



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"

QUIOMIOTERAPIA INTRAOCULAR PARA LINFOMA VITREORETINIANO PRIMARIO: A PROPOSITO DE UN CASO

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

PRESENTA:
DR. ISMAEL AVILA LULE

ASESOR:
DR. GUILLERMO SALCEDO VILLANUEVA
ADSCRITO DEL SERVICIO DE RETINA Y VÍTREO

DR. VALERIA SÁNCHEZ HUERTA
JEFE DE ENSEÑANZA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

QUIOMIOTERAPIA INTRAOCULAR PARA LINFOMA VITREORETINIANO PRIMARIO: A PROPOSITO DE UN CASO.

Dr. Ismael Ávila Lule

Residente de tercer año de Oftalmología

Correo electrónico: Ismael_avilalule@hotmail.com

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.....	9
Discusión.....	11
Conclusión.....	15
Bibliografía.....	16

INTRODUCCIÓN

El linfoma vítreo-retiniano primario (LVRP) es el linfoma intraocular más común. Es un subconjunto raro del linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC), en la mayoría de los casos es clasificado como un linfoma de células B grandes difuso no Hodgkin que se manifiesta generalmente como una uveítis posterior o como infiltrados retinianos y/o subretinianos. El LVRP ocurre en el 15 al 25% de los pacientes con LPSNC y a la inversa del 60 al 90% de los pacientes con LVRP desarrollarán enfermedad en el SNC.¹⁰ La edad de presentación es la sexta década de la vida en pacientes inmunocompetentes y de manera más temprana en pacientes inmunocomprometidos.^{2,6} Desde que fue reconocida esta entidad en 1951 su tratamiento ha evolucionado desde la enucleación, radioterapia con o sin quimioterapia sistémica, hasta quimioterapia intravítrea y terapia biológica.⁶ Por su poca prevalencia no existen estándares claros de diagnóstico, monitorización y terapia.¹⁰ El tratamiento del LVRP tiene dos objetivos, uno de ellos erradicar la enfermedad intraocular y el segundo prevenir la recurrencia en el sistema nervioso central (SNC).⁶

La radioterapia generalmente no induce remisión a largo plazo y esta limitada por sus efectos adversos como lo son: la retinopatía por radiación, neuropatía óptica, síndrome de ojo seco, y defectos epiteliales persistentes.^{1,2} La quimioterapia sistémica se encuentra limitada por la barrera hemato-retiniana y hemato-acuosa que limita la penetración de los agentes quimioterapéuticos.⁶ El metotrexate es el agente citotóxico más eficiente y más utilizado para el LPSNC, su mecanismo de acción se basa

en inhibir el metabolismo de los folatos y la síntesis de DNA. Se pueden alcanzar concentraciones tumoricidas en el segmento anterior si se utiliza el protocolo de “dosis alta”, pero la toxicidad sistémica es considerable y aun así no se alcanzan concentraciones tumoricidas en vítreo suficientes para el manejo del LVRP.^{1,2,6} Ante la preocupación de las desventajas de la irradiación orbitaria el grupo de Justine R. Smith y colaboradores de la Universidad de Ciencia y Salud de Oregón en 1997 publican una serie de casos donde se manejan 4 pacientes con metotrexate intraviteo con remisión del LVRP y concluyen que la terapia tiene un rol como tratamiento adyuvante para el linfoma intraocular.² El manejo del LVRP con inyecciones intraviteas de metotrexate comenzó a ofrecerse como terapia adyuvante en pacientes con recurrencias y posteriormente a ofrecerse como alternativa ante la radioterapia.¹ El uso de la quimioterapia intraocular tiene la ventaja de utilizar una dosis substancial de manera local disminuyendo el riesgo de la toxicidad sistémica.¹ Smet y colaboradores demostraron que una inyección intravitea de metotrexate de 400µg en 0.1ml alcanza concentraciones tumoricidas durante 5 días.² La toxicidad y farmacocinética de inyecciones seriadas de metotrexate fue estudiada a la misma dosis en ojos de conejos por Vélez y colaboradores, encontrando que los niveles terapéuticos de metotrexate intraocular continúan durante 48 a 72 horas sin evidencia de toxicidad, esto determinado por electroretinograma y un examen histológico.⁶ Respecto a la experiencia clínica Smith y colaboradores reportaron una serie de 26 ojos con 16 pacientes con LVRP manejado con 400µg en 0.1ml mediante un protocolo de inducción de dos inyecciones semanales durante 1 mes, una fase de consolidación de inyecciones semanales por un mes, y de mantenimiento una inyección mensual por un año. Todos los ojos mejoraron después de la inyección

