le linfadenopatie, la splenomegalia e le manifestazioni cliniche della malattia (5). Ed infatti, anche nel caso da noi esposto, in seguito a terapia con melfalan, si è avuto un miglioramento del quadro generale e oculare.

#### **Riassunto**

Abbiamo studiato una paziente di sesso femminile che presentava una tumefazione bilaterale della ghiandola lacrimale e non riferiva alcuna sintomatologia soggettiva di carattere generale.

La paziente è stata sottoposta ad una serie di indagini semiologiche oculari e generali.

Tra gli esami semiologici oculari particolare importanza hanno rivestito la TAC delle orbite, che ha messo in evidenza una neoformazione di carattere solido delle ghiandole lacrimali, l'esame istologico delle ghiandole lacrimali - tramite ago aspirato - che ha evidenziato la presenza di elementi linfoplasmocitoidi e l'esame fluorangiografico che ha rilevato la presenza di emorragie a fiamma lungo il decorso delle arcate vascolari con microaneurismi e piccole aree ischemiche.

Gli esami generali (emocromo, elettroforesi, immunofissazione) hanno messo in evidenza un aumento delle cellule linfatiche che producono IgM; la TAC toracica ha evidenziato linfonodi di dimensioni aumentate nelle stazioni linfatiche mediastiniche superiori, medie nella doccia paravertebrale sinistra ed il prelievo del midollo osseo della cresta iliaca ha rivelato la presenza di una popolazione monomorfa di piccoli linfociti ad orientamento plasmacitoide.

Alla luce del quadro sintomatologico obiettivo, la nostra attenzione diagnostica è stata posta verso la Malattia di Waldenström con iniziale e raro coinvolgimento multiplo (ghiandole lacrimali e retina) delle strutture oculari.

**Parole chiave:** Malattia di Waldenström, ghiandola lacrimale, retina.

#### **Summary**

We examined a female patient who had a bilateral tumefaction of the lachrymal gland.

The patient has been tested by ocular and general clinical examination.

The cranial orbit CT showed a tumefaction of a solid density of lachrymal gland; the histological examination - by agoaspirate - revealed the presence of elements of a limphoplasmacytoid nature and the fluorangiography showed a dilatation of the venous vessels, intraretinical flame hemorrhages and small ischaemic areas.

We founded an increase in the lymphonodes in the middle and upper mediastinal lymphonodal station and the bone marrow-chest specimen revealed the presence of small limphocytes with a plasmacytoid tendency.

All this lead up to diagnose a Waldenström's disease with initial and rare multiple ocular involvement (lachrymal gland and retina).

**Key words:** Waldenström's disease, lacrymal gland, retina.

#### **Bibliografia**

- 1) Montalbetti L., Grovetti G., Airaghi M.L., Ravasi M., Chirri M., Stella R.: I linfomi dell'orbita e dei suoi annessi: contributo clinico e revisione dell'argomento. Boll. Ocul. 1986, 65: 189-194.

