



Ocular surface neoplasia with isolated involvement of the cornea: case report and review of literature

Neoplasia de la superficie ocular con compromiso aislado de la córnea: reporte de caso y revisión de la literatura

Autores: Berrospi R, MD;^{1,2} Galvis V, MD;¹⁻³ Tello A, MD;¹⁻³ Carreño NI, MD,¹⁻³ Niño CA, MD;^{1,2} Cianci MF;² Zamora KR, MD⁴

- 1 Fundación Oftalmológica de Santander FOSCAL, Floridablanca, Santander, Colombia
- 2 Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, Floridablanca, Santander, Colombia
- 3 Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Santander, Colombia.
- 4 Patología y Citología S.A.S., Floridablanca, Santander, Colombia.

Autor de correspondencia: Rubén Berrospi. Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, Centro Médico Carlos Ardila Lulle, Tercer piso módulo 7, Floridablanca, Santander, Colombia - Fax: (+57) 7 6392626. - e-mail: rubenberrospi@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentan conflictos de interés en ninguno de los autores con el contenido desarrollado en el presente artículo.

Los autores certifican que este trabajo no ha sido publicado ni está en vías de consideración para publicación en otra revista. Así mismo transfieren los derechos de propiedad (copyright) del presente trabajo a la Sociedad Colombiana de Oftalmología.

Cómo citar este artículo: Berrospi R; Galvis V; Tello A; Carreño NI; Niño CA; Cianci MF; Zamora KR. Neoplasia de la superficie ocular con compromiso aislado de la córnea: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev SCO. 2018; 51(2): 146-152

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Recibido: 11/01/2018
Aceptado: 15/08/2018

Palabras clave:

Neoplasia de la superficie ocular; neoplasia corneal intraepitelial; córnea.

RESUMEN

Introducción: Las neoplasias de la superficie ocular que comprometen la córnea ocurren casi siempre en conexión con lesiones de la conjuntiva o del limbo, pero infrecuentemente se pueden presentar con compromiso corneal aislado. En esos casos pueden inicialmente constituir un reto diagnóstico.

Objetivo: Describir el caso clínico de un paciente con diagnóstico de neoplasia de la superficie ocular (NESO) con compromiso aislado de la córnea, revisión de la literatura de esta presentación clínica poco común.

Diseño del estudio: Reporte de caso.

Resumen del caso: Paciente masculino de 44 años, consultó por aparición de lesión blanquecina en la córnea del ojo izquierdo y disminución de la

agudeza visual, de un mes de evolución. Se encontró lesión epitelial de aspecto hiperqueratósico que comprometía 75% del área corneal cubriendo el eje visual casi en su totalidad. Se realizó resección quirúrgica y estudio histopatológico, informado como neoplasia intraepitelial escamosa de alto grado, con bordes de resección libres. No presentó signos de recidiva 12 meses después de la cirugía.

Conclusión: La presentación de una NESO como lesión corneal aislada es poco común, el clínico debe evaluar cualquier lesión epitelial corneal atípica para descartar esta posibilidad.

Keywords:

Ocular surface neoplasia; corneal intraepithelial neoplasia; neoplasias; cornea.

A B S T R A C T

Background: Cornea involvement in ocular surface neoplasia is frequently in association with conjunctival or limbal lesions, but rarely are found as an isolated corneal finding. Those cases could become a diagnosis challenge.

Objective: To describe the clinical case of a patient diagnosed with ocular surface neoplasia (NESO) with isolated involvement of the cornea, a review of the literature of this uncommon clinical presentation.

Study design: Case report.

Case summary: A 44-year-old male patient who consulted for the appearance one month before of a whitish lesion on the cornea of left eye, and diminished visual acuity. A epithelial lesion of hyperkeratotic aspect was found that compromised 75% of the area of the cornea covered the visual axis almost completely. Surgical resection and histopathological study of the lesion was performed, which was reported as high-grade squamous intraepithelial neoplasia, with free resection edges. There were no signs of recurrence 12 months after surgery.

Conclusion: The presentation of an OSSN as an isolated corneal lesion is uncommon, the clinician should evaluate any atypical corneal epithelial lesion to rule out this possibility.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de la superficie ocular que comprometen la córnea ocurren casi siempre en conexión con lesiones de la conjuntiva o del limbo, pero infrecuentemente se pueden presentar con compromiso corneal aislado.¹⁻²⁰ En esos casos pueden inicialmente constituir un reto diagnóstico.