numero 12, y solo 3 pacientes recurrieron, obteniendo remisión completa al reiniciar el esquema de tratamiento.⁶ Frenkel y colaboradores reportaron la serie mas grande de casos con 44 ojos de 26 pacientes durante un seguimiento de 10 años, incluyeron los pacientes de la serie de Smith y colaboradores, en ambos utilizaron el mismo manejo de inducción-consolidación-remisión, la remisión clínica se alcanzo en el 95% de los casos en la inyección numero 13, ninguno de los pacientes mostro recurrencia.^{6,14}

Dentro de las complicaciones por la inyección intravitrea de metotrexate se han reportado catarata, epitelio patía corneal y endoftalmitis estéril; esta ultima respondiendo a esteroides tópicos y presentándose solo en el 0.3% de los casos. La epitelio patía se puede explicar por el efecto de los antimetabolitos en el epitelio rápidamente proliferativo, se caracteriza por ser una condición leve que resuelve de manera espontanea sin repercusión en la agudeza visual presentándose en el 58% al 100%, la complicación mas común es la progresión de la opacidad cristalinea.^{2,10}

El uso de la quimioterapia intraocular también se ha extendido ha otras enfermedades, Paul W. Hardwig y colaboradores realizaron una serie de 17 casos con diagnóstico de uveítis y retinopatía diabética proliferativa con la justificación de utilizar un agente ahorrador de esteroide para mitigar el riesgo de hipertensión ocular, estabilizar las barreras hemato-oculares y controlar las uveítis con terapia local, la agudeza visual final promedio mejoro o se mantuvo en el 75% de los pacientes (9 uveiticos y 3 diabéticos) sugiriendo que la dosis es segura y que el metotrexate intraocular puede ser una alternativa razonable.³

Además del metotrexate también se ha utilizado la terapia biológica con Rituximab un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido al marcador CD20 de las células B, este ha sido considerado en el manejo del LVRP en un intento de superar los efectos adversos y la frecuencia de las inyecciones intravitreas de metotrexate, además de tratar de manera efectiva el LVRP resistente a metotrexate. El LVRP mas común tiene su origen de células B que expresan el antígeno CD20, haciendo a Rituximab la droga ideal para su manejo. Kim y colaboradores investigaron la farmacocinética del Rituximab intravitreo en una concentración de 1mg/0.1ml en ojos de conejos calculando una vida media de 4.7 días. Pulido y colaboradores encontraron además que el Rituximab penetra en todas las capas de la retina, este dato es muy relevante ya que el medicamento tiene que llegar también a lesiones subretinianas.

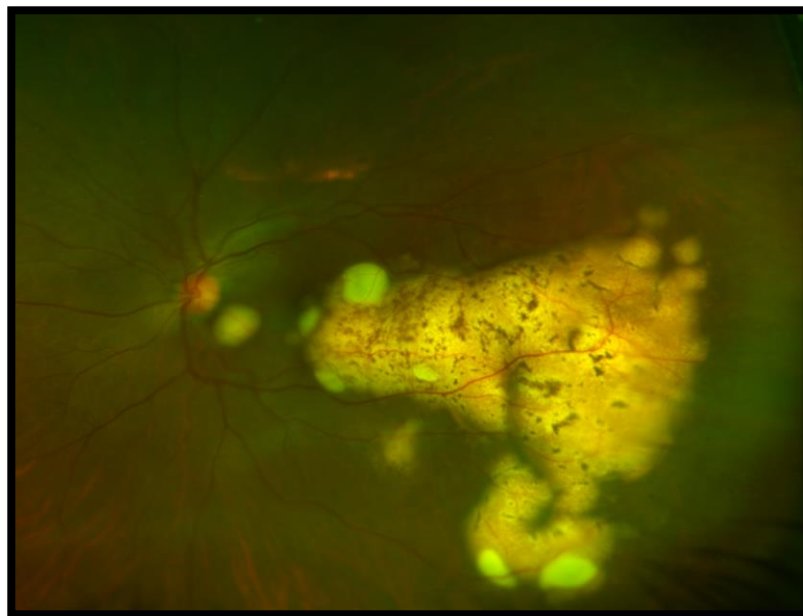
Respecto a la experiencia clínica, Kitzmann y colaboradores publicaron su experiencia en 3 pacientes manejados en combinación con otros medicamentos, no se identifico toxicidad en los ojos tratados y se encontraron libres de recurrencias en un seguimiento corto de 3.6 meses. Ohguro y colaboradores trataron a dos pacientes con LVRP refractario a metotrexate y en su seguimiento de 2 meses se mantuvieron sin recurrencias. S Yeh y colaboradores utilizando la mitad de la dosis estándar de metotrexate 200ug/0.05ml mas Rituximab 1mg/0.1ml con una remisión de 18 meses posterior a tres dosis mensuales. Kelly L Larkin y colaboradores reportaron 48 ojos de 34 pacientes con LVRP tratados con una media de 3.5 inyecciones intravitreas de Rituximab, el 64.6% de los ojos alcanzo remisión completa despues de una media de 3 inyecciones. Hashida y colaboradores reportaron a 20 ojos manejados con 4 inyecciones