- 2) Brisbane J.U., Lessel S., Einkel H.E., Neimen R.S.: Malignant lymphoma presenting in the orbit: a clinicopathologic study of a rare immunoglobulin producing variant. *Cancer* 1981, 47: 548.
- 3) Jempoll L.M., March J.M., Albert D.M., Zimmerman L.E.: IgA associated lymphoplasmocytic tumor involving the conjunctive, eyelid and orbit. *Am. J. Ophthalmol.* 1975, 79: 279-283.
- 4) Qualman S.J., Mendelsohn G., Mann R.B., Green W.R.: Intraocular lymphomas, natural history, on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1983, 52: 878.
- 5) Shields J.A., M.D., Harry Cooper, M.D., Larry A. Donoso, M.D., James J. Augsburger, M.D., and Violeta Arbizio M.D.: Immunohistochemical and Ultrastructural Study of Unusual IgM Lambda Lymphoplasmacytic Tumor of the Lacrimal Gland. *Am. J. Ophthalmol.* 1986, 101: 451-457.
- 6) Shields J.A., Bakewell Brock, Augsburger J.J., Flanagan J.C.: Classification and incidence of space-occupying lesions of the orbit. A survey of 645 biopsies. *Arch. Ophthalmol.* 1984, 102: 87-93.
- 7) Giarelli L., Melato M., Falconieri G.: Eye involvement in Waldenström's Macroglobulinaemia. *Ophthalmologica* 1982, 185: 214-219.
- 8) Giarelli L., Melato M., Campos E., Falconieri G.: Eye involvement in multiple myeloma. *Haematologica* 1981, 66: 57-67.
- 9) Orellana J., Friedman A.H.: Ocular manifestations of multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinaemia and benign monoclonal gammopathy. *Survey of Ophthalmology* 1981, 26: 271-279.
- 10) Ackerman A.L.: The ocular manifestations of Waldenström's macroglobulinaemia and its treatment. *Arch. Ophthalmol.* 1962, 67: 701-707.
- 11) Cagianut B.: Le syndrome oculaire de la macroglobulinémie. *Ann. Ocul.* 1958, 191: 579-583.
- 12) Cagianut E., Theiler K.: Histology of ocular changes in macroglobulinaemia. *Graef's Arch. Ophthalmol.* 1959, 160: 628-635.
- 13) Coyle J.T., Frank P.E., Leonard A.I., Weiner A.: Macroglobulinaemia and its effect upon the eye. *Arch. Ophthalmol.* 1961, 65: 75-80.
- 14) Lichtmann M.A.: Gammopatie monoclonali essenziali e secondarie. In W.G. Williams, *Ematologia*, 1983.
- 15) Donders P.C.: Macroglobulinaemia of Waldenström with hyperglobulinaemia. *Ophthalmologica* 1958, 135: 324-326.
- 16) Carr R.E., Henkind P.: Retinal findings associated with serum hyperviscosity. *Am. J. Ophthalmol.* 1963, 56: 23-31.
- 17) Valle-Torres F.J., Medina-Tapia A., Mazuelos-Vela C.: Waldenström's macroglobulinaemia. Retinal vascular alterations. *Rev. d'Or Oftalmol.* 1987, 3: 71-74.
- 18) Nabet L., Dufier J.L., Cornu P., Junghers P., Chauvin J.C., Monteynard M.S., De Manderieux N., Haye C.: Bilateral occlusion of the retinal central vein as a sign of Waldenström disease. *Soc. Ophthalmol. Fr.* 1989, 39-41.
- 19) Eiferman R.A., Rodrigues M.M.: Unusual superficial stromal corneal deposits in IgG K monoclonal gammopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1980, 98: 78-81.
- 20) Klintworth G.K., Bredehoeft S.J., Reed J.W.: Analysis of cornea crystallina deposits in multiple myeloma. *Am. J. Ophthalmol.* 1978, 86: 303-313.
- 21) Weinmann - Le Bourre C.: A propos of a case of Waldenström's disease revealed by a lacrimal tumour. *These Med.*, Paris, 1985, 37-43.
- 22) Ohshima K.I., Matsuo N., Yokoe S., Yoshino T., Akagi T.A.: A case of lacrimal gland malignant lymphoma, associated with Sjögren's syndrome. *Acta Soc. Ophthalmol. Jpn* 1991, 95: 386-392.
- 23) Thellier E., Ducasse A., Desphieux J.L., Vidal T., Pete M., Segal A.: Report of a case of lacrimal gland pseudolymphoma. *Soc. Ophthalmol. Fr.* 1991, 1: 87-89.
- 24) Kalman A., Gloor B.: Neoplasm of the orbit, II - Neoplasms of the region of the lacrimal gland. *Klin. Monatsbl. Augenehkleid* 1992, 201: 361-369.