

Comentario sobre el artículo de los Doctores Belgeri y Lijo Pavia

Publicado en Archivos de Oftalmología de Buenos Aires 1925; 1:51-55

Neoplasia escamosa de la superficie ocular

Autores:

Prof. Dr. Daniel H. Scorsetti

Dra. María Micaela Scorsetti

Dra. María Lourdes Scorsetti



Hace casi 100 años aparecía el primer número de la revista Archivos de Oftalmología de Buenos Aires. Uno de los trabajos allí publicado había sido presentado en la sesión del mes de julio del año 1925 en la Sociedad de Oftalmología y se titulaba: "Epitelioma de la Córnea", por los Dres. Belgeri y Lijo Pavia (este último uno de los primeros secretarios de redacción de la mencionada revista).

Los autores relataron y documentaron un caso de especial interés para la época, referido tanto a la caracterización histológica del tumor como a su inmediata recidiva. Describieron una lesión tumoral conjuntivo limbar, el procedimiento quirúrgico de la escisión realizada junto con detalles histológicos de la pieza reseca en la que se observó hiperplasia, atipias e infiltraciones de las células epiteliales que invadían sectorialmente la superficie de la córnea reemplazando al epitelio normal, generando queratosis y caracterizando de esta forma al denominado en esos años: epitelioma pavimentoso estratificado con degeneración kerato-hialina.

Han transcurrido muchos años desde aquella descripción, que involucra una patología no tan infrecuente de observar en la superficie ocular. En esos tiempos donde no resultaba fácil documentar y compartir imágenes mediante fotografías de la lesión (como hoy podría realizarse utilizando un simple smartphone), se empleaban dibujos de lo observado clínicamente, y la gran ayuda era la histología de los estudios anatómo-patológicos (Figura 1).

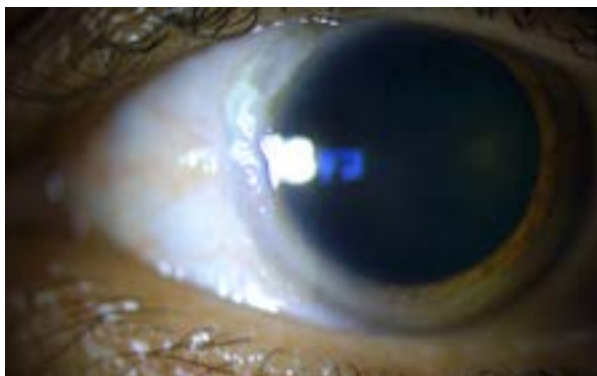


Figura 1: Neoplasia conjuntival intraepitelial

Hoy sabemos que la Neoplasia Escamosa de la Superficie Ocular (OSSN) es la lesión maligna no pigmentaria más frecuente que surge del epitelio conjuntival y corneal. El OSSN incluye un amplio espectro histológico que va desde la displasia leve al carcinoma escamoso celular invasivo, y dentro de la clasificación incluimos:

- **Neoplasia conjuntival intraepitelial:** habitualmente conocido como "**CIN**" (Conjuntival Intraepithelial Neoplasia) donde las células neoplásicas están confinadas en la capa epitelial con la membrana basal intacta (Figura 1). Antiguamente se la refería como Enfermedad de Bowen, displasia escamosa conjuntival, epitelioma intraepitelial, disqueratosis, carcinoma in situ.¹

- **Neoplasia invasiva escamosa de la superficie ocular, "SSC"** (Surface Squamous Neoplasia or Invasive Ocular Surface Squamous Neoplasia): aquí las células neoplásicas epiteliales penetran la membrana basal. Muchas veces un CIN suele ser precursor del SSC. En la neoplasia limbar y gracias a la resistencia de la membrana de Bowman la invasión suele estar limitada al sector conjuntival de la lesión¹. Se ha publicado una incidencia de SCC de 0.03-1.9/100.000/año en la población caucásica en USA y Australia en tanto que en África va del 3-3.4/100.000/año²⁻³. (Figura 2).

