

Rituximab intralesional en linfoma de anejos oculares



Intralesional rituximab in ocular adnexal lymphoma

Introducción

El linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), es el linfoma primario más frecuente de anejos oculares^{1,2}. No hay un consenso establecido sobre el tratamiento a seguir, sobre todo en los casos de estadio IE (sistema de estadificación Ann Arbor). Se han descrito distintas líneas de tratamiento que incluyen resección quirúrgica, quimioterapia, radioinmunoterapia con Y-90 ibritumomab, radioterapia, inmunoterapia³, antibioterapia (por su relación etiológica con *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci* y otros agentes infecciosos)^{4,5} así como interferón intralesional. Una opción novedosa es la utilización de rituximab intralesional. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno de membrana CD20, fosfoproteína localizada en linfocitos pre-B y B maduros. En 2011 se publicaron 2 estudios piloto que utilizaban rituximab intralesional como tratamiento de este tipo de linfomas. Se trata de dos estudios con 3 y 5 pacientes con linfoma MALT ocular primario^{6,7} que concluyeron, de forma preliminar, que esta terapia podría ser una alternativa en pacientes con linfoma no Hodgkin CD20 positivo. Recientemente, Savino et al publicaron un estudio de seguimiento a partir de su estudio piloto incluyendo 2 nuevos pacientes (la mediana del periodo de seguimiento fue de 4 de años); 5 de los 7 pacientes obtuvieron remisión completa, 1 de ellos tras radioterapia, y 2 pacientes tuvieron remisión subjetiva de los síntomas y estabilización de la enfermedad⁸. El estudio concluyó que rituximab intralesional es una opción terapéutica bien tolerada y podría ser efectiva para tratar linfomas extranodales CD20+, incluso en pacientes inicialmente refractarios al tratamiento de inmunoterapia intravenosa con rituximab.

Pretendemos con esta carta, divulgar el uso y la eficacia de utilización de rituximab intralesional de un caso en nuestro hospital.

Caso clínico

Mujer de 61 años en seguimiento por oftalmología desde el año 2008 por una blefaritis y meibomitis severas en ambos ojos (AO) y queratitis filamentosa en ojo izquierdo (OI). Historia de gastritis crónica y episodios de cólicos nefríticos.

En 2012, se observa en la conjuntiva una lesión elevada y amarillenta compatible con hiperplasia linfoide benigna

en el ojo derecho (OD). La biopsia confirmó un proceso linfoproliferativo B de bajo grado, tipo MALT, con afectación conjuntival bilateral en estadio IE. Inmunohistoquímica positiva para CD20 y Bcl 2 y negativa para CD3, CD5, CD23, Bcl 6 y CD10. Se descartó infiltración del linfoma con aspirado y biopsia de médula ósea. A su vez, se le detectó *Helicobacter pylori*, instaurando triple tratamiento erradicador (amoxicilina, claritromicina y omeprazol). La serología descartó otros agentes infecciosos.

Inició terapia sistémica con rituximab semanal, a dosis de 375 mg/m². A su vez, se consideró continuar tratamiento con doxiciclina que ya había recibido anteriormente para la blefaritis, en dosis de 100 mg al día. Tras 4 semanas de terapia intravenosa se observa recidiva del proceso linfoproliferativo. Basándose en los casos reportados por Savino et al y Ferreri et al, se optó por administrar rituximab intralesional a una concentración de 6 mg/ml en AO. Cada dosis se preparó en el Servicio de Farmacia para su uso inmediato siguiendo las buenas prácticas de elaboración de preparados oftálmicos. Se partió de 1,8 ml de rituximab (10 mg/ml) y 1,2 ml de lidocaína al 2% traspasando la mezcla, con un filtro de 0,22 µm, a una jeringa lista para aplicar en quirófano. El protocolo consistió en una administración semanal durante 4 semanas seguido de una administración mensual durante 6 meses. Las inyecciones subconjuntivales fueron de 0,6 a 0,7 ml (3,6 mg a 4,2 mg de rituximab), poniendo aproximadamente 0,2 ml en 1/3 interno, 1/3 medio y 1/3 externo en cada fondo de saco en AO. Después de cada inyección se recomendó el uso de colirios de tobramicina y dexametasona (como profilaxis antibiótica y antiinflamatorio, respectivamente) cada 12 horas durante 3 días. También se prescribió colirio de suero autólogo cada 6 horas para prevenir ojo seco y por posible mejora de la respuesta al tratamiento. Después de la segunda administración se prescribió un colirio de acetilcisteína al 10%, indicada para la queratitis filamentosa y el ojo seco. Tras la segunda administración, se apreció disminución de tejido linfoide en AO y tras la octava solo se observó una placa de tejido linfoide en 1/3 externo del fondo de saco de OD y no se observaron lesiones en OI. Al mes de finalizar el ciclo de tratamiento no se vieron lesiones compatibles con linfoma, aunque la blefaritis seguía presente. Como efecto adverso, la paciente refirió molestias por ojo seco.