Se describe el caso clínico de un paciente con diagnóstico de neoplasia de la superficie ocular (NESO) con compromiso aislado de la córnea, y se realiza una revisión de la literatura de esta presentación clínica poco común.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 44 años de edad sin antecedentes patológicos, consultó por cuadro clínico

de 1 mes de evolución caracterizado por aparición de lesión blanquecina en zona central de la córnea del ojo izquierdo acompañada de disminución progresiva de la agudeza visual y ardor.

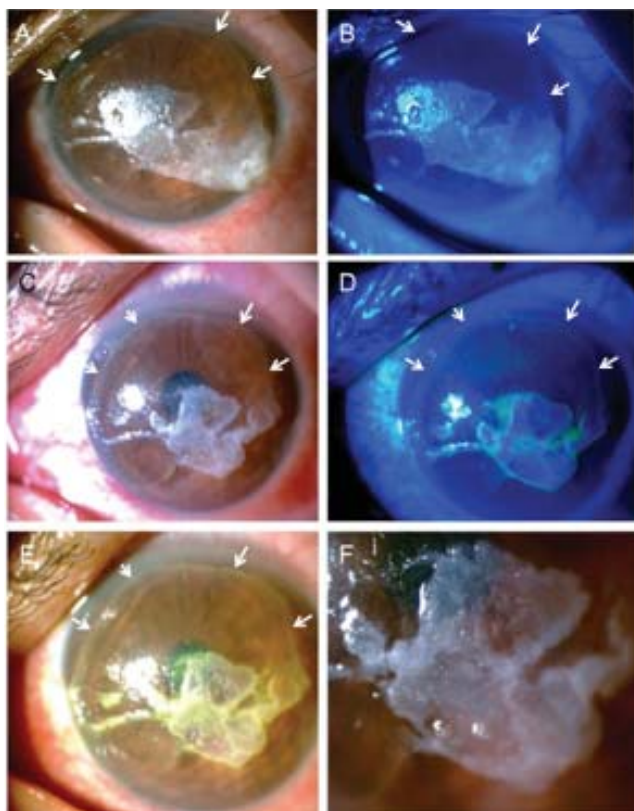
Al examen se encontró agudeza visual lejana sin corrección en el ojo derecho 20/40 y en el ojo izquierdo 20/600. Con corrección alcanzaba en el ojo derecho 20/20, y no mejoraba en el ojo izquierdo. En la biomicroscopía el ojo derecho se encontró sin alteraciones. El ojo izquierdo presentaba un pterigión nasal grado 1, y una lesión irregular comprometiendo el epitelio corneal de aproximadamente 10 x 8 mm en total, de aspecto hiperqueratósico en su zona central y poco evidente en el resto del epitelio comprometido, correspondiendo en total a aproximadamente el 75%

del área corneal. Las áreas centrales y paracentrales de la lesión estaban más elevadas y eran de color blanquecino, exhibiendo una superficie irregular. El resto de la lesión era menos elevada tenía un color blanco-grisáceo, y se extendía hasta llegar a entrar en contacto con el limbo temporal a las 4 horas y con el pterigión nasal. Entre las 9 y las 4 horas la lesión se evidenciaba un borde limitando la lesión, el cual discurría aproximadamente entre 1 y 3 mm del limbo. No se evidenciaban neovasos (Figura 1A y 1B). El caso fue inicialmente interpretado como una queratitis herpética atípica, y se inició manejo con ganciclovir tópico al 0,15% y lubricantes. Se solicitaron pruebas serológicas que fueron reportadas con títulos positivos para IgG y negativos para IgM contra Herpes Simplex tipo I.