Son varios los factores de riesgo que pueden estar involucrados en la aparición del OSSN, el más importante sin duda alguna es la exposición crónica al sol (radiación ultravioleta B). Al igual que con las neoplasias cutáneas, los rayos UV pueden dañar el ADN y conducir al desarrollo de mutaciones que promueven el cáncer. Otro posible factor de riesgo es el virus del papiloma humano (VPH) que se ha encontrado con mayor frecuencia en muestras de OSSN en comparación con conjuntiva sana. En un estudio australiano se observó que los individuos de piel y ojos claros que están expuestos más del 50% del tiempo al aire libre durante los primeros 6 años de vida, tienen mayor riesgo de desarrollar esta patología⁴.

Otros factores que pueden contribuir incluyen el sexo masculino (más frecuente en hombres según un trabajo realizado en los Estados Unidos), la edad avanzada, la exposición al humo del tabaco y derivados del petróleo, deficiencia de vitamina A y retinol². No es un dato menor el estado inmunológico del paciente, especialmente en los casos de infección por HIV donde el riesgo es ocho veces superior para presentar OSSN, en estos casos se observa en edades más precoces, en forma bilateral con peor evolución, mal pronóstico, mayor tamaño, extensión al fórnix y mayor recurrencia.

Clínicamente se presenta como una lesión limbar vascularizada unilateral en la zona interpalpebral (más expuesta al sol), es infrecuente la bilateralidad o la aparición de masas multifocales aunque puede ocurrir. Tiene color amarillento rosado con tortuosidad de vasos dilatados y se puede clasificar por su forma en: nodular, nodular-ulcerativo, gelatinoso, leucopláquico y papilar.

El paciente habitualmente refiere ojo rojo, irritación y la aparición de una lesión en la superficie ocular. En los casos de OSSN las lesiones son más elevadas que en el CIN, de mayor tamaño y de consistencia más firme, pero raramente se asocian a metástasis de algún tipo. Puede asociarse con otras lesiones superficiales como pterigion y pingüecula, y a menudo, estas lesiones pueden coexistir.

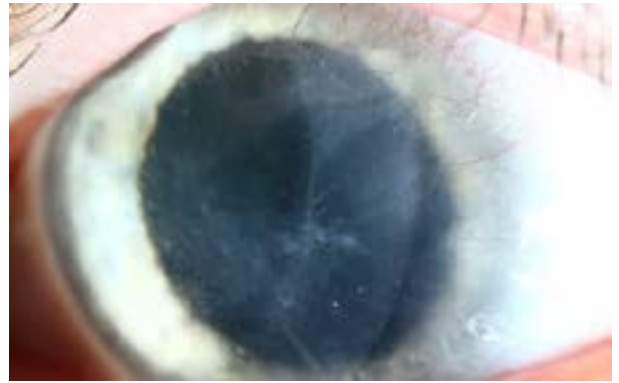


Figura 2: Neovascularización, haze corneal y vasos fantasmas. Gentileza Dra. Carol Karp.

En cuanto al diagnóstico la evaluación clínica es muy importante, en la biomicroscopía pueden observarse cambios que presuponen una transformación maligna como la configuración de la lesión difusa o multifocal, pigmentación amarronada, diámetro medio basal mayor a 10 mm y de espesor mayor a 1 mm. Sin embargo el gold estándar del diagnóstico continúa siendo la biopsia mediante toma de una pequeña porción del tumor o bien extirpando completamente la lesión visible¹⁻⁷. En la histología la CIN presenta diferente grado de displasia celular que va de leve a severa pero respetando la membrana basal. Las células tienen alterada la polaridad y existe falta de organización encontrando imágenes de mitosis y melanocitos dendríticos. Cuando la membrana basal está afectada se lo clasifica como invasivo y allí las células son más pleomórficas con acantosis y disqueratosis¹.

