

Carcinoma de células escamosas de conjuntiva con invasión intraocular. Caso clínico

Dr. Ariel Prado-Serrano, Dra. Jessica Valeria González-Pérez

RESUMEN

El carcinoma de células escamosas de conjuntiva es una neoplasia poco común y su diseminación intraocular es aún más rara. Epidemiológicamente se le relaciona con exposición a rayos ultravioleta (290-320 nm) y con el virus del papiloma humano tipos 16 y 18 que pueden jugar un papel determinante en la génesis de esta lesión tumoral.

Clinicamente estos tumores se desarrollan en la región interpalpebral de la conjuntiva perilimbal como una lesión de masa bien localizada, de crecimiento lento, que puede simular o coexistir con otros procesos degenerativos conjuntivales como pingüeculas y pterigiones. Ocasionalmente pueden invadir el globo ocular o la órbita, determinando metástasis regionales, aunque a distancia son extraordinariamente raras.

Se reporta el caso de un sujeto masculino de 75 años con sistomatología de 6 semanas en quien se diagnosticó un carcinoma de células escamosas de conjuntiva con invasión intraocular, confirmado mediante estudio histopatológico.

Palabras clave: Neoplasia intraepitelial, neoplasia conjuntival, neoplasia invasiva, carcinoma de células escamosas.

SUMMARY

Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva is uncommon, and intraocular extension is very rare. Epidemiological studies have shown that ultraviolet radiation (290-320 nm) and the human papillomavirus types 16 and 18 may play a role in the development of this tumor.

Clinically, these tumors most commonly arise in the interpalpebral area of the perilimbal conjunctiva. They may present as localized, slowly growing lesions that mimic benign conjunctival degenerations and sometimes coexist with pinguecula and pterygia. Long term neglected invasive lesions may spread into the globe or orbit. Squamous cell carcinoma gives seldom regional metastases whereas distant metastases are extremely uncommon.

We report a case of 75 year-old man who after a six week history of symptoms when first seen clinically, had extensive intraocular invasion from a limbal squamous cell carcinoma confirmed by histopathological examination.

Key words: Intraepithelial neoplasia, conjunctival neoplasia, invasive neoplasia, squamous cell carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas de conjuntiva es un tumor raro, de crecimiento lento, con malignidad de bajo grado, que puede aparecer *de novo* o a partir de una neoplasia intraepitelial conjuntival o corneal previa. Se presenta con una frecuencia aumentada en pacientes con xeroderma pigmentario y SIDA (1). La incidencia varía entre 0.13 y 1.9 casos por 100,000 habitantes y es mucho mayor en países tropicales por radiaciones ultravioleta B de 290–320 nm (2) donde son, además, más frecuentes las formas macroinvasivas, así como las metástasis, determinado esto último por el retraso en el diagnóstico o tratamiento.

Clinicamente el carcinoma de células escamosas es indoloro, se presenta entre la sexta y la séptima década de la vida y aparece como una lesión exofítica, sésil o pedunculada, en el área de exposición interpalpebral, de aspecto variable, frecuentemente cerca del limbo, a través de lesiones preexistentes como carcinoma *in situ*, queratosis solar o displasia epitelial (3). A diferencia de las lesiones agrupadas bajo el nombre genérico de Neoplasia Intraepitelial Conjuntival o Displasias Conjuntivales, el carcinoma escamoso muestra, por definición, ruptura de la membrana basal e infiltración del corion, lo que determina un cambio en la actitud terapéutica (4). Siendo la displasia epitelial la forma más rara, puede clasificarse como focal, circunscrita o

Servicio de Oftalmología Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Ariel Prado Serrano, Hospital General de México, Servicio de Oftalmología, Dr. Balmis 144 Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc México D.F. Tels. 10350569 o 59996133 exts 1005 y 1006. Mail. ariprase@hotmail.com y ariuiamx@yahoo.com.mx

difusa y mal delimitada, y puede aparecer en el epitelio que cubre las zonas de elastosis solar.

La displasia se clasifica según el grado de afectación epitelial como leve, o neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) de grado I, confinada al tercio inferior del espesor del epitelio conjuntival; la displasia moderada NIC II se extiende al tercio medio, y la displasia intensa (NIC III) al tercio superior (5).