Dos semanas después el paciente fue reevaluado en Junta Médica y se encontró una pequeña disminución del tamaño tanto del componente central más denso de la lesión como de la porción periférica (sobre todo la

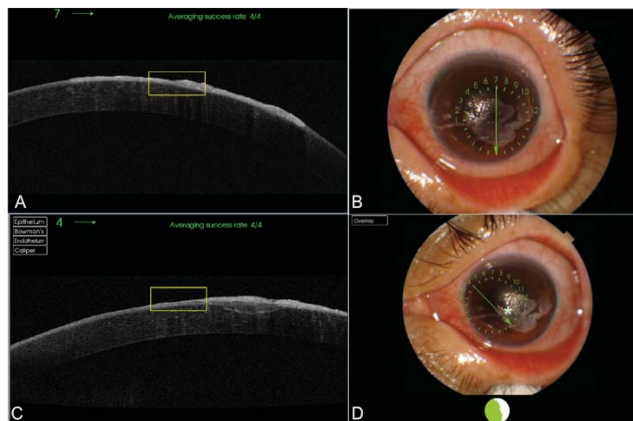
zona temporal). La porción periférica temporal llegaba en ese momento a aproximadamente 1 mm del limbo, donde se observaba un límite bastante bien definido. El extremo nasal de la lesión se aproximaba a unas 300 micras del borde del pterigion, pero se observaba una franja de epitelio respetada. No se apreciaba compromiso evidente de la conjuntiva ni del limbo (Figura 1C-F). A pesar de la relativa disminución del tamaño de la lesión corneal con el tratamiento con ganciclovir tópico, por el aspecto a la biomicroscopía, se consideró que muy posiblemente se trataba de una neoplasia escamosa de la superficie ocular (NESO), con compromiso exclusivamente corneal. Se realizaron exámenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) del segmento anterior del ojo izquierdo que evidenciaron que además de la afectación del epitelio, en una pequeña zona se observaba una imagen hiperreflectiva del estroma superficial paracentral que sugería un posible compromiso a ese nivel (Figura 2).

Figura 1. Imagen



(A) y (B), aspecto de la lesión al momento de la presentación. La zona central era de características hiperqueratósicas (leucoplasia). (C) a (F), aspecto de la lesión dos semanas más tarde, luego de haber recibido ganciclovir tópico. Las flechas blancas indican el borde evidente en el límite del compromiso del epitelio corneal.

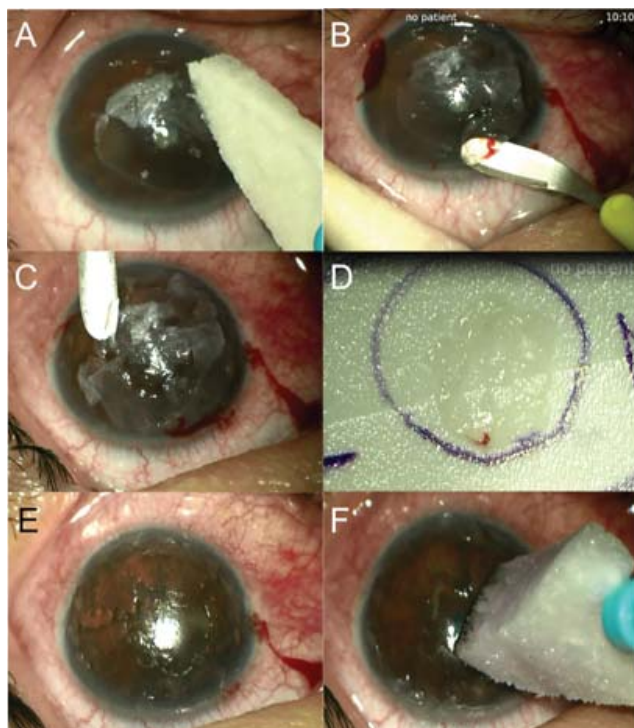
Figura 2. Imagen



Tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (OCT Maestro, Topcon, Tokio, Japón). (A) y (B), se aprecia hiperreflectividad de todo el espesor del epitelio corneal, con una zona paracentral de hiperreflectividad en el estroma superficial (C), en la ubicación aproximada señalada con asterisco en (D)

Se decidió entonces realizar la resección quirúrgica de la lesión: previa aplicación de alcohol etílico absoluto por 30 segundos, se realizó con bisturí (tipo crescent) una queratectomía superficial, incluyendo la totalidad de la lesión epitelial, así como la membrana de Bowman y el estroma superficial subyacentes. Posteriormente se realizó la aplicación intraoperatoria de mitomicina C al 0,02% durante 5 minutos en la zona del estroma expuesto (Figura 3). Se colocó un lente de contacto terapéutico al final del procedimiento. Se indicaron colirios de hialuronato de sodio y una combinación de moxifloxacina y dexametasona.