Hoy en día, y a diferencia del trabajo publicado en el año 1925, disponemos de estudios complementarios que constituyen una gran ayuda en el diagnóstico:

- Las tinciones vitales (rosa de bengala, verde lisamina, azul de metileno) son eficientes para detectar epitelio sospechoso anómalo rodeado de epitelio normal⁷.
- La citología de impresión tiene su validez pero cuenta con la limitante que son dependientes de la cantidad de células obtenidas y de la experiencia del profesional que la realiza además que no diferencia entre enfermedad invasiva y no invasiva⁷.
- El OCT de segmento anterior de alta resolución (UHR-OCT) permite obtener cortes de hasta 2 micras que facilitan el diagnóstico como lo propone la Dra. Carol Karp del Bascom Palmer Eye Institute⁸ (Figura 3). Varios trabajos confirman una excelente correlación histopatológica entre

las imágenes del HUR-OCT y OSNN. Con el advenimiento del OCT CA, se han descrito características diagnósticas distintivas de OSSN que facilitan el diagnóstico de OSSN mediante métodos no invasivos. El OSSN tiene una apariencia clásica en el OCT, representada en tres rasgos característicos: (1) hiperreflectivo, (2) epitelio engrosado (3) un punto de transición abrupto entre el epitelio normal y anormal.

Además, el OCT CA es capaz de detectar enfermedades subclínicas que a menudo no se aprecian en el examen con lámpara de hendidura. Sirve como una herramienta poderosa para el diagnóstico no invasivo de OSSN y se emplea para determinar la necesidad de iniciar el tratamiento y monitorear el curso de la enfermedad.

Estas imágenes pueden ayudar a confirmar o descartar una OSSN pigmentada frente a un melanoma. Un inconveniente de estas imágenes es que las lesiones subepiteliales más gruesas pueden exhibir sombras significativas, que a menudo oscurecen los límites posteriores o los detalles internos sutiles de estas lesiones subepiteliales.

Con la introducción de OCT CA de alta resolución para la superficie ocular, la córnea y el segmento anterior, podemos aspirar a obtener "biopsias ópticas" de diversas lesiones de la superficie ocular y del segmento anterior, en los tiempos modernos donde nos inclinamos en la búsqueda de modalidades diagnósticas más rápidas y no invasivas (Figura 3).

Estos estudios cobran importancia también a la hora del seguimiento del paciente para confirmar la erradicación completa de la lesión, y detectar recurrencias en forma temprana. Si bien no todos disponemos de tecnologías de estas características se ha descrito una buena correlación con imágenes obtenidas con otros OCT como el RTVue (Optovue, Fremont, CA) con resolución transversal de 15 micras y resolución axial de 5 micras que también contribuyen a un acertado diagnóstico (Figura 4).

El tratamiento tradicional de OSSN ha sido la cirugía con escisión con amplios márgenes y crioterapia. La cirugía solamente no parece ser suficiente para evitar recurrencias que van del 33% con márgenes negativos hasta el 56% con márgenes positivos.¹⁵ Por estos motivos hoy en día la tendencia está dirigida a los tratamientos conservadores.¹⁶ El uso de quimioterápicos tópicos para el manejo de OSSN han evolucionado a lo largo de las últimas décadas. Sin embargo, no debemos olvidar que estamos frente a un tumor que puede ser localmente invasivo, y por ello es importante completar una buena exploración oftalmológica evertiendo los párpados superiores y palpando nódulos linfá-



Figura 3: Imagen de OCT CA de alta resolución en la que se pueden observar las características de OSSN (engrosamiento epitelial, hiperreflectividad y transición abrupta en ambos lados de la lesión del epitelio normal al anormal). Gentileza Dra. Carol Karp.

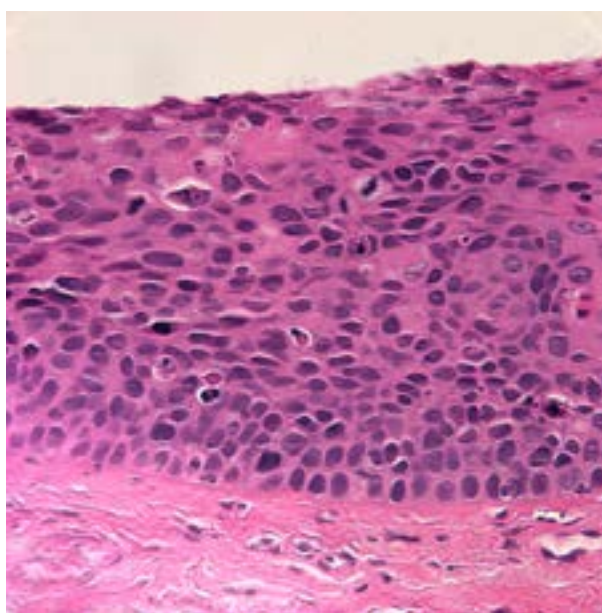


Figura 4: Hematoxilina y eosina. Secuenciación de maduración epitelial defectuosa que se extiende hasta el espesor total. Obsérvese la presencia de múltiples figuras mitóticas.