El diagnóstico se realiza por medio de biopsia con escisión amplia (6) y, en caso de sospecha de invasión ocular, se puede evaluar por medio de una ecografía. En caso de sospecha de invasión orbitaria podemos apoyarnos con estudios de imagenología, preferentemente una resonancia magnética contrastada (7).

El diagnóstico diferencial se realiza con quemaduras químicas, dermoide, melanoma limbal y pterigión (7).

La invasión intraocular sigue un patrón típico, progresando las células tumorales a través de los canales esclerales del limbo y de las arterias ciliares hasta la malla trabecular y, de ahí, a la raíz del iris, cuerpo ciliar y espacio subretiniano. Puede existir invasión del humor acuoso por células tumorales, lo que puede ser diagnosticado mediante punción de cámara anterior y estudio citológico con tensión de Papanicolaou. La retina, el vítreo y el cristalino no suelen afectarse. La invasión orbitaria es por extensión y las metástasis a distancia se producen con mayor frecuencia a nivel de ganglios preauriculares, cervicales anteriores y glándula parótida. Se han descrito casos de metástasis óseas y pulmonares (7).

Existen dos variantes del carcinoma epidermoide: el carcinoma escamoso fusiforme y el mucoepidermoide. El carcinoma escamoso fusiforme es raro y mucho más agresivo, presentándose como lesiones planas con gran agresividad y tendencia a la penetración intraocular, simulando en ocasiones úlceras periféricas corneales o pterigión. Histológicamente, las células son fusiformes, pleomórficas, con un núcleo hiperromático, a veces difíciles de diferenciar de fibroblastos, pudiendo ser erróneamente diagnosticadas como histiocitomas fibrosos o fibrosarcomas. Los estudios inmunohistoquímicos positivos para citoqueratinas confirman la naturaleza epitelial de este tumor. El carcinoma escamoso mucoepitelial es raro y suele aparecer en paciente de la tercera edad. Son más agresivos que los carcinomas escamosos, y tienden a invadir el globo ocular y la órbita. Suelen aparecer en fondo de saco conjuntival, presentando un componente globular amarillento debido a las células mucosecretoras. Sus características histológicas son las de una neoplasia epitelial, que contiene una proporción variable de células secretoras de moco y, en ocasiones, áreas de diferenciación hacia adenocarcinoma (3).

Las lesiones conjuntivales pueden ser tratadas mediante resección histológica controlada de la lesión con o sin esclerectomía, utilizando además crioterapia como manejo adjunto (8). En algunos casos puede ser necesaria la esclerectomía o la queratectomía lamelar superficial (7). La tasa de recurrencia posterior a la excisión es de 30%, a veces es menor de 5% si se obtiene un margen histológico libre. En algunos casos es necesario realizar excisión local combinada con braquite-

rapia (8). La enucleación es para casos de invasión intraocular (1). Mientras que en el caso de invasión orbitaria es necesario realizar exenteración, en lesiones extensas se debe considerar la radioterapia radical (8). La quimioterapia tópica con mitomicina-C o 5-fluorouracilo puede estar indicada para las recaídas o el tratamiento primario de casos precoces seleccionados (1). En caso de que el paciente no tolere una cirugía extensa se dará tratamiento paliativo (7).

El seguimiento posterior al tratamiento debe ser cercano para observar cualquier signo de recurrencia, en cuyo caso debe tratarse agresivamente. En forma ocasional puede presentarse un granuloma piógeno posterior a la excisión en áreas donde la esclera no tiene recubrimiento, que responde rápidamente al tratamiento con esteroide tópico y debe diferenciarse de un tumor recurrente.

La complicación principal es la recurrencia, típicamente en el primer año posterior a la excisión, pero se puede presentar tiempo después. La invasión intraocular se ha reportado de 2 a 8% de los casos y la invasión a órbita de 12 a 16%. El pronóstico es razonablemente bueno en caso de excisión completa de la lesión aunque se han reportado tasas de mortalidad de hasta 4 a 8% (7).

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 75 años de edad residente del estado de Michoacán, ocupación campesino durante 52 años, quien acudió al servicio de Oftalmología del Hospital General de México por presentar ojo rojo y sensación de cuerpo extraño ocular izquierdo de 6 semanas de evolución, multitratado con colirios tópicos con mejoría parcial de su sintomatología. El ojo derecho era asintomático y los antecedentes personales patológicos fueron irrelevantes para su padecimiento actual.