Figura 3. Imagen

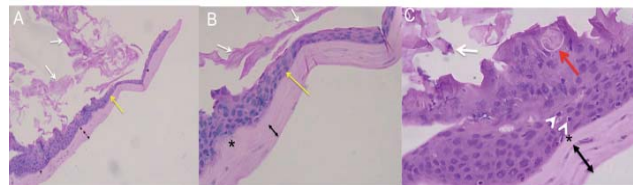


(A), aplicación de alcohol absoluto. (B) y (C), disección con cuchillete de "crescent" para retirar la lesión epitelial en bloque junto con una porción delgada de estroma superficial. (D) pieza quirúrgica enviada a estudio anatomopatológico. (E), aspecto de la córnea luego de la resección de la lesión. (F), aplicación de mitomicina C en la superficie expuesta.

El resultado del estudio anatomopatológico fue reportado como neoplasia escamosa de la superficie ocular (NESO) intraepitelial de alto grado (Figura 4). La evolución postoperatoria fue buena. La epitelización completa se logró a los cinco días. A las dos semanas se evidenció algo de haze corneal, por lo que se añadió ciclosporina tópica al 0,1%. En el control, un mes y medio luego de la resección, persistía haze corneal central y un pequeño leucoma paracentral inferior, pero la agudeza visual con corrección en el ojo izquierdo

llegaba a 20/25. No había signos de recidiva ni en el examen biomicroscópico ni en el OCT de segmento anterior (Figura 5A y B). En el último examen un año luego de la resección, la agudeza visual con corrección era de 20/20 en el ojo izquierdo, la córnea estaba transparente sin signos de recidiva, tampoco había ningún signo sospechoso de malignidad en el limbo (incluyendo el pterigion nasal) (Figura 5C).

Figura 4. Examen histopatológico

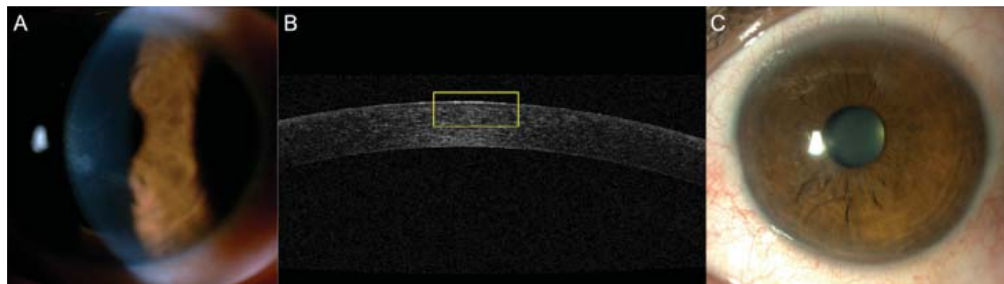


Tinción hematoxilina-Eosina. En la mitad izquierda de las fotografías (A) y (B), a partir de la flecha amarilla, se aprecia la transformación de un epitelio corneal normal a un epitelio muy engrosado, con varias capas de células displásicas correspondiendo a NESO de alto grado, cubierto por múltiples capas acelulares de queratina (flechas blancas). Se aprecian la membrana de Bowman acelular (asteriscos negros) y debajo de ella una franja de estroma superficial de entre aproximadamente 15 y 40 micras de espesor (flechas dobles negras), sin compromiso tumoral. (C), a mayor aumento se aprecian mejor los cambios en la morfología celular del epitelio comprometido, con pérdida de la polaridad de las células basales, reducción de la adherencia de las células epiteliales (cabezas de flecha blancas), estratificación celular epitelial irregular, pleomorfismo, alteraciones de la relación núcleo/citoplasma e hiper cromatismo nuclear y un foco de disqueratosis formando una "perla de queratina" (flecha roja).

DISCUSIÓN

Una NESO se presenta casi siempre con un origen evidente en el limbo esclerocorneal, de donde posteriormente se extiende ya sea hacia la córnea o conjuntiva, o hacia ambas, y suele ir acompañada de neovascularización.^{1,2,20}

Figura 5. Imagen



(A), aspecto de la córnea seis semanas luego de la resección de la lesión. No había signos de recidiva. (B), OCT de segmento anterior mostrando ausencia de la capa de Bowman. (C) Un año después de la cirugía la córnea permanecía transparente sin signos de recidiva. No había signos sospechosos en ninguna área del limbo o la conjuntiva adyacente.

