



Asociación entre carcinoma de células escamosas de la conjuntiva e infección por VIH: a propósito de un caso

Roberto Armando García-Manzano,* Ediel Osvaldo Dávila-Ruiz,* Alan Barker-Antonio,*
Jaime Aron García-Espinoza,* Arturo Jarquín-Arremilla,* Rosalinda Peñaloza-Ramírez**

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de células escamosas conjuntivales (CCEC) es un tumor de la fina membrana que cubre la esclera ocular, que se origina de las células epiteliales límbricas. El patrón de presentación actual es agresivo, recidivante, con prioridad de afección al sexo femenino, y se asocia con infección por VIH-sida, radiación solar e infección con el virus del papiloma humano. Los datos clínicos imitan las degeneraciones conjuntivales benignas, de ahí el retraso en el diagnóstico y el alto impacto funcional debido a la discapacidad que acarrea. **Caso clínico:** Se presenta el caso de un paciente masculino de 56 años con diagnóstico de infección por VIH en estadio clínico C3 en tratamiento con Atripla, que presentó un cuadro de cinco meses de evolución con una tumoración ocular derecha de crecimiento rápido; tras su estudio se diagnosticó carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado de conjuntiva bulbar derecha, tratado mediante enucleación ipsilateral. **Conclusión:** Múltiples estudios confirman el vínculo entre el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva y el VIH-sida; esto supone un problema de salud pública con bajo índice de sospecha, por sus características clínicas similares a patología benigna, lo que retrasa su diagnóstico. El reconocimiento de los tumores conjuntivales y la comprensión de los factores predisponentes, biomarcadores y estrategias de tratamiento son vitales para disminuir la morbilidad y discapacidad.

Palabras clave: Sida, neoplasia conjuntival, carcinoma de células escamosas.

ABSTRACT

Introduction: Conjunctival squamous cell carcinoma (CCEC) is a tumor of the thin membrane that covers the ocular sclera; it originates from the limbic epithelial cells. The current pattern of presentation is aggressive, relapsing, with priority of affection for the female sex, and is associated with HIV-AIDS infection, solar radiation and infection with human papillomavirus. Clinical data mimic benign conjunctival degeneration, hence the delay in diagnosis and the high functional impact due to the disability it entails. **Case report:** We describe the case of a 56-year-old male patient diagnosed with HIV infection at the clinical stage of C3 treated with Atripla who presented a five-month course with a right ocular tumor of rapid growth; after its study, moderately differentiated epidermoid carcinoma of the right bulbar conjunctiva was diagnosed. It was treated by ipsilateral enucleation. **Conclusion:** Multiple studies confirm the link between squamous cell carcinoma of the conjunctiva and HIV-AIDS, which is a public health problem with a low index of suspicion due to clinical features similar to benign pathology, which delays diagnosis. The recognition of conjunctival tumors and the understanding of predisposing factors, biomarkers and treatment strategies are vital to decrease morbidity and disability.

Key words: AIDS, conjunctival neoplasm, squamous cell carcinoma.

* Servicio de Cirugía General.
** Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Secretaría de Salud, México.

Recibido: 23/08/2017. Aceptado para publicación: 02/09/2017.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas conjuntivales (CCEC) es un tumor de la membrana que cubre la esclera ocular y se origina de las células epiteliales limáticas. Representa el 33.5% de todos los tumores malignos del ojo y los anexos; su incidencia mundial se estima en 0.02 a 3.5 por 100,000 habitantes.¹ La epidemiología del CCEC se ha transformado en las últimas décadas, aumentando su incidencia, debutando en formas clínicas más agresivas y con predilección a afectar a los jóvenes, especialmente mujeres. Este patrón está relacionado con la coexistencia de la pandemia del VIH-sida, la alta exposición al HPV y la radiación solar.¹ África presenta la mayor incidencia de este tipo de tumores: el registro de cáncer de Kampala en Uganda reportó un aumento de seis veces la incidencia del carcinoma de células escamosas conjuntivales, de un promedio de seis por millón por año entre 1970 y 1988 a 35 por millón por año en 1992.¹

Los factores predisponentes más importantes incluyen la exposición a la radiación solar crónica (radiación ultravioleta B) y la exposición al humo del cigarrillo.² La radiación solar ultravioleta provoca daño en los tejidos mediante la mutación del gen supresor tumoral tp53 y las metaloproteinasas de la matriz tisular (MMP-9 y MMP-11, cuya expresión media se incrementó en los tumores en 38 y 33 veces, respectivamente, en comparación con la conjuntiva normal); la expresión de MMP-2 y MMP-9 se correlaciona con la profundidad de la lesión, inflamación y densidad de microvasos.²