A la exploración ocular se determinó AV de 20/20 en OD y 20/25 en OI con presión intraocular con tonómetro de Goldman de 21 mmHg. El segmento anterior derecho fue normal. En el OI se observó una lesión corneal de masa localizada en el limbo -meridiano de las 3- (Figura 1) con aspecto infiltrativo. También se observaron depósitos retroqueráticos finos en endotelio corneal con cámara anterior amplia, flare, células + y una lesión de masa intracamerular limitada, de color grisáceo, localizada en la región temporal, formando una capa delgada en la superficie anterior del iris, siendo además evidentes algunos vasos de neoformación.

Se realizó ecografía modo A/B por inmersión (Figura 2) en la que se determinó una imagen localizada en la periferia corneal, sólida, mal limitada y de menor ecogenicidad que el tejido corneal circundante. Además, se practicó biomicroscopía ultrasónica del ojo afectado documentándose la extensión y el grado de invasión a las estructuras del segmento anterior, pero dichas imágenes fueron extraviadas por el paciente. Finalmente se realizó una biopsia en la que se reportó carcinoma escamoso moderadamente diferenciado.

En estudios de laboratorio se obtuvo en la biometría hemática un hematocrito de 35.9% con el resto de parámetros

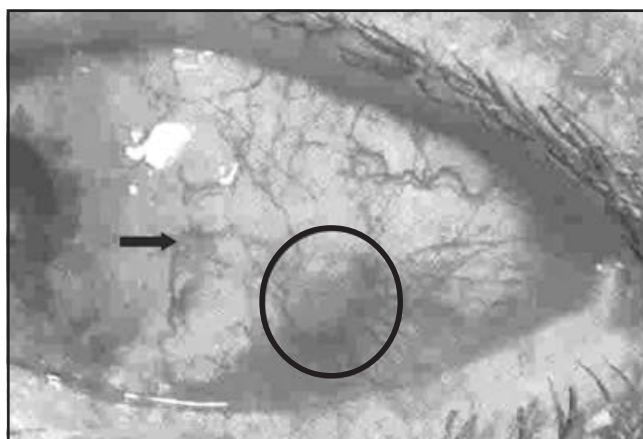


Fig. 1. Imagen biomicroscópica en la que se observa hiperemia conjuntival y la lesión de masa y corneal localizada en el limbo meridiano de las 3.

normales, así como la química sanguínea, el examen general de orina y las pruebas de funcionamiento hepático. En la placa simple de tórax se encontró un síndrome de condensación apical izquierdo con cambios fibróticos paraaórticos y ectasia aórtica. La tomografía axial computada de rastreo se encontró sin datos patológicos.

Una semana después de la primera revisión oftalmológica, el paciente regresó con disminución de AV en OI a 20/100 encontrando, en la exploración física del segmento anterior, la lesión de apariencia similar a la obtenida en la consulta inicial. Se solicitó valoración por el servicio de Oncología por la posibilidad de tratarse de una metástasis,

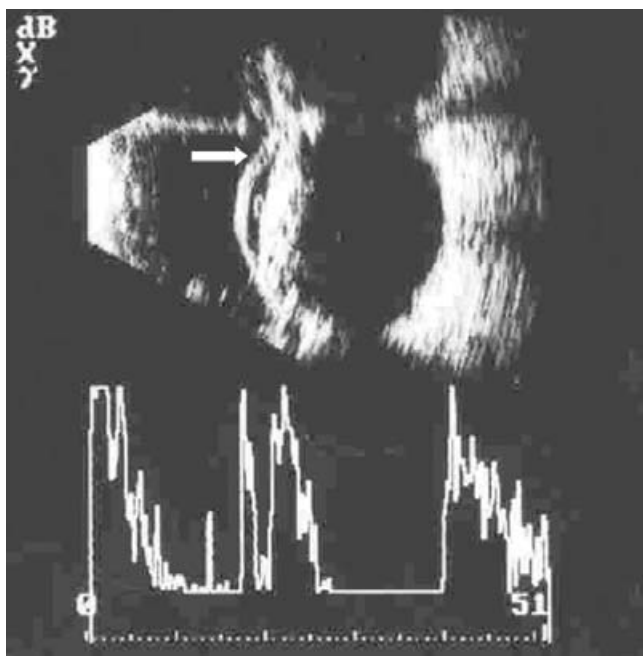


Fig. 2. Ecografía modo A/B por inmersión que muestra una imagen localizada en la periferia corneal, sólida, mal limitada y de menor ecogenicidad que el tejido corneal.

encontrándose sus estudios clínicos y de imagen de características normales.