ticos regionales debido a que cualquier evidencia de invasión intraocular u orbitaria modificará el manejo terapéutico del mismo. El paciente deberá entender que está siendo tratado por un tumor, y que necesitará un tratamiento oportuno (a veces quirúrgico combinado con tratamiento médico) y un seguimiento a largo plazo. Las modalidades del tratamiento también se asocian a la edad del paciente, comorbilidades, tamaño y localización del tumor y capacidad de cumplir el tratamiento propuesto.

El manejo con tratamiento tópico en forma única o asociada al procedimiento quirúrgico (pre, intra o postoperatoriamente) constituye una excelente

opción. Una de las drogas empleadas es el Interferón alfa a dosis de 1 millón de IU/ml 4 veces al día durante dos meses con buena tolerancia¹⁹. Nanji AA et al.¹⁷ compararon 49 casos tratados con Interferón Alfa frente a 49 tratados exclusivamente con cirugía y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recurrencia entre ambos grupos.

Es bien conocido que el tratamiento tópico adyuvante en el postoperatorio tiene como objetivo eliminar cualquier célula tumoral residual y así reducir la tasa de recurrencia. Se ha observado que en aquellos casos de resección con márgenes positivos el uso tópico del Interferón durante 2 meses disminuyó el riesgo de recidiva a cifras iguales a márgenes negativos¹⁸⁻¹⁹. El tratamiento médico tiene las ventajas frente al tratamiento quirúrgico que puede tratar la totalidad de la superficie ocular, ya sea enfermedad subclínica o microscópica, está exento de los riesgos de infección, cicatrización y deficiencias limbares en casos de lesiones de mayores tamaños, pero necesita de la cooperación del paciente para aplicarse debidamente las gotas y cumplir las pautas y visitas de control. Otras opciones de tratamiento médico son:

- Mitomicina C²⁰: en concentraciones de 0.02%-0.04% 4 veces por día durante una semana y luego 2-3 semanas de descanso. En general se requieren 3 ciclos para su resolución. Tiene una eficacia del 75-100% y una tasa de recurrencia del 0 al 35%²⁰.
- 5 Fluoracilo²⁰: en concentración del 1% 4 veces por día durante 7 días, y descanso de 3 semanas, realizando de esta forma 3-4 ciclos. Eficacia del 85% y recidiva 12.5 al 43%²⁰.
- Interferón alfa 2b: 1 millón de IU/ml 4 veces por día en forma continuada hasta resolución (normalmente 4 meses). Eficacia 76 al 100% de los casos, recurrencia 20%²⁰.

En general el OSSN tiene un pronóstico benigno, con poca tendencia a hacer metástasis y una baja tasa de mortalidad; aunque a veces se relaciona con metástasis regionales, distantes o con invasión intracraneal.

Sin embargo, se ha informado en la literatura un riesgo de recurrencia de hasta el 39% después del tratamiento, y esto aumenta al 43% en los casos tratados exclusivamente con cirugía o únicamente con agentes tópicos.

Se producen recurrencias con mayor frecuencia dentro de los primeros 6 meses después de la resección, y la tasa de recurrencia depende en gran medida de la participación de los márgenes quirúrgicos, la existencia de vasos sanguíneos, la presencia de HIV y el grado histopatológico.

En resumen podemos concluir que a pesar de que transcurrieron casi 100 años, la publicación de los Dres. Belgieri y Lijo Pavia continúa vigente como descripción anatomopatológica. Los avances alcanzados han sido muy importantes en cuanto al diagnóstico del OSSN especialmente mediante el empleo del OCT de alta resolución (UHR-OCT), sobre todo en presencia de enfermedad concomitante de la superficie ocular, en la detección de casos subclínicos, así como en el seguimiento de los pacientes tratados para informarnos sobre la evolución y las posibles recidivas. La irritación crónica puede predisponer a esta neoplasia que en este caso es más resistente al tratamiento. Actualmente existen varias modalidades terapéuticas disponibles y eficientes para el OSSN, y se debe descartar un síndrome de inmunodeficiencia subyacente en cualquier paciente joven que presente esta patología.