Histopatológicamente, se puede clasificar como displasia leve cuando hay un reemplazo parcial del epitelio superficial por células epiteliales anormales que carecen de maduración normal y como displasia severa cuando hay un reemplazo casi completo del epitelio por células anormales. El carcinoma *in situ* representa el reemplazo total del espesor por células epiteliales anormales.^{1,20}

Es muy poco común que se presenten lesiones tumorales escamosas corneales sin evidente compromiso del limbo. En una revisión de la literatura se encontraron solo 57 casos publicados desde 1950 (incluían series recolectadas desde 1920) y únicamente 13 casos reportados en los últimos 25 años (Tabla 1).^{2-18,20}

Analizando las series más grandes se encontró que Ash en 1950, de 1120 casos de especímenes examinados en el Armed Forces Institute of Pathology (Washington, Estados Unidos) detectó solo 25 casos con metaplasia del epitelio, con y sin disqueratosis, o carcinoma de células escamosas, restringidos a la córnea.²

Waring y coautores⁶ en 1984 encontraron que de una serie de 17 pacientes con lesiones displásicas que comprometían la córnea evaluados en Emory University Clinic (Atlanta, Estados Unidos), solo uno tenía una lesión que inicialmente no estuviera en contacto con una lesión displásica limbal. Erie y coautores⁹ en 1986 reportaron que de 248 casos de neoplasias intraepiteliales con confirmación anatomopatológica evaluados en la Clínica Mayo (Rochester, Estados Unidos) entre 1920 y 1983, solo 5 casos presentaban compromiso aislado de la córnea.⁹ Sivkova¹⁶ indicó que de 1646 casos de resecciones quirúrgicas por neoplasia de la superficie ocular estudiados por histopatología en la Universidad Médica de Plovdiv (Bulgaria) entre 1985 y 2007, solo dos presentaron compromiso exclusivamente corneal.

En el paciente presentado en el actual caso clínico, aunque inicialmente tenía una conexión entre la lesión corneal y el limbo, luego de dos semanas de tratamiento con ganciclovir tópico y lubricantes hubo una significativa disminución del tamaño de la lesión en la periferia corneal, perdiéndose el contacto con el limbo. No hay una explicación clara de esta respuesta parcial al manejo con ganciclovir tópico. Una hipótesis, que por el momento sería una conjetura especulativa, es que el ganciclovir, y siendo más específicos su

metabolito activo ganciclovir trifosfato, hubiese tenido algún efecto antineoplásico en estas células ante la presencia de herpes simplex tipo I (el paciente presentó títulos positivos de Ig G). En sus estudios experimentales Aghi y coautores²¹ hace dos décadas, reportaron que la combinación de terapias génicas con los activadores de prodrogras citosina desaminasa y timidina quinasa del herpes simplex tipo 1 (HSV-TK) dio lugar a efectos sinérgicos contra el cáncer entre el ganciclovir y el 5-fluorouracilo.

Posteriormente se han realizado solo algunas investigaciones adicionales en ese sentido.²²⁻²³ La lisis de las células tumorales ocurriría cuando el ganciclovir trifosfato, que es análogo a la 2'-desoxiguanosina trifosfato (dGTP), inhibe la ADN polimerasa o se incorpora al ADN replicante, causando la terminación prematura de la cadena, la falla de la replicación y la apoptosis. El mecanismo de muerte celular causado por HSV-TK más el ganciclovir se ha atribuido fundamentalmente a la apoptosis más que a un efecto químico directo.^{22,23} La actividad antitumoral in vivo del sistema HSV-TK / ganciclovir se ha demostrado en varios modelos de tumores animales. Los resultados alentadores obtenidos en los estudios preclínicos llevaron a su aplicación en una serie de ensayos clínicos contra diferentes tipos de cánceres. Se obtuvieron resultados positivos en estos ensayos clínicos; sin embargo, la implementación es muy compleja, porque la selección de genes y la administración del ganciclovir a las células tumorales de manera que se logren niveles adecuados, sigue siendo un desafío.²²

En el paciente reportado no se realizó ningún tipo de resección conjuntival, solo la resección de la lesión corneal, el resultado histopatológico informó bordes libres de compromiso y no hubo recidiva a un año de seguimiento.