El paciente acudió al estudio de su lesión ocular y sistémica de manera muy inconsistente, un mes después por iniciativa propia y de un oftalmólogo externo a esta institución. Se realizó la enucleación del ojo izquierdo. Posteriormente acudió nuevamente a valoración en este hospital para su seguimiento siendo posible recuperar en forma parcial el estudio patológico previamente fijado en parafina, formaldehído y sometido a diferentes tinciones.

Actualmente, a un año de distancia de la intervención, el paciente se encuentra en buenas condiciones sistémicas y la cavidad anoftálmica se observa sin datos patológicos.

Hallazgos patológicos.

Examen macroscópico

Demostró una lesión de masa blanquecina que se extendía desde el iris hasta el cuerpo ciliar y la periferia corioidea, 8 mm posteriores al limbo temporal.

Examen microscópico

Se determinó una lesión tumoral con origen en el epitelio del limbo. El tumor estaba compuesto por células escamosas moderadamente bien diferenciadas, con núcleos hipercrómicos, sin queratinización. El tumor se extendía en forma lateral invadiendo la conjuntiva, limbo, estroma corneal y la cámara anterior (figura 3), existiendo neovascularización alrededor de la lesión. En cortes seriados se encontraron cordones de células tumorales en limbo, córnea y esclera sin soluciones de continuidad entre estos o desde la región intraocular a la extraocular. La tinción con mucicarmina fue negativa. En el interior del globo ocular, el tumor se extendía en la cámara anterior, ángulo camerular y la región anterior del iris produciendo neovascularización, invadiendo el cuerpo ciliar y la periferia corioidea, existiendo una reacción inflamatoria moderada con abundantes linfocitos y escasas células plasmáticas.

Muchas de las células tumorales tuvieron una cantidad considerable de material PAS positivo mediante diastasa, identificado como glucógeno (figura 4).

Además se realizaron tinciones con fenilhidrazina (que bloquea la tinción si la muestra de tejido contiene en su constitución polisacáridos o glicoproteína), con objeto de distinguir polisacáridos neutros y glicoproteínas de poblaciones epiteliales de sulfomucinas PAS-positivas, siendo evidente la falta de tinción de la muestra, por lo que se descartó su contenido de mucina (Figura 5). Con otras tinciones se descartó la presencia de glucógeno, con azul alsaciano, mucicarmina y ácido mucopolisacárido fueron negativas.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células escamosas de conjuntiva es un tumor poco frecuente (9, 10) cuya incidencia varía entre 0.13 y 1.9 casos por 100.000 habitantes (9-11), aunque en la población mexicana no existen reportes previos en la literatura

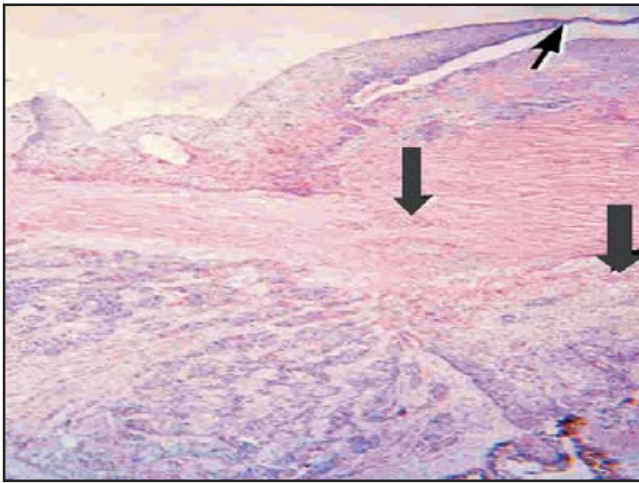


Fig. 3. Carcinoma de células escamosas de conjuntiva que surge desde el epitelio del limbo (flecha) y se extiende lateralmente envolviendo la conjuntiva e invadiendo el estroma corneal (flecha chica) y la cámara anterior (flecha triangular) (H & E).