Bibliografía

1. Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Fundamentals, diagnosis and management. In: Warner MA, Stagner AM, Jakobiec FA. Epithelial tumors of the conjunctiva. 4th ed. Elsevier; 2017:410-426.
2. Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Modorati G. Clinical Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia: A Review of the Current Evidence. *OphthalmolTher*. 2018 Jul 20.
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 Mar-Apr; 6(2):109-120.
4. Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. *Arch Ophthalmol*. 1992 Apr; 110(4):525-7.
5. Oellers P, Karp CL, Sheth A, Kao AA, Abdelaziz A, Matthews JL, Dubovy SR, Galor A. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium. *Ophthalmology*. 2013 Mar; 120(3):445-450.
6. Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen PL, Shields JA. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). 2011 Nov; 118(11):2133-2137.
7. Nanji AA, Mercado C, Galor A, Dubovy S, Karp CL. Updates in Ocular Surface Tumor Diagnostics. *IntOphthalmol-Clin*. 2017 summer; 57(3):47-62.
8. Yim M, Galor A, Nanji A, Joag M, Palioura S, Feuer W, Karp CL. Ability of novice clinicians to interpret high-resolution optical coherence tomography for ocular surface lesions. *Can J Ophthalmol*. 2018 Apr; 53(2):150-154.
9. Nanji AA, Sayyad FE, Galor A, Dubovy S, Karp CL. High-Resolution Optical Coherence Tomography as an Adjunctive Tool in the Diagnosis of Corneal and Conjunctival Pathology. *Ocul Surf*. 2015 Jul; 13(3):226-35.
10. Thomas BJ, Galor A, Nanji AA, El Sayyad F, Wang J, Dubovy SR, Joag MG, Karp CL. Ultra high-resolution anterior segment optical coherence tomography in the diagnosis and management of ocular surface squamous neoplasia. *Ocul Surf*. 2014 Jan; 12(1):46-58.

11. Shousha MA, Karp CL, Canto AP, Hodson K, Oellers P, Kao AA, Bielory B, Matthews J, Dubovy SR, Perez VL, Wang J. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography. 2013 May; 120(5):883-91.
12. Atallah M, Joag M, Galor A, Amescua G, Nanji A, Wang J, Perez VL, Dubovy S, Karp CL. Role of high resolution optical coherence tomography in diagnosing ocular surface squamous neoplasia with coexisting ocular surface diseases. *Ocul Surf.* 2017 Oct; 15(4):688-695.
13. Shousha MA, Karp CL, Canto AP, Hodson K, Oellers P, Kao AA, Bielory B, Matthews J, Dubovy SR, Perez VL, Wang J. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra-high-resolution optical coherence tomography. 2013 May; 120(5):883-91.
14. Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Fundamentals, diagnosis and management. In: Sivaraman KR, Karp CL. Medical and surgical management of ocular squamous neoplasia. 4th ed. Elsevier; 2017:427-433.
15. Siedlecki AN, Tapp S, Tosteson AN, Larson RJ, Karp CL, Lietman T, Zegans ME. Surgery versus Interferon Alpha-2b

Treatment Strategies for Ocular Surface Squamous Neoplasia: A Literature-Based Decision Analysis. 2016 May; 35(5):613-8.

16. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. MacMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:808-15.
17. Nanji AA, Moon CS, Galor A, Sein J, Oellers P, Karp CL. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: a comparison of recurrences and complications. *Ophthalmology.* 2014 May; 121(5):994-1000.
18. Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, Dubovy SR. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology.* 2012 Oct; 119(10):1
19. Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Jul; 24(4):336-42.
20. Sayed-Ahmed IO, Palioura S, Galor A, Karp CL. Diagnosis and Medical Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol.* 2017; 12(1):11-19

A continuación compartimos el artículo original de los Dres. Belgeri y Lijo Pavia publicado en la Revista Archivos de Oftalmología de Buenos Aires en el año 1925:

Epitelioma de la córnea ⁽¹⁾

por los

DRES. BELGERI Y LIJO PAVIA

El caso que pasamos a relatar y que documentamos, tiene especial interés, tanto por la caracterización histológica del tumor, cuanto por su inmediata recidiva:

R. O., 58 años. Servicio de ojos del Hospital Alvear, número 196, año 1925.

Presenta: En ojo derecho, sobre la córnea, extendiéndose desde dos a cinco horas, en un ancho de 5 milímetros, de modo uniforme, una formación en general saliente, de superficie irregular, coloración blanquecina, aspecto ligeramente papilomatoso y con una cantidad de nodulitos, resaltando por su coloración blanca más intensa sobre la tumoración en general, en número de ocho, con toda la apariencia de pequeñísimas concreciones.

Esta tumoración se detiene bruscamente en el limbo, y de éste parte una gran cantidad de vasos, que forman un pseudo-pterigión de aspecto carnososo y que se espesa ligeramente en la vecindad de aquél.

Dice el enfermo, que notó el comienzo de la enfermedad, hará aproximadamente dos años, sin sentir ninguna sensación dolorosa hasta el presente, en que se decide a hacerse ver, por la molestia de cuerpo extraño que le causa.

(1) Presentado a la Sociedad de Oftalmología en la sesión de Julio de 1925.

En la figura 1, representamos esquemáticamente la forma, dimensión y posición del tumor, pudiéndose apreciar también el pseudo-pterigión, que desde el limbo se extiende hasta la carúncula.

Posteriormente el sujeto se sometió a la intervención.

Procedimos a reseca la tumoración, incidiendo la conjuntiva bulbar desde la carúncula hasta el limbo, por el borde superior del pseudo-pterigión, comprendiéndolo; luego hicimos lo mismo por su borde inferior; llegados al limbo, encontramos que la tumoración sobre

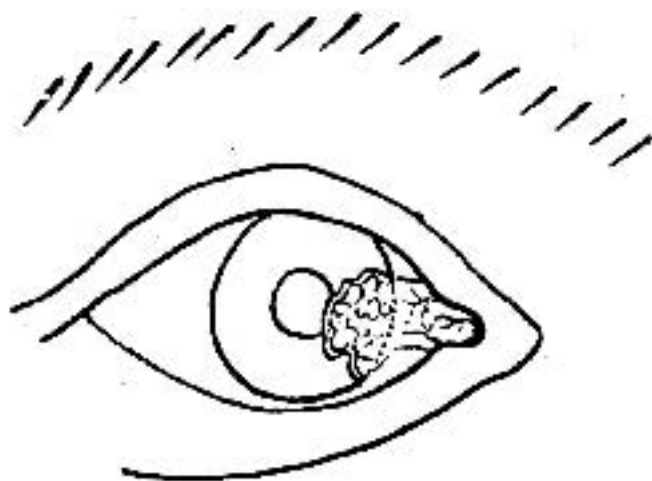


Fig. 1

Representación esquemática de la forma, dimensión y posición del tumor

córnea se reseca con facilidad, debido a un plano de clivaje que permitía separarlo con poco esfuerzo.

La superficie de la córnea, donde se implantaba el tumor, quedó irregular y ligeramente hemorrágica, pero el parénquima corneado era en general bastante transparente.

A los dos días de operado se había infiltrado intensamente la córnea, pero una semana después se aclaró; notándose, empero, en el borde de la superficie de implantación, hacia el centro y abajo, dos nódulos

de coloración blanquecina, absolutamente análogos a los que formaban en conjunto la tumoración reseca.

Asistió, pues, a una inmediata recidiva del tumor, que nos movió a dirigir el enfermo al Instituto de r dium del Hospital de Clínicas, adonde, según nos informaron más tarde, nunca llegó el enfermo, el cual perdimos de vista desde entonces.

