



## CASO CLÍNICO

### Rituximab intravítreo como tratamiento de la recidiva de un linfoma no Hodgkin a nivel intraocular

#### Intravitreal rituximab for the treatment of intraocular relapse of non-Hodgkin's lymphoma

Eva Fernández-Cañabate, Sonia Fernández-Cañabate

Servicio de Farmacia, Fundació Hospital de l'Espèrit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona. España.

#### Autor para correspondencia

Eva Fernandez-Cañabate  
Avda. Mossèn Pons i Rabadà, s/n, 08923  
Sta. Coloma de Gramanet, Barcelona.

Correo electrónico:  
efernanc@hes.scs.es

Recibido el 19 de junio de 2017;  
aceptado el 17 de octubre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10830

## Resumen

**Caso clínico:** Mujer de 58 años que presenta una recidiva de un linfoma difuso de células B grandes a nivel intraocular. Inicia tratamiento con rituximab intravítreo (1 mg/0,1 ml) con pauta semanal durante 4 semanas. Tras 12 meses de la última administración de rituximab intravítreo no se observan lesiones compatibles con linfoma ni reacciones adversas asociadas a su administración.

**Discusión:** El rituximab intravítreo ha resultado efectivo y seguro para el tratamiento de la recaída del linfoma no Hodgkin a nivel intraocular, induciendo su remisión completa y resultando ser una buena alternativa respecto a otras opciones terapéuticas con mayor número de reacciones adversas graves.

## Abstract

**Clinical case:** A 58-year-old woman with intraocular relapse of a diffuse large B cell lymphoma. Weekly intravitreal rituximab (1 mg/0.1 ml) for 4 weeks were administered. 12 months after the last intravitreal rituximab dose, signs and symptoms of lymphomas or adverse reactions associated with intravitreal Rituximab administration were not observed.

**Discussion:** Intravitreal rituximab is an effective and safe treatment of intraocular lymphoma, by inducing complete remission; it could be a good alternative to other therapeutic options with greater number of serious complications.

## Introducción

Los linfomas se originan en los nódulos linfoides o en las mucosas asociadas a tejido linfóide (MALT). El linfoma MALT es un subtipo indolente de linfoma no Hodgkin (LNH) y está clasificado como linfoma de células B marginales extranodales. Los linfomas MALT rara vez se encuentran en el colon.

El linfoma colorrectal primario (LCP) es una enfermedad infrecuente, que representa el 0,2-0,6% de todas las neoplasias colorrectales. En un estudio publicado en 2016 donde se buscaban nuevos factores de riesgo para la recaída a nivel del sistema nervioso central (SNC) de los linfomas difusos de células B, no se describían casos de LCP<sup>1</sup>.

El linfoma vitreoretiniano primario (LVP) es una enfermedad rara, con una incidencia de 0,46 por 100.000 personas/año. El LVP es un LNH

agresivo de alto grado, que está estrechamente relacionado con el linfoma primario del SNC<sup>2</sup>.

Las terapias locales incluyen radiación ocular y quimioterapia intravítrea. No se ha realizado ningún estudio para comparar estas opciones de tratamiento, pero no parece haber diferencias con respecto al control local del tumor.

C. Chan *et al.* en su revisión del tratamiento del LVP recomendaron en pacientes sin afectación del SNC o sistémica, si sólo estaba afectado un ojo, tratamiento local (metotrexato y rituximab intravítreo administrados solos o con radioterapia). Si ambos ojos estaban afectados había preferencia por el tratamiento local, aunque no se podía descartar tratamiento sistémico. Si había afectación del SNC, se recomendaba tratamiento con altas dosis de metotrexato junto con tratamiento local<sup>3</sup>.

## PALABRAS CLAVE

Rituximab; Linfoma primario de colon; Linfoma difuso de células B grandes; Linfoma vitreoretiniano; Inyección intravítrea; Linfoma no Hodgkin.

## KEYWORDS

Rituximab; Primary colon lymphoma; Diffuse large B cell lymphoma; Vitreoretinal lymphoma; Intravitreal injection; Non Hodgkin's lymphoma.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

El tratamiento con radioterapia externa consigue una regresión local en el 85% de los casos; sin embargo, la alta tasa de complicaciones, principalmente cataratas y queratitis, y más raramente retinopatía por radiación y lesiones del nervio óptico, condicionan su uso<sup>4</sup>.

El metotrexato intravítreo 0,4 mg/0,1ml en pauta mensual, puede inducir remisión completa con un alto riesgo de queratitis grave asociada a inyecciones repetidas<sup>5</sup>.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno de membrana CD20, pero no puede atravesar la barrera hematoencefálica ni la barrera retiniana, por ello es necesario tratamiento a nivel ocular. Aunque existen pocos estudios y casos publicados de rituximab intravítreo, se ha utilizado con éxito en el tratamiento del LV, con escasos efectos secundarios. No se ha demostrado toxicidad a nivel retiniano y entre las complicaciones se han descrito hipertensión ocular transitoria e inflamación leve del polo posterior<sup>6,7</sup>.