oftalmológica de la incidencia o prevalencia de esta patología, que seguramente será muy baja y que, a diferencia del carcinoma *in situ*, las células neoplásicas rompen la membrana basal e infiltran el corion subyacente (10, 11). La invasión intraocular específica de este caso, u orbitaria, es muy rara (9, 10, 12) y constituye tan sólo 2 a 12% de todos los

casos (10,12), lo que confiere a estas neoplasias un carácter potencialmente letal. La frecuencia de metástasis a distancia, que ocurre hasta en 10% de los casos (10), no se encontró en el estudio sistémico de este caso. Suele afectar más frecuentemente a varones entre la quinta y la sexta décadas que sí coincide con el grupo etario del caso reportado, aunque se han descrito casos en jóvenes y niños.

En la génesis de estas lesiones se han implicado muchos factores de riesgo, siendo la exposición a las radiaciones ultravioletas determinante de una mutación puntual p53 de un gen supresor (12), que quizá jugó un papel etiológico en este caso dado el antecedente ocupacional de exposición solar crónica durante décadas. La incidencia es mucho mayor en países tropicales en donde son, además, más frecuentes las formas macro invasivas, así como las metástasis, en gran parte influido esto último por el retraso en el diagnóstico y tratamiento (12). Otros factores de riesgo menos conocidos y aparentemente sin relación con el caso reportado, son la infección por papiloma virus (serotipos 16 y 18), el papiloma bovino, traumatismos y otras afecciones oculares (penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, lesiones por cáusticos, etc.), el tratamiento con trifluridina y el déficit de vitamina A.

A diferencia de las lesiones agrupadas bajo el nombre genérico de "neoplasia intraepitelial conjuntival" o "displasias

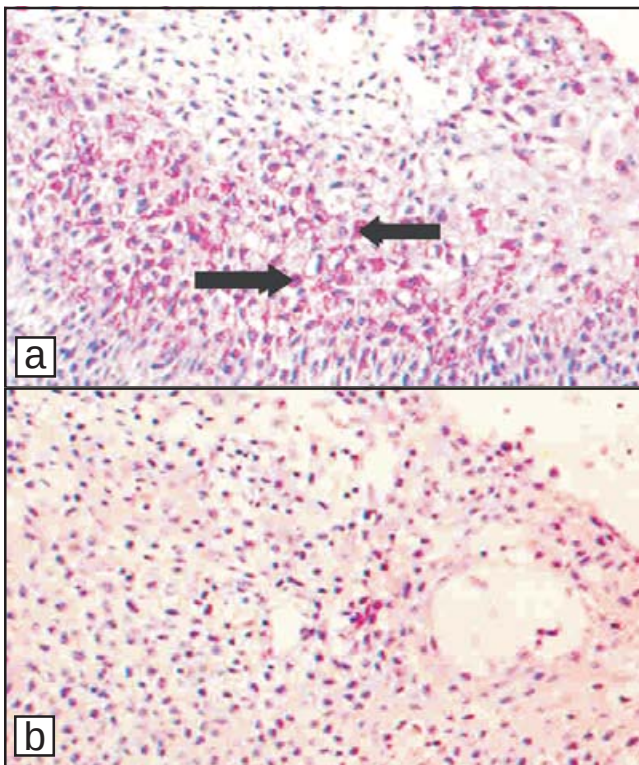


Fig. 4a. Células tumorales con material ácido-Schiff (PAS) positivo que fue aclarado con diastasa, **4b.** (PAS-diastasa) identificado como glucógeno.