Mientras tanto, procedimos al examen de la pequeña pieza, fijándola en aceto-bicloruro de mercurio, in-

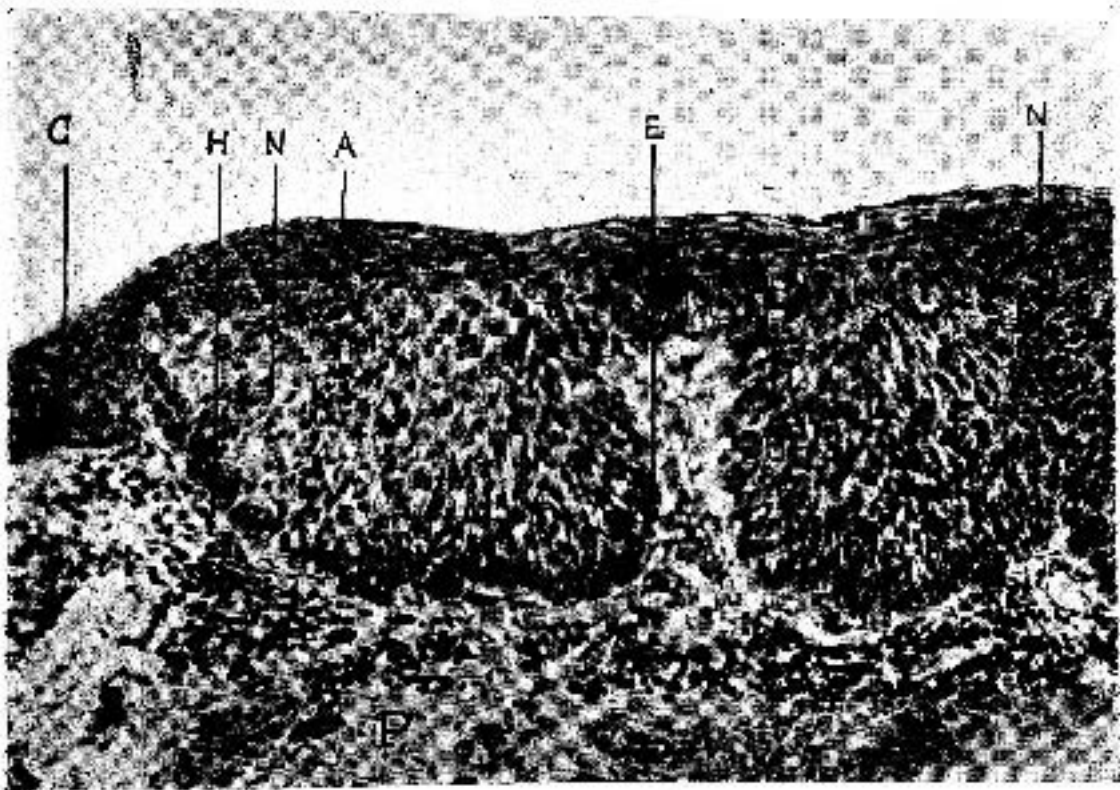


Fig. 2

C, conjuntiva de espesor normal cerca del limbo; P, parénquima de la córnea en relación con la hiperplasia. A, células superficiales con disposición laminar. N, diversas at picas. E, células basales en empalizada. H, lámina hialina.

cluy ndola de modo a obtener cortes horizontales que mostraran el paso del tejido neoformado de la conjuntiva bulbar a la córnea, lo que realizamos en el Instituto de anatomía patológica de la Facultad.

En la microfotografía de la figura 2, se ve a la izquierda la conjuntiva de espesor normal hasta el limbo, donde se inicia una hiperplasia hacia la profundidad, manteniéndose la superficie lisa y aplanada; esta zona es la indicada en C; la zona señalada P, corresponde a la parte del paréquima corneano en relación con la hiperplasia, notándose aquí una discreta infiltración y cierta cantidad de glóbulos rojos. Las células superficiales de la hiperplasia afectan disposición laminar (A) y por