Existe evidencia de que la combinación de metotrexato y rituximab intravítreo puede ser efectiva, sobre todo porque disminuye las múltiples dosis de metotrexato, reduciendo su toxicidad<sup>3</sup>.

## Descripción del caso

Mujer de 58 años, con antecedentes de LCP difuso de células grandes B en remisión completa desde hace 5 años. En agosto de 2015 es remitida al Servicio de Oftalmología por opacidad vítrea bilateral sin uveítis anterior asociada. Se realiza tratamiento con corticoides tópicos. Ante la falta de mejoría, se realiza *screening* según protocolo de uveítis posterior y resonancia magnética nuclear cerebral (RMNC). Se detectan serologías positivas para virus herpes zóster y herpes simple. Se inicia tratamiento con valganciclovir y corticoides sistémicos ante la duda de posible necrosis retiniana de origen herpético. La agudeza visual mejora levemente, pero en la exploración no se detecta mejoría, por lo que en enero de 2016 se decide realizar una biopsia vítrea del ojo izquierdo mediante vitrectomía posterior. La biopsia confirmó un proceso linfoproliferativo tipo B. Inmunohistoquímica positiva para CD20, CD10, Bcl6 y Bcl2; y negativa para CD3, CD5, CD23 y CD1. Se realizó estudio de extensión, observándose en la RMNC un engrosamiento de la mucosa del seno esfenoidal izquierdo.

Se comenta el caso en el Servicio de Hematología del hospital de referencia, y tras diagnóstico de recidiva a nivel intraocular (se observó población clonal B con clonalidad kappa en el estudio molecular y por citometría de flujo se observaron las mismas características que al diagnóstico del LCP) se decide tratar a la paciente como un linfoma cerebral (debido al gran riesgo de recaída a este nivel) y remitir para tratamiento quimioterápico sistémico con R-BAM (rituximab, carmustina, citarabina, metotrexato), seguido de trasplante hematopoyético autólogo.

## Bibliografía

1. Cai QQ, Hu LY, Geng QR, Chen J, Lu ZH, Rao HL, *et al.* New risk factors and new tendency for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):87.
2. Araujo I, Coupland SE. Primary vitreoretinal lymphoma. A review. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2017;6:282-9.
3. Chan C, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB *et al.* Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *The Oncologist*. 2011;16:1589-99.
4. Cheah CY, Milgrom S, Chihara D, Gombos DS, Pinnix CC, Bouthaina SD, *et al.* Intensive chemoimmunotherapy and bilateral globe irradiation as initial therapy for primary intraocular lymphoma. *Neuro Oncol*. 2016;18(4):575-81.

Después de valorar las opciones de tratamiento, se decide iniciar rituximab intravítreo 1 mg/0,1ml con pauta semanal durante 4 semanas en ambos ojos, junto con la quimioterapia sistémica. Desde el Servicio de Farmacia, se elaboraron por primera vez todas las preparaciones en cabina de flujo laminar vertical, cargando en una jeringa de tuberculina, 0,1ml de rituximab. La preparación no requería de ninguna dilución. Se estableció una estabilidad de 24 horas.

A los 12 meses de haber finalizado el tratamiento, no se observaron lesiones compatibles con linfoma, ni reacciones adversas asociadas a la administración de rituximab intravítreo.

## Discusión

El LCP es una enfermedad infrecuente y no se han encontrado casos en la literatura de diseminación en SNC. Las manifestaciones clínicas del LV son inespecíficas, lo que hace que se asocie a un pronóstico pobre debido a retrasos en el diagnóstico y a la falta de terapias efectivas.

Araujo *et al.* en su revisión del tratamiento de la LVP establecieron que el objetivo era erradicar las células cancerosas, eliminando el potencial reservorio de enfermedad que pudiera ser causa de recurrencia o infiltración en el SNC, y resaltando que el tratamiento requería de un abordaje multidisciplinar<sup>2</sup>.

En nuestro caso, se eligió tratamiento sistémico con R-BAM más tratamiento local con rituximab intravítreo en forma de uso compasivo. La elección de rituximab se estableció en base a la remisión completa conseguida en el tratamiento del LCP y por el menor número de reacciones adversas. Además, se tuvo en cuenta que, en caso de resistencia o recidiva, rituximab podría asociarse a metotrexato en el tratamiento.

Se debe tener en cuenta la importancia del Servicio de Farmacia en la preparación de quimioterapias intravítreas para las cuales no existen presentaciones comerciales adecuadas.

En nuestro caso, podemos concluir que el uso de rituximab intravítreo para el tratamiento del LV ha resultado efectivo y seguro, induciendo remisión completa, y siendo una buena alternativa a otras opciones terapéuticas con mayor número de reacciones adversas graves.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

5. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA *et al.* Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1709.
6. Larkin KL, Saboo US, Comer GM, Forooghian F, Mackensen F, Merrill P *et al.* Use of intravitreal rituximab for treatment of vitreoretinal lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):99-103.
7. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol*. 2012;1(3):1.