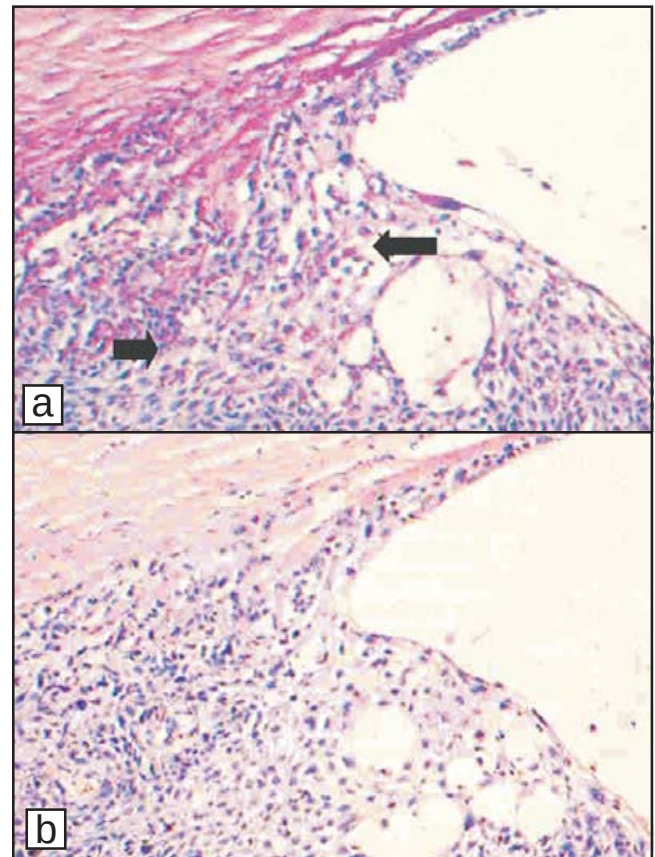


Figura 5a. Células tumorales del ángulo camerular en que se demostró material ácido-Schiff (PAS) positivo, **5b.** Bloqueo de la tinción mediante fenilhidracina (PAS – fenilhidracina).

conjuntivales", el carcinoma escamoso muestra, por definición, ruptura de la membrana basal e infiltración del corion subyacente, lo que determina un cambio en la actitud terapéutica (exéresis simple frente a cirugía radical). Se han descrito asociaciones con otras lesiones como el Xeroderma pigmentario, linfomas no Hodgkin, leucemia linfática crónica, SIDA, carcinoma de colon, pulmón y riñón, así como con epiteloma espinoso y basocelular en piel que, de acuerdo con el estudio sistémico por el servicio de medicina interna, no fueron encontrados en este sujeto. La localización más habitual es el limbo esclerocorneal, como lo demuestra este caso. Menos frecuentes son la localización corneal o conjuntival aisladas (10). La invasión intraocular sigue un patrón típico (5), progresando las células tumorales a través de los canales esclerales del limbo y de las arterias ciliares hasta la malla trabecular y, de aquí, a la raíz del iris, cuerpo ciliar y espacio subretiniano. Puede existir invasión del humor acuoso por células tumorales, lo que puede ser diagnosticado mediante punción de cámara anterior y estudio citológico con tinción de Papanicolau (13). La retina, el vítreo y el cristalino no suelen afectarse. La invasión orbitaria es por extensión y las metástasis a distancia se producen con mayor frecuencia a nivel de ganglios pre auricular, cervical anteriores y glándula parótida. Se han descrito casos de metástasis pulmonares y óseas (12) que no fueron encontradas en el estudio oncológico o la tomografía axial computarizada.

De los distintos tipos celulares, el mucoepidermoide es el que se asocia con invasión con mayor frecuencia (10, 12, 14), que no coincidió con la variedad patológica reportada.

Clínicamente es excepcional encontrar carcinoma escamoso invasor de conjuntiva con infiltración significativa, probablemente debido a la práctica común de extirpar lesiones sospechosas o precancerosas o *in situ* en una fase previa a ese estadio. La determinación de existencia o ausencia de invasión que establece el tipo de indicación quirúrgica, no siempre es posible en el curso de una biopsia transoperatoria, no siendo excepcional que en dicha muestra no se observen focos de invasión y que éstos aparezcan al seriar la muestra una vez fijado en formol (11). Elementos semiológicos como el tamaño de la lesión, la sospecha clínica de invasión y la situación funcional del ojo afectado son, entre otros aspectos, los que pueden influir en la elección del tratamiento más adecuado. La actitud terapéutica ante un carcinoma escamoso invasor de conjuntiva macro invasivo es la enucleación o exenteración (9, 11, 13) pudiendo, en ocasiones, intentar exéresis parcial del tumor.

