

# Linfoma conjuntival tratado con interferón alfa2b intralesional

SEVILLANO C<sup>1</sup>, DIOS E<sup>2</sup>, LÁZARO V<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Caso clínico:** Se presentan 2 casos de linfoma B extranodal de zona marginal de bajo grado (clasificación REAL) tratados mediante inyecciones subconjuntivales de interferón (INF) alfa2b.

**Discusión:** En ambos casos la inyección intralesional de INF alfa2b fue efectiva produciéndose la remisión total del tumor y sin observarse recidivas después de 3 años. También se destaca la importancia del estudio de extensión sistémica.

**Palabras clave:** Linfoma, conjuntiva, tratamiento, interferón.

## INTRODUCCIÓN

Los linfomas de células B marginales extra-nodales representan el subtipo de linfomas más frecuentes en los anejos oculares, siendo su biopsia fundamental para el diagnóstico definitivo del tumor (1,2). En todos los casos se debe realizar un estudio completo para descartar extensión sistémica (2). Las opciones de tratamiento incluyen escisión simple, crioterapia, radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia sistémica y más recientemente quimioterapia local (1-3). Se presentan 2 casos de linfoma conjuntival tratados con éxito mediante inyecciones intralesionales con INF alfa2b.

## CASO CLÍNICO 1

Varón de 51 años que acude a urgencias por presentar sensación de cuerpo extraño en ojo izquierdo. Se observa una masa rosada de límites imprecisos en el fondo de saco inferior (fig. 1). La agudeza visual era de 20/20 y el resto

de la exploración anodina. Se remite a la Unidad de Orbita y Oculoplastia, apreciándose un desplazamiento superior del globo ocular de 2 mm por una masa conjuntival blanda e indolora, con ausencia de adenopatías regionales y/o síntomas B. La resonancia magnética (RM) de órbita mostró una lesión homogénea no infiltrante hipointensa compatible con linfoma (fig. 2).

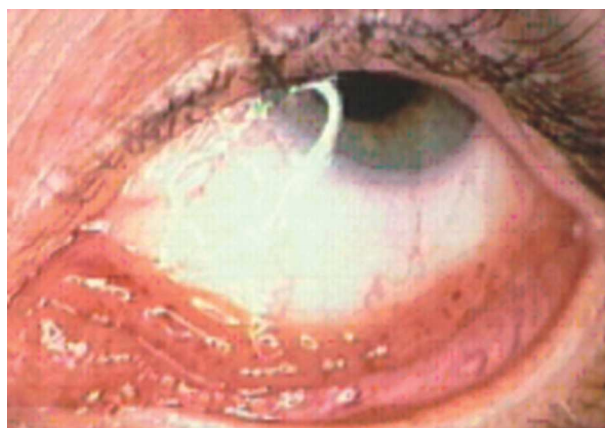


Fig. 1: Imagen de masa asalmonada en fórnix inferior de ojo izquierdo.

Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología (carlos.sevillano.torrado@sergas.es)

<sup>2</sup> Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología.

<sup>3</sup> Doctor en Medicina. Servicio de Radiología.

La biopsia bajo anestesia local evidenció una tumoración compuesta por abundantes células redondas pequeñas, monomorfas y bien diferenciadas, intensamente positivas a CD20, ciclina D1 negativas y focalmente positivas a CD5 (fig. 3). El diagnóstico correspondiente fue linfoma bien diferenciado extranodal de células B, tipo MALT (clasificación REAL), sin focos tumorales sistémicos tras el estudio de extensión realizado por el Servicio de Hematología. (estadío IE de Ann Arbor). No se demostró H. Pylori en el test de aliento.

Se elaboró un consentimiento informado específico, administrándose 21 dosis de 1.500.000 UI de INF alfa2b en inyección intralesional 3 días/semana. La remisión clínica y radiológica fue completa (fig. 4) sin recidiva alguna en 31 meses de seguimiento. La tolerancia clínica y analítica del tratamiento fue buena, salvo un moderado dolor lumbar y febrícula durante la primera semana que cedía con paracetamol oral.

## CASO CLÍNICO 2

Mujer de 47 años sin antecedentes personales de interés excepto úlcera duodenal, enviada por una tumoración rosada en el fondo de saco conjuntival inferior de ambos ojos. La agudeza

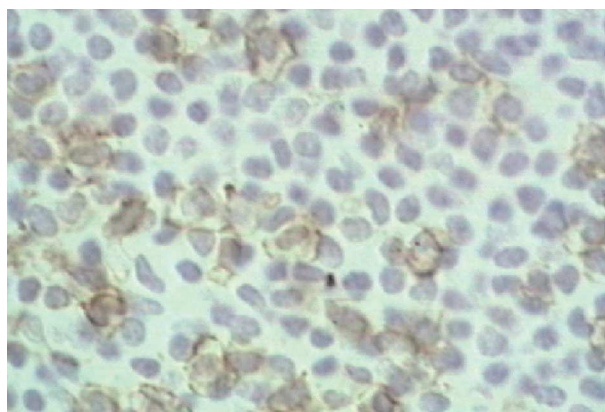


Fig. 3: Inmunohistoquímica focalmente positiva para CD5 x 200.

visual era de 20/20 y el resto de la exploración oftalmológica estaba en límites normales. Tras realizar una biopsia lesional, el estudio anatomopatológico demostró la existencia de un linfoma extranodal de zona marginal de células B de bajo grado (según la clasificación REAL). Por ello, se derivó la paciente al Servicio de Hematología para estudio de extensión sistémica, encontrándose en un estadio IE de la clasificación de Ann Arbor (localizado sin afectación ganglionar ni sintomatología sistémica). Debido a la conocida asociación entre gastritis por helicobacter pylori y linfomas tipo MALT (4), y tras demostrar la existencia de dicha bacteria por biopsia de fundus gástrico, se administró antibioterapia sistémica