Discusión

La eficacia de rituximab intravenoso en el tratamiento de linfomas foliculares CD20+ ha sido ampliamente testada, y actualmente otras vías de administración, como la subcutánea, están cobrando interés.

Recientemente, los estudios publicados sobre el tratamiento para el linfoma folicular primario localizado en los anejos oculares, plantean el uso de rituximab intralesional. Esta nueva vía destaca por ser efectiva y no tener

efectos adversos apreciables, pudiendo ser una alternativa a tratamientos convencionales más agresivos, como la radioterapia y quimioterapia, o para pacientes que no son candidatos a los mismos.

La experiencia con nuestra paciente, tras un seguimiento de 9 meses, ha tenido un resultado muy positivo. Sin embargo, al tratarse de un solo caso es difícil obtener conclusiones definitivas. En cambio, sí se puede afirmar que el resultado coincide con los resultados obtenidos por Savino et al⁸ y el grupo de Ferreri⁷, en los que se observaron remisiones completas, incluso en pacientes que habían sido refractarios al tratamiento con rituximab intravenoso, como nuestra paciente. Además, Ferreri sugiere que el uso concomitante de suero autólogo mejora la respuesta al tratamiento, debido al aumento de la concentración local de proteínas C3 y C4. La administración del colirio de suero autólogo, que es terapia estándar para casos de ojo seco, también mejoraría los síntomas de ojo seco, principal efecto secundario en este tratamiento.

El escaso número de casos reportados puede deberse a que, aunque el linfoma MALT es el tipo más común de linfomas de anejos oculares, ocupa tan solo un 8% del total de los linfomas no Hodgkin extranodales, los cuales suponen el 1-2% de todos los no Hodgkin⁹. Además, el linfoma conjuntival primario de afectación bilateral es una enfermedad extremadamente rara.

En conclusión, el rituximab intralesional en este tipo de linfomas que expresan el antígeno CD20 es una línea aceptable de tratamiento local.

Bibliografía

1. Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar B-A, Payne D, Gospodarowicz MK et al. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 Nov 15 [citado 13-11-2013]; 81: e659-66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03603016/81>
2. Seker M, Ozdemir B, Bilici A, Ustaalio lu BB, Sonmez B, Yilmaz BE et al. Bilateral conjunctival MALT lymphoma mimicking chronic conjunctivitis. *Onkologie*. 2010; 33: 317-20.
3. Ferreri AJM, Ponzoni M, Martinelli G, Muti G, Guidoboni, Doccetti R, Doglioni C. Rituximab in Patients with Mucosal-Associated Lymphoid Tissue-Type Lymphoma of the Ocular Adnexa. *Haematologica* [Internet]. 2005; 90: 1578-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16266908>
4. Lee S-B, Yang J-W, Kim C-S. The association between conjunctival MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 534-6.
5. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F et al. *Chlamydomydia psittaci* eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Aug 20 [citado el 13-11-2013]; 30: 2988-94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802315>
6. Savino G, Battendieri R, Balia L, Colucci D, Larocca LM, Laurenti L et al. Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: a pilot study. *Cancer Sci* [Internet]. 2011 Aug [citado el 17-01-2014]; 102: 1565-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21564418>
7. Ferreri AJM, Govi S, Colucci A, Crocchiolo R, Modorati G. Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology*. 2011; 118: 24-8.
8. Savino G, Battendieri R, Gari M, Grazia Caputo C, Laurenti L, Blasi MA. Long-term outcomes of primary ocular adnexal lymphoma treatment with intraorbital rituximab injections. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 139: 1251-5.
9. Stefanovic A, Lossos IS. Review article Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*. 2009; 114: 501-10.

P. Crespo Robledo y M. J. Vázquez Castillo

Hospital Universitario de Móstoles. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: palocres@gmail.com
(Paloma Crespo Robledo).

Recibido el 1 de abril de 2014; aceptado el 3 de mayo de 2014.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.4.7474