La transformación maligna de las lesiones displásicas causadas por la radiación ultravioleta conjuntival es más común en pacientes infectados con VIH-sida, ya que la inmunosupresión parece desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad. Esta asociación entre VIH y el CCEC ha sido demostrada por Madell en 1996; sin embargo, otros virus con poder oncogénico como el VPH pueden desencadenar mutaciones en el genoma celular que conlleven a displasia y cáncer. Por esto, en la actualidad, muchos oftalmólogos consideran el CCEC en adultos jóvenes un marcador para la infección por el VIH, ya que esta infección representa un riesgo 17 veces mayor para la aparición de CCEC en un periodo de dos años.³

La presentación clínica oscila desde lo asintomático hasta presentar enrojecimiento, fotofobia, irritación, sensación de cuerpo extraño, dolor intenso y pérdida visual. Comúnmente afecta la conjuntiva interpalpebral del lado nasal al margen de la conjuntiva y la córnea (limbo); presenta crecimiento lento, solitario o difuso, que puede ser nodular o gelatinoso, con afección predominantemente

unilateral.³ La lesión imita las degeneraciones conjuntivales benignas como el pterigión y la pinguécula. Puede extenderse al globo ocular, órbita, los ganglios linfáticos regionales, senos paranasales circundantes y cerebro, y la muerte puede ser el resultado de metástasis regionales o distantes, así como de la propagación intracraneal. Otras características ocasionales incluyen leucoplasia superpuesta, vasos de alimentación tortuosos dilatados e infiltración espumosa del epitelio corneal adyacente.⁴

La mayoría de los casos se diagnostican por estudio histopatológico, considerado el estándar de oro para obtener el diagnóstico definitivo. La citología también se ha utilizado, especialmente para el seguimiento de las personas tratadas con quimioterapia o inmunoterapia para monitorizar la recurrencia, ya que las células tumorales son poco adherentes entre sí.⁵ Otros métodos incluyen el uso de citometría de DNA, inmunohistoquímica para antígenos nucleares de proliferación celular (PCNA), ki67, mutaciones del tp53 y regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNOR); la tinción con azul de toluidina se emplea en la actualidad para delimitar márgenes tumorales en la extirpación quirúrgica.^{5,6}

El tratamiento primario es la escisión completa; puede resultar en recurrencias en aproximadamente 5% de los pacientes, mientras que la escisión incompleta da recurrencias hasta en el 56% de los casos.⁶

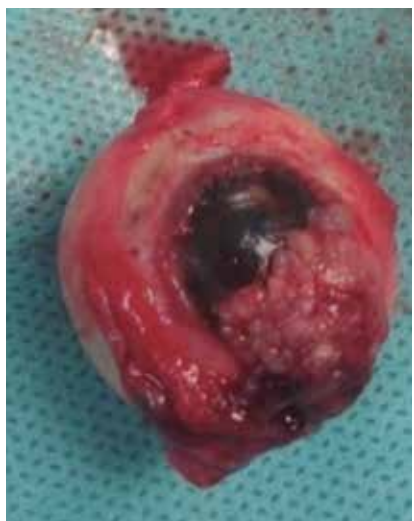
CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 56 años, originario del estado de Guerrero y residente actual del estado de Oaxaca, campesino, con diagnóstico de VIH en estadio clínico C3, en tratamiento desde hace cinco meses a base de Atripla (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg, tenofovir 300 mg), con carga viral de 696,413 copias y cuenta de CD4 de 34 células; diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución descontrolada. Acudió por una tumoración en el ojo del lado derecho, dolorosa, con sensación de cuerpo extraño, así como secreción purulenta y visión ipsilateral borrosa (Figura 1).

A la exploración ocular con biomicroscopia del ojo derecho, se encuentra tumoración multilobulada extensa con afección de todo el sector temporal superior e inferior y parcialmente el sector nasal, de bordes irregulares, con infiltración de la córnea y esclera, pigmentada en el sector superior. El ojo contralateral, con córnea transparente, cámara anterior formada y amplia, pupila central, reactiva, y no rubeosis. El fondo ocular bajo midriasis muestra ojo derecho vítreo transparente, papila de aspecto y color normal, retina aplicada, no se aprecian lesiones.