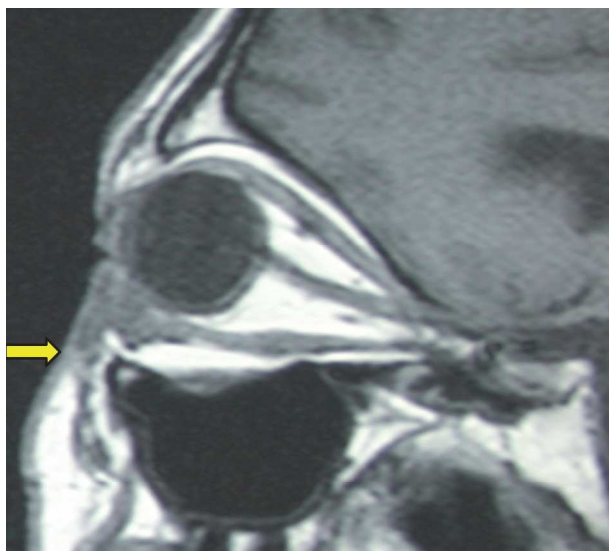


Fig. 2: Estudio RM de órbita en corte sagital potenciado en T1 que mostraba la presencia de una lesión isointensa en relación al músculo adyacente localizada en la porción anteroinferior de la órbita, compatible con linfoma (flecha).



Fig. 4: Estudio RM de órbita en corte sagital potenciado en T1 donde se demuestra la desaparición de la lesión (flecha).

(Omeprazol + Claritromicina + Amoxicilina, 14 días) consiguiéndose la erradicación del germen (test del aliento negativo). Tras el consentimiento informado de la paciente, se instauró tratamiento con inyecciones intralesionales de 1.500.000 UI de INF alfa2b, 3 días a la semana durante 1 mes (pauta levemente más corta que en el caso anterior), observándose la regresión completa del tumor a los 2 meses de la última dosis. Durante el tratamiento no se objetivó ningún efecto secundario. Actualmente, tras 35 meses de seguimiento, no se han observado signos de recidiva ni de enfermedad sistémica.

## DISCUSIÓN

El linfoma extranodal de zona marginal de células B constituye el subtipo más frecuente de linfomas en los anejos oculares (1). Típicamente son de bajo grado, CD20+ y CD19+, y sin afectación sistémica, pero siempre hay que realizar un estudio completo para descartarla (biopsia de médula ósea, estudio otorrinolaringológico, tomografía computerizada (TC) cervicotoracoabdominal, orbitario y de senos paranasales; hemograma completo, bioquímica con proteionograma) (2). Son tumoraciones generalmente unilaterales (10% bilaterales), asintomáticas y de aspecto asalmonado, que se presentan con más frecuencia en mujeres de edad media.

En cuanto al pronóstico, lo más importante es la ausencia de afectación extraocular al diagnóstico y a los 6 meses del mismo (2).

En su patogenia, se destaca la asociación con factores que inician procesos de formación del tumor. Se sabe que el *helicobacter pylori* induce una respuesta inmune que lleva a una proliferación de células B que acaba siendo monoclonal: se describe una primera fase «antígeno-dependiente» donde eliminando dicha noxa se evitaría la progresión del proceso. En esta fase, la antibioterapia sistémica parece ser suficiente para hacer desaparecer el tumor (4).

Se han descrito varias posibilidades de tratamiento del linfoma conjuntival: observación, escisión simple, crioterapia, radioterapia, braquiterapia, quimioterapia local y quimioterapia sistémica (4). La quimioterapia sistémica se suele reservar para casos con afectación sistémica

o con histología de alto grado, mientras que la radioterapia y braquiterapia tienen buenos resultados pero con importantes efectos secundarios (3). Actualmente las principales opciones son la observación (3), la escisión simple y más recientemente las inyecciones intralesionales de INF alfa2b (4).

El INF alfa2b es una proteína leucocitaria inmunomoduladora que puede resultar efectiva para este tipo de tumores y con mínimos efectos secundarios (1,5). La dosis todavía no se encuentra estandarizada observándose diferentes pautas según autores (1,5). En los casos presentados, se consiguió la remisión completa a los 2 meses del comienzo de las inyecciones, sin observarse actualmente recidivas tumorales.

## CONCLUSIONES

El linfoma conjuntival es una entidad oncológica en la que el estudio sistémico es vital para programar un tratamiento y pronóstico. El INF alfa2b se afianza como una forma segura de tratamiento, aunque su dosis aún no encuentra estandarizada. También debemos prestar atención a la asociación con *H. Pylori* y tratarlo en caso de ser positivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blasi MA, Gherlinzoni F, Calvisi G, Sasso P, Tani M, Cellini M et al. Local chemotherapy with Interferon alfa for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a preliminary report. *Ophthalmology* 2001; 108: 559-562.
2. Knowles DM, Jakobiec FA. Malignant lymphomas and lymphoid hyperplasias that occur in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids). In: *Neoplastic Haematopathology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1992; 1.009-1.046.
3. Matsuo T, Yoshino T. Long term follow-up results of observation or radiation for conjunctival malignant lymphoma. *Ophthalmology* 2004; 111: 1233-1237.
4. Abramson DH, Rollins I, Coleman M. Periocular mucosa-associated lymphoid/low grade lymphomas: treatment with antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 (4): 729-730.
5. Ross JJ, Tu KL, Damato BE. Systemic remission on Non-Hodgkin's lymphoma after intralesional interferon alfa2b to bilateral conjunctival lymphomas. *Am J Ophthalmol* 2004; 138 (4): 672-673.