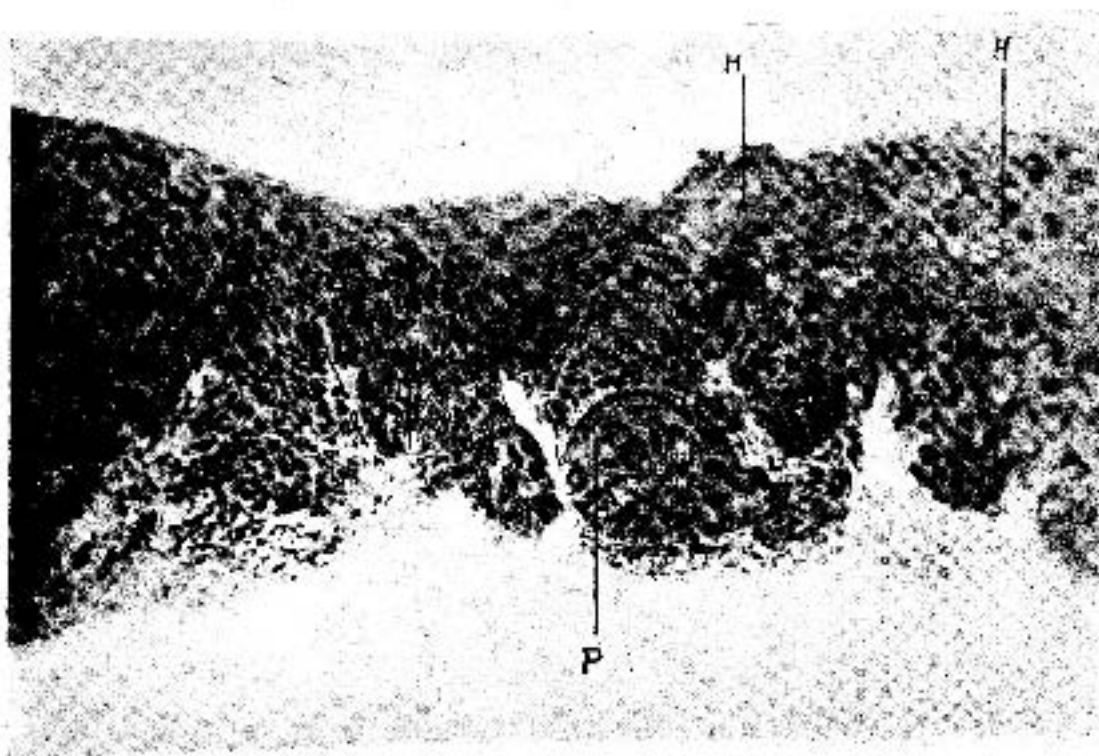


Fig. 3

P, globo epidérmico. H, zona de degeneración kerato-hialina

debajo de ellas existe una evidente actividad celular, viéndose en N cierta atipia caracterizada por el polimorfismo nuclear, no obstante lo cual las células basales conservan su disposición en empalizada (E), existiendo en esta preparación en H, la lámina hialina, delgada, que limita netamente la hiperplasia.

En la microfotografía de la figura 3 se ven a la izquierda vegetaciones profundas y más irregulares, se

aprecia difícilmente la limitante hialina y la disposición de las células basales deja de ser en empalizada, como se observaba en los nódulos de la figura 1.

En uno de los brotes se nota una formación esférica que ocupa casi todo el diámetro de una de estas vegetaciones, pareciendo separada de la formación celular; en el borde inferior de ésta, se distinguen algunas células que aún conservan un aspecto análogo al de las demás que forman la neoplasia. Las restantes parecen fusionarse en una masa homogénea de substancia kerato-hialina P, en cuyo espesor se encuentran núcleos deformados constituyendo así un globo epitelial del tipo de los globos epidérmicos de los epitelomas espinosos.

En la parte derecha de esta microfotografía, la degeneración kerato-hialina afecta una extensa zona de la producción celular (H y H), los núcleos irregulares y mucho más pálidos, están rodeados de la misma substancia homogénea que forma el globo epitelial antes descrito.

Por consiguiente, tenemos una producción epitelial intensa que invade la superficie de la córnea sin mayor penetración en la profundidad del parénquima de este órgano, pero que se extiende reemplazando a su epitelio normal y que presenta caracteres de atipia bien manifestados y una queratosis evidente; caracteres histológicos todos que determinan al epiteloma pavimentoso estratificado con degeneración kerato-hialina.