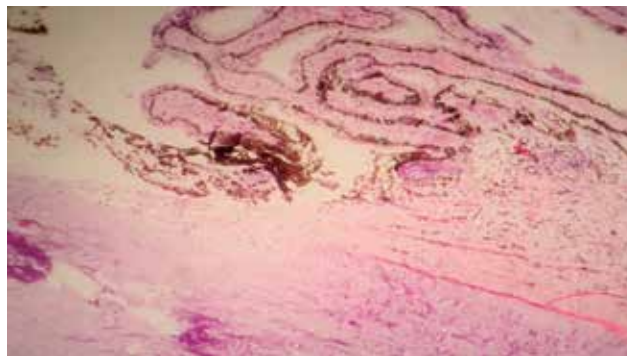
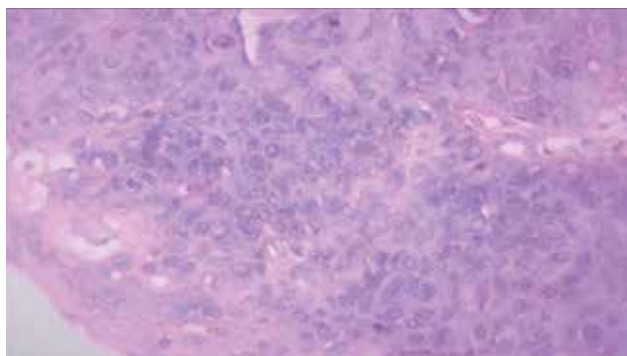
**Figura 1.**

Aspecto clínico de la lesión.

**Figura 2.**

Pieza quirúrgica.

Se tomó una biopsia, que reportó carcinoma epidermoide bien diferenciado, por lo que se realizó enucleación del ojo derecho, con hallazgo de un tumor de aproximadamente un centímetro de diámetro, papilomatoso, con infiltración de la conjuntiva, esclera y córnea (Figura 2). Posteriormente, acudió de nuevo a valoración, con cavidad anoftálmica sin secreciones, hiperemia de conjuntiva

**Figura 3.** Las células neoplásicas son poligonales, pleomórficas, con citoplasma eosinófilo amplio con queratinización individual.**Figura 4.** Los procesos ciliares presentan sustitución parcial de su morfología por infiltrado linfoplasmocitario y nidos de células neoplásicas malignas.

leve contralateral, cierre conjuntival bien afrontado y sin presentar complicaciones a los 30 días del postoperatorio.

El diagnóstico histopatológico definitivo confirmó la presencia de un carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado ulcerado de conjuntiva bulbar (Figuras 3 y 4), de un centímetro de diámetro del eje mayor, con invasión de la esclera, córnea y cuerpo ciliar; la túnica interna (retina) y el fragmento de nervio óptico, libres de lesión neoplásica. Quedó como pT3, pNx, M0 de la séptima edición, 2010, de la AJCC (American Joint Committee on Cancer).⁷

DISCUSIÓN

El carcinoma de células escamosas conjuntivales es una neoplasia de baja incidencia y alta tasa de letalidad. Sin embargo, por su rareza, se carece de estudios en

países de América, en donde se ha reportado a través de series de casos. Su importancia radica en que presenta un debut clínico similar a las lesiones oculares benignas, que confunde incluso a médicos de primer contacto, lo que retrasa su tratamiento oportuno.⁸ Estas lesiones presentan en nuestro país una incidencia creciente en los últimos años debido a la pandemia del VIH, condición que precipita su aparición, recurrencia, atipia celular, metástasis y mayor discapacidad que en pacientes sin infección por este virus. En pacientes con infección por VIH, la severidad del carcinoma se relaciona con su estado inmunológico (es mayor en los pacientes sin tratamiento o con peores cuentas de CD4). Los pacientes inmunosuprimidos deben ser cuidadosamente monitorizados para la identificación temprana de CECC.⁹

La identificación y el tratamiento de lesiones precursoras podrían ser beneficiosos porque la tasa de recurrencia tumoral y la enfermedad agresiva final es problemática en este grupo de pacientes, ya que como consecuencia del tratamiento radical, presentarán discapacidad visual y una mayor propensión a infecciones del sitio quirúrgico, que podrían diseminarse a las estructuras endocraneales y llevar a la muerte.^{9,10}

Este tipo de neoplasia, aunque raro, también se asocia a patologías como xeroderma pigmentoso, exposición crónica al humo del cigarrillo y el albinismo; enfermedades conjuntivales crónicas, la conjuntivitis alérgica y el tracoma también han sido implicados. La historia de uso prolongado de prótesis oculares da lugar a cambios displásicos debido a irritación conjuntival crónica que conduce, en última instancia, a cáncer escamoso invasivo de la conjuntiva.⁴

Algunas terapias han sido probadas como adyuvantes para reducir el riesgo de recurrencia, como crioterapia y radioterapia durante la escisión o quimioterapia tópica después de ella.¹¹ Los fármacos citotóxicos tópicos como el 5-fluorouracilo (5FU) y mitomicina C se pueden aplicar al lecho durante aproximadamente 2.5 minutos y luego lavarse; sin embargo, no existen estudios que demuestren la superioridad de estos tratamientos en la prevención de las recurrencias tumorales.