Por el hecho que las NESO con compromiso exclusivamente corneal son poco frecuentes, pueden convertirse en un reto diagnóstico.^{2-18,20} Por ello ante una lesión corneal atípica, se debe tener la sospecha clínica, para descartarla o realizar, si es que se considera justificado, una biopsia excisional, usualmente con la aplicación de antimetabolitos, que generalmente es diagnóstica y terapéutica.

El diagnóstico diferencial en estos casos incluye la queratitis herpética, las distrofias de la membrana basal epitelial, la disqueratosis intraepitelial benigna

Tabla 1. Neoplasias escamosas de la superficie ocular solo con compromiso corneal, revisión de la literatura.

Autor(es)/Fecha	Casos	Vascularización	Disqueratosis/Paraqueratosis	Recurrencia/ Tiempo de seguimiento
Ash/ 1950 ⁽²⁾	25	No mencionado	No mencionado	No mencionado
Dark y Streeten /1980 ⁽³⁾	1	No	Disqueratosis y paraqueratosis	No/ 3 años
Cruess & Wasan/ 1981 ⁽⁵⁾	3	No mencionado	No mencionado	si en un caso a los 38 meses de la resección
Waring et al /1984 ⁽⁶⁾	1	No	No mencionado	Si (en dos ocasiones: 3 meses y un año luego de resecciones)
Roberson /1984 ⁽⁷⁾	5	No mencionado	No mencionado	Tres casos entre 4 y 6 meses luego de la resección
Geggel et al/ 1985 ⁽⁸⁾	1	No	No mencionado	Si a los 5 meses
Campbell & Bourne/1981 ⁴ y Erie et al/1986 ⁽⁹⁾ *	5	No en un caso. No mencionado en los otros cuatro.	Disqueratosis en un caso. No mencionado en los otros cuatro.	Si en dos casos. En un caso 11 meses después de la resección. No mencionan tiempo de seguimiento en el otro caso.
Brown et al/1989 ⁽¹⁰⁾	1	Superficial	Paraqueratosis.	Si, 1 mes luego de la resección.
Cameron y Hidayat/ 1991 ⁽¹¹⁾	2	Caso 1: Superficial.Caso 2: Superficial.	Caso 1: Paraqueratosis.Caso 2: Paraqueratosis.	
Hanssens et al/1993 ⁽¹²⁾	1	No	Queratinización de células individuales	No/ 1 mes
Lee & Hirst/ 1995 ⁽²⁰⁾	4	No mencionado	No mencionado	No mencionado
Horatanaruang et al/2005 ⁽¹³⁾	2	Caso 1: Superficial, leve y focal. Caso 2: No	Caso 1: No. Caso 2: No.	Caso 1: No/ 13 meses. Caso 2: No/ 21 meses.
Arya et al/2008 ⁽¹⁴⁾	1	Superficial, alcanzaba la masa en cuadrante superotemporal.	Queratinización extracelular	No/ 6 meses.
Eberwein et al/2009 ⁽¹⁵⁾	1	No	Queratinización de una sola célula	Si, 2 semanas luego de la resección
Sivkova/2009 ⁽¹⁶⁾	1	Si	No	No/3,5 años
Alomar et al/ 2011 ⁽¹⁷⁾	2	Caso 1: Si, superficial. Caso 2: No	No	No/ Tiempo no indicado.
Morii et al/2016 ⁽¹⁸⁾	1	No	No	No/ 7 meses

*El caso reportado por Campbell & Bourne fue también incluido en la serie reportada por Erie et al⁹.

hereditaria y la xeroftalmia por hipovitaminosis A.¹² En el paciente no se evidenciaba neovascularización al igual que en 9 de los 16 casos en los que los autores analizaron esta característica en los artículos publicados. En la lesión que presentaba el paciente se observaba una notable queratinización. En 8 de los casos identificados en la literatura se mencionó la presencia de paraqueratosis o disqueratosis.