intravitreas de Rituximab, a pesar de que todos mejoraron, la mitad tuvieron recurrencia. Respecto a las complicaciones se encontró la elevación transitoria de la presión intraocular e Iridociclitis que fueron manejados con tratamiento tópico.

Presentación del caso

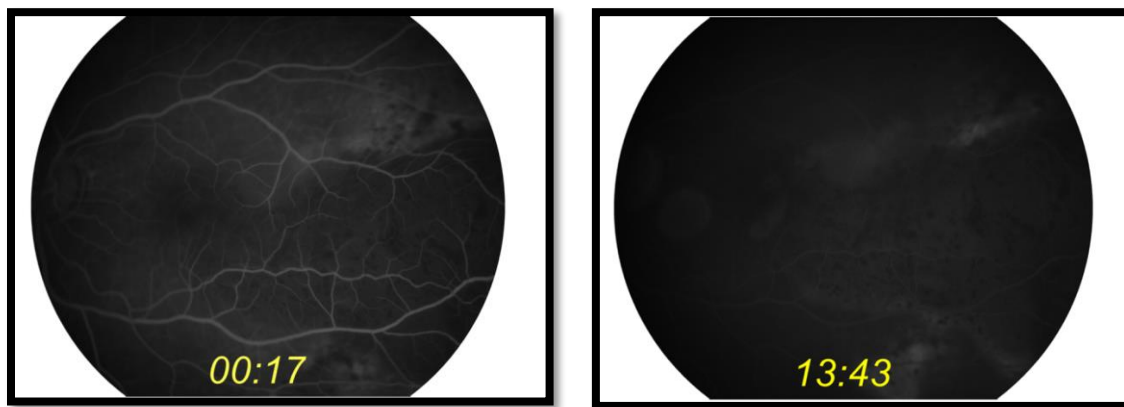
Se trata de una paciente femenina de 55 años de edad, originaria y residente de Morelia, Michoacán, que se presenta refiriendo disminución de agudeza visual en ojo izquierdo de 15 días de evolución de manera progresiva e indolora. Dentro de los antecedentes heredofamiliares su padre padeció leucemia, y dos tías maternas cáncer de mama y cáncer de páncreas, como antecedentes personales patológicos tuvo un episodio de trombosis venosa profunda en el miembro pélvico izquierdo, además de una Ooforectomía derecha y amigdalectomía como antecedentes quirúrgicos, negando otros antecedentes de importancia. A la exploración oftalmológica inicial el segmento anterior de ambos ojos se encontraba normal, al igual que el segmento posterior del ojo derecho, y en el ojo izquierdo se encontraban múltiples masas subretinianas blanco-amarillentas con migración de pigmento, que partía de la macula hacia la región temporal (Figura 1).

Figura 1. Fotografía de campo amplio de polo posterior de ojo izquierdo



Por las características de la lesión se pensó como diagnósticos diferenciales en metástasis coroideas, melanoma amelanótico y linfoma intraocular primario, para su estudio se realizó una angiografía con fluoresceína donde se encontró hiperfluorescencia por tinción en las regiones periféricas a la masa subretiniana e hipofluorescencia por bloqueo de la migración de pigmento en la masa. (Figura 2)