El seguimiento se debe hacer idealmente al primer, tercer y sexto mes después de la cirugía; después de un año, las revisiones se pueden realizar en los meses 18, 24 y 36. Para las lesiones grandes que necesitan cirugía más extensa, los regímenes de seguimiento varían, pero la mayoría de los pacientes recurrirán al deteriorarse su estado inmunológico (disminución de CD4).^{11,12}

No existen regímenes de quimioterapia en estas neoplasias ni estudios que demuestren la eficacia de reseccio-

nes radicales ampliadas contra resecciones conservadoras o el involucro de ganglios linfáticos en el tratamiento quirúrgico para evitar la recidiva tumoral o aumentar la supervivencia y calidad de vida, por lo que representa una oportunidad de investigación.

CONCLUSIÓN

Múltiples estudios han confirmado la relación entre el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; esto representa un problema de salud pública con bajo índice de sospecha, ya que este tipo de tumores debutan con características clínicas similares a las lesiones oculares benignas, y el reconocimiento de estos tumores conjuntivales se lleva a cabo en etapas avanzadas que requieren tratamiento radical a base de enucleación ocular. Este abordaje supone un impacto serio en la calidad de vida, con disminución de los años de edad productiva. La comprensión de los factores predisponentes, biomarcadores y estrategias de tratamiento es vital para su prevención, reconocimiento y tratamiento precoz.

REFERENCIAS

1. Gichuhi S, Irlam JH. Interventions for squamous cell carcinoma of the conjunctiva in VIH-infected individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28(2): CD005643.
2. Beretea CR, Desjardins L, Kouassi LJ, Coulibaly F, Kouakoua KS, Gbe K, et al. Relation entre le virus de l'immunodéficience acquis (VIH-sida) et carcinome épidermoïde conjonctival (CEC): étude épidémioclinique de 26 dossiers au service d'ophtalmologie du CHU de Treichville (Abidjan-Cote d'Ivoire). *J Fr Ophtalmol* 2016; 39(5): 467-73.
3. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival tumors: review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes —The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6(2): 109-20.
4. Jain RK, Mehta R, Badve S. Conjunctival squamous cell carcinoma due to ocular prostheses: a case report and review of literature. *Pathol Oncol Res* 2010; 16(4): 609-12.
5. Afrogheh AH, Jakobiec FA, Hammon R, Grossniklaus HE, Rocco J, Lindeman NI, et al. Evaluation for high-risk HPV in squamous cell carcinomas and precursor lesions arising in the conjunctiva and lacrimal sac. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(4): 519-28.
6. Guech-Ongey M, Engels EA, Goedert JJ, Biggar RJ, Mbulaiteye SM. Elevated risk for squamous cell carcinoma of the conjunctiva among adults with AIDS in the United States. *Int J Cancer* 2008; 122(11): 2590-3.
7. Font RL, Croxatto O, Rao N. Tumors of the eye and ocular adnexa. Washington: American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology. 2006. pp. 1-40.



8. Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen PL, Shields JA. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology* 2011; 118(11): 2133-7.
9. Celebi AR, Kiratli H, Soylemezoglu F. Evaluation of the "hedgehog" signaling pathways in squamous and basal cell carcinomas of the eyelids and conjunctiva. *Oncol Lett* 2016; 12(1): 467-2.
10. Lecuona K, Stannard C, Hart G, Rice J, Cook C, Wetter J, et al. The treatment of carcinoma *in situ* and squamous cell carcinoma of the conjunctiva with fractionated strontium-90 radiation in a population with a high prevalence of HIV. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(9): 1158-61.
11. Mahale A, Alkatan H, Alwadani S, Othman M, Suarez MJ, Price A, et al. Altered gene expression in conjunctival squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2016; 29(5): 452-60.
12. Jacinto FA, Margo CE. Clinically occult squamous cell carcinoma of conjunctiva after topical immunotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Can J Ophthalmol* 2017; 52(4): e152-3.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Aron García Espinoza
 Aldama sin número,
 San Bartolo Coyotepec, CP 71256, Oaxaca, México.
 Tel: 01 951 501 80 80, ext. 1018.
 Correo electrónico: jaim_e506@yahoo.com.mx