En la evolución del paciente no hubo signos de recidiva un año luego de la resección, pero es necesario mantenerlo en observación ya que se han reportado recurrencias tan tardías como 3 años después de la cirugía.⁵ En el caso reportado por Brown se presentó recurrencia un mes después de la resección epitelial, por lo que realizaron una nueva epiteliectomía acompañada de una resección conjuntival de 200 grados. El estudio anatomopatológico de la conjuntiva fue normal (confirmando el compromiso corneal aislado). No hubo nueva recidivas a un año de seguimiento.⁶

RECOMENDACIÓN

La presentación de las neoplasias escamosas de la superficie ocular como una lesión corneal aislada es poco común, por lo cual el clínico debe estar atento ante cualquier lesión epitelial corneal atípica para descartar esta posibilidad.

REFERENCIAS

- Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. Review. *Surv Ophthalmol.* 2004 Jan-Feb;49(1):3-24.
- Ash JE. Epibulbar tumors. *Am J Ophthalmol.* 1950;33:1203-1219.
- Dark AJ, Streeten BW. Preinvasive carcinoma of the cornea and conjunctiva. *Br J Ophthalmol.* 1980;64:506-14.
- Campbell RJ, Bourne WM. Unilateral central corneal epithelial dysplasia. *Ophthalmology.* 1981;88(12):1231-8.
- Cruess AF, Wasan SM, Willis WE. Corneal epithelial dysplasia and carcinoma in situ. *Can J Ophthalmol.* 1981;16(4):171-5.
- Waring GO III, Roth AM, Ekins MB. Clinical and pathologic description of 17 cases of corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1984; 97:547-59.
- Roberson MC. Corneal epithelial dysplasia. *Ann Ophthalmol.* 1984;16(12):1147-50.
- Geggel HS, Friend J, Boruchoff SA. Corneal epithelial dysplasia. *Ann Ophthalmol.* 1985;17(1):27-31.
- Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986; 93:176-83.
- Brown HH, Glasgow BJ, Holland GN, Foos RY. Keratinizing corneal intraepithelial neoplasia. *Cornea.* 1989;8:220-4.
- Cameron JA, Hidayat AA. Squamous cell carcinoma of cornea. *Am J Ophthalmol* 1991;111:571-4.
- Hanssens M, Kestelyn P, Van Liefferinge T, Praet M. Primary corneal epithelial dysplasia (corneal intraepithelial neoplasia). *Bull Soc Belge Ophtalmol.* 1993;249:125-30.
- Horatanaruang O, Chansanti O, Mitarnun W, Tungsinmunkong K. Isolated corneal intraepithelial neoplasia. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 Suppl 9:S134-7.
- Arya SK, Malik A, Samra SG, Gupta S, Gupta H, Sood S. Squamous cell carcinoma of cornea. *Int Ophthalmol.* 2008;28:379-82.
- Eberwein P, Maier P, Auw-Haedrich C, Reinhard T. Isolated corneal intraepithelial dysplasia. *Ophthalmologe.* 2009;106(10):918-20.
- Sivkova N. [Squamous cell carcinoma of the "pure" cornea]. *Ophthalmologe.* 2009;106(9):826-8.
- Alomar TS, Nubile M, Lowe J, Dua HS. Corneal intraepithelial neoplasia: in vivo confocal microscopic study with histopathologic correlation. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(2):238-47.
- Morii T, Sumioka T, Izutani-Kitano A, Takada Y, Okada Y, Kao WW, Saika S. A Case of Solitary Nonvascularized Corneal Epithelial Dysplasia. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2016;2016:5687285.
- Rodríguez-Ausín P, Hita-Antón C, Míguez-García C, Antolín-García D, Suárez-Aguado J. A new OCT sign of invasive squamous cell carcinoma of the cornea. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91:90-3.
- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(6):429-50.
- Aghi M, Kramm CM, Chou TC, Breakefield XO, Chiocca EA. Synergistic anticancer effects of ganciclovir/thymidine kinase and 5-fluorocytosine/cytosine deaminase gene therapies. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(5):370-80.
- Zhang J, Kale V, Chen M. Gene-directed enzyme prodrug therapy. *AAPS J.* 2015;17(1):102-10.
- Fischer U et al. Mechanisms of thymidine kinase/ganciclovir and cytosine deaminase/ 5-fluorocytosine suicide gene therapy-induced cell death in glioma cells. *Oncogene.* 2005;24(7):1231- 43.