En el presente reporte, un carcinoma escamoso invasor de conjuntiva se desarrolló inusualmente rápido (produciendo síntomas escasos que fueron tratados con terapia tópica y remisión parcial de la sintomatología), e invadió el globo ocular, que es aún más raro; hecho que en la literatura previa (9-13) se describe de forma frecuente posterior a excisión quirúrgica local. Stokes (14) reportó el caso de un sujeto cuya extensión intraocular se presentó ocho meses después de una biopsia excisional incompleta, -que hasta el momento no se ha observado en el seguimiento del paciente

reportado-, aunque es un periodo corto de tiempo, siendo muy importante su valoración sistémica y oftalmológica periódica por varios años. Irvine (15) narró un caso de extensión intraocular en 20 casos de carcinoma de células escamosas, aunque no se especifica en dicho trabajo el tiempo quirúrgico de la enucleación en relación al desarrollo de la invasión tumoral. Iliff y cols. (16) revisaron 22 casos de carcinoma escamoso de células conjuntivales en el que describe un caso en el que la lesión invadió el globo ocular 15 meses después de la biopsia diagnóstica. Por su parte, Nicholson y Herschler (17) describieron un caso de invasión intraocular después de una biopsia incompleta, y Li y cols. (18) reportaron dos casos de invasión intraocular 5 meses después de una biopsia excisional y radioterapia, y otro ocho meses después. También ha sido reportado que la invasión tumoral se encontró aun sin la realización de una biopsia sin tratamiento quirúrgico y sólo observación. En otros casos la invasión fue lenta.

Este caso es excepcional por tres diferentes razones. En primer lugar, la evolución rápida cuya sintomatología fue de seis semanas, conociéndose que por lo general son varios meses antes de la invasión intraocular. En segundo lugar, había evidencia clínica de la invasión tumoral en la cámara anterior antes de realizar la biopsia, mientras que la mayoría de los reportes en la literatura afirman que dicha extensión se desarrolla varios meses después de la biopsia excisional u observación. Finalmente, en tercero, este tumor no pertenecía a la variedad mucoepidermoide del carcinoma de células escamosas que es más agresivo, sino al tipo convencional de carcinoma de células escamosas con excepción de que contenía gran cantidad de glucógeno.

El presente caso enfatiza la importancia de una adecuada semiología clínica como base del diagnóstico diferencial de lesiones de la superficie ocular y pretende aportar información útil en este tipo de patología en población mexicana para futura referencia documental.

REFERENCIAS

1. Kansky J. Oftalmología Clínica. España 2006. Ed. El Servier. 5ª Edición. Pág 92.
2. Ausin E, Gómez Maestra MJ, et al. Tumores de la conjuntiva. *Annals de Oftalmología* 2008;16(1):10-20
3. Saornil MA, Becerra E, et al. Tumores de la conjuntiva. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84:7-22
4. López García JS, Elosúa De Juan I, et al. Carcinoma de Células Escamosas Conjuntival con invasión a órbita. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. No 9 Sep 2000.
5. American Academy of Ophthalmology. BCSC 4. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. 2004-2005; 43-59.
6. Iturriaga, S. Tumores de conjuntiva. *Revista Médica de Costa Rica y Centro América* 2007; 27:133-137.
7. De Backer, C. Squamous Cell Carcinoma, Conjunctival: Follow-up. *emedicine.medscape.com/article/1192041-overview*.
8. Katz S, Rootman J, Goldberg RA. Secondary and Metastatic tumors of the Orbit. *Duane CD-ROM* 2006. Chapter 46. Vol 2.

9. Tunc M, Char D, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:98-103.
10. Erie J, Campbell R, Liesegang T. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986; 93:176-183.
11. Glasson W, Hirst L, Axelsen R, Moon M. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1.342-1.345.
12. Tabbara K, Kersten R, Daouk N, Blodi F. Metastatic squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1988; 95:318-321.
13. Char D, Crawford J, Howwes E, Weinstein A. Resection of intraocular squamous cell carcinoma. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:123-125.
14. Stokes J. Intraocular extensión of epibulbar squamous cell carcinoma of the limbus. *Ophthalmology* 1963; 59:143-46.
15. Irvine A. Dyskeratotic epibulbar tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1963; 61:243-273.
16. Iliff W, Marback R, Green W. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1975; 93:119-122.
17. Nicholson D, Herschler J. Intraocular extension of squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:843-846.
18. Li W, Pettit T, Zakka K. Intraocular invasion by papillary squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:97-701.