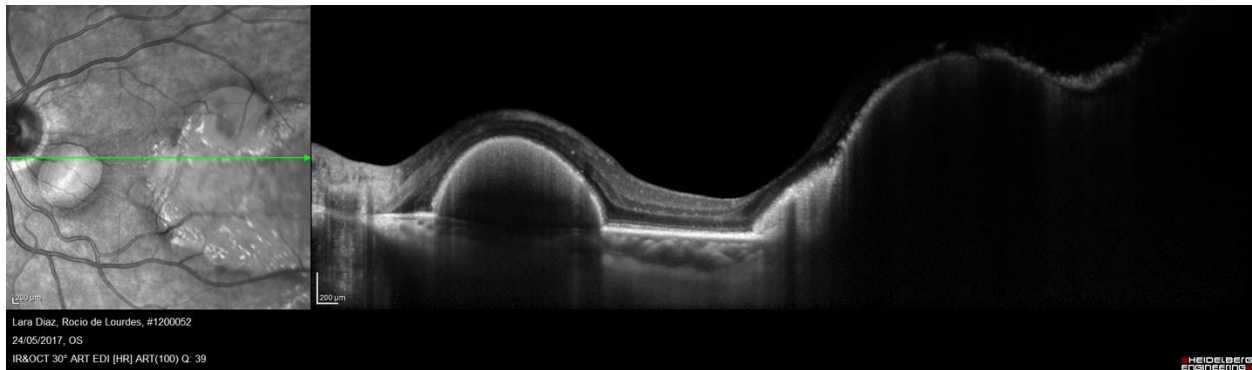
Figura 2. Angiografía con fluoresceína de ojo izquierdo



Además de un OCT macular donde se encuentra una masa hiporelectiva desplazando a la retina con poco líquido subretiniano.(Figura 3) Y una ecografía modo A y B, donde se reporta una lesión ocupativa dependiente de coroides del meridiano de las II a las VI, de papila a periferia, bilobulada, heterogénea con datos positivos de flujo vascular de 13.2mm por 12.8mm con una altura de 3.56mm con una reflectividad de 88%.

Se decidió hacer una biopsia incisional de la lesión vía pars plana debido a la falta de certeza diagnóstica, la cual se realizó sin complicaciones, donde se pudo realizar el diagnóstico apoyado por inmunohistoquímica de linfoma intraocular primario de retina de células B.

Figura 3. OCT macular de ojo izquierdo



Por la alta incidencia de LPSNC se realizaron estudios de extensión como una tomografía por emisión de positrones y punción de líquido cefalorraquídeo los cuales excluyeron invasión del SNC por lo que al ser un LVRP unilateral se decidió iniciar quimioterapia intraocular con metotrexate y quimioterapia sistémica a dosis altas para prevenir su aparición en el SNC. Actualmente la paciente se encuentra con remisión de las lesiones en retina y continua en seguimiento clínico y con aplicación de inyecciones intravitreas en la etapa de remisión del tratamiento.

Discusión

Según el grupo colaborativo internacional del linfoma primario del Sistema nervioso central recomienda que si el LVRP se encuentra sin afección sistémica se maneje de manera local, si es unilateral se puede recomendar utilizar metotrexate intraviteo y Rituximab solos o combinados con radioterapia de haz externo, si es bilateral se recomienda de nuevo la terapia local, aunque la terapia sistémica no debe ser excluida. En pacientes con involucro del SNC se recomiendan altas dosis de metotrexate además de la terapia local.

Existe una tendencia actual a no utilizar radioterapia excepto en el contexto de enfermedad en SNC que es refractaria a quimioterapia, evidencia preliminar de un pequeño grupo sugiere que el uso de quimioterapia sistémica en el tratamiento del LVRP pudiera retrasar o reducir la severidad del compromiso del SNC y así prolongar la sobrevida, esto pudiera tener relevancia en el manejo ya que la mayoría de los pacientes con LVRP desarrollan LPSNC la cual es la primera causa de muerte.

Algunos expertos muestran preocupación por las múltiples inyecciones intraviteas, sin embargo en el presente las inyecciones intraviteas se usan diario para el manejo de diferentes patologías, aunado a que no existe ningún reporte de endoftalmitis infecciosa secundaria a la inyección intravitea de metotrexate, esta preocupación es poco relevante por el riesgo-beneficio de manejar un linfoma que pone en riesgo la vida de un paciente.⁶

La terapia optima no se encuentra definida, Grimm y colaboradores reportaron una serie con 221 pacientes inmunocompetentes con LPSNC con o sin LVRP, donde no encontraron diferencia respecto a la progresión de la enfermedad o sobrevida con el uso de terapia local versus sistémica, sin embargo es importante tomar en cuenta que el estudio fue no controlado, multicentrico y retrospectivo envolviendo varios tratamientos diferentes por lo que no es concluyente si la terapia ocular tiene impacto en la sobrevida o no. ¹⁰

Respecto al diagnostico la sensibilidad del PCR para LVRP es solo del 64%, aunque con una especificidad del 100%. Así el uso de las citocinas para distinguir el LVRP de una uveítis se ha estudiado en diferentes grupos. La interleucina 10 (IL-10) es producida por linfocitos B malignos en el LVRP y LPSNC, mientras que la interleucina-6 (IL-6) es producido por altos niveles de células inflamatorias en uveítis. Whitcup y colaboradores encontraron el radio IL-10 a IL-6 mayor a 1 en muestras de vítreo en pacientes con LPSNC con LVRP. ¹⁴ Por lo que podría ser una herramienta útil en el diagnostico, en especial en pacientes que se sospeche de cuadros uveiticos de primera intención, en la actualidad el diagnostico se realiza mediante biopsia incisional vía pars plana.

Respecto a los avances en el tratamiento diversos grupos han innovado con nuevos métodos de quimioterapia intraocular. Gregory y colaboradores estudiaron el uso de vesículas membranales FasL (el ligando Fas solo en su forma membranal) para activar la inmunidad innata y terminar con el inmunoprivilegio ocular, utilizando modelos en ratones se elimino el linfoma intraocular y se previno la enfermedad metastásica en la mayoría de los animales. Li y colaboradores utilizaron la inmunotoxina HA22 (proteínas

recombinantes que combinan la citotoxicidad de una exotoxina con la especificidad de un anticuerpo monoclonal) en ojos de ratones resultando en regresión completa del tumor.

Conclusión

Cuando nos enfrentamos a un paciente con posible LVRP, existen varios dilemas diagnósticos y terapéuticos, el manejo óptimo para el LVRP requiere de un abordaje multidisciplinario entre el oftalmólogo, radiólogo, patólogo y oncólogo. Incluso entre expertos en el diagnóstico y tratamiento del LVRP existen puntos de vista contrastantes en el uso de quimioterapia intravitrea y el rol de la radioterapia. Por la rareza de la enfermedad, realizar un estudio multicéntrico con un régimen estandarizado sería la manera más útil de adquirir información. La terapia puede evolucionar con ayuda de la identificación del perfil genético de cada caso, así como por los avances en dispositivos de liberación para quimioterapia intraocular.

Bibliografía:

1. Marc d de smet. 1999. Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. *Br j ophthalmol* 83:448–451
2. Justine r. Smith. 2002. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 109:1709–1716
3. Paul w. Hardwig. 2006. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma *ophthalmol* 142:883– 885
4. Reika sou. 2008. Treatment of primary intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. *Jpn j ophthalmol*; 52:16 174
5. Eunah kim. 2009. A case of primary intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate. *Korea journal of ophthalmology*; 23:210-214
6. Jacob pe'er. 2009. Clinical review: treatment of vitreoretinal lymphoma *ocular immunology & inflammation*,17(5), 299–306,
7. S yeh. 2010. Combination intravitreal rituximab and methotrexate for massive subretinal lymphoma *eye* 24, 1625–1627
8. Yusuke nakauchi. 2010. Concurrent administration of intravenous systemic and intravitreal methotrexate for intraocular lymphoma with central nervous system involvement *int j hematol* 92:179–185
9. Sanjeewa s. Wickremasinghe. 2010. Intravitreal methotrexate as adjunctive, palliative therapy in intraocular t-cell lymphoma *ocular immunology & inflammation*, 18(3), 184–186,
10. Chi-chao chan 2011 primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium *theoncologist* 2011;16:1589–1599
11. Maher saleh graefes 2012 repeated il-10 measurement in aqueous humor and oct imaging are valuable tools to monitor intraocular lymphoma treated with intravitreal injections of methotrexate *arch clin exp ophthalmol* () 250:761–764
12. Rithwick rajagopal, 2011 retina diagnostic testing and treatment choices in primary vitreoretinal lymphoma 31:435–440
13. Mandeep s. Sago. 2014. Primary intraocular lymphoma survey of *ophthalmology* 1e14
14. S frenkel. 2008. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br j ophthalmol*;92:383–388
15. Kelly I larkin 2014 use of intravitreal rituximab for treatment of vitreoretinal lymphoma *br j ophthalmol*;98:99–103
16. Falko Fend, 2016, How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma *British Journal of Haematology*173, 680–692