

CAPÍTULO

3.1

Epidemiología y clasificación de los tumores de la superficie ocular

Luis García Onrubia, Milagros Mateos Olivares

INTRODUCCIÓN

Los tumores conjuntivales suponen un reto diagnóstico y terapéutico para el oftalmólogo, ya que abarcan un amplio abanico de patologías, de diferente origen y grado de malignidad, siendo algunos potencialmente letales como el melanoma de conjuntiva o el carcinoma epidermoide (1-3). Su diversidad se justifica en la amplia variedad de origen de las células que componen la conjuntiva, siendo los más frecuentes los de origen epitelial y melanocítico (2,4-7). Los podemos clasificar según su origen y grado de malignidad (tabla 1)(8).

Los factores de riesgo para el desarrollo de los tumores conjuntivales son: la edad, la exposición solar, la pigmentación de la piel, el tabaco, el virus

del papiloma humano (VPH) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros. Algunos de ellos varían con respecto a la localización geográfica y la raza, dando lugar a las diferencias epidemiológicas encontradas en la literatura.

La mayoría de los registros epidemiológicos están basados en la población estadounidense o del norte de Europa, de piel clara y baja exposición solar, siendo escasos los estudios realizados en población del sur de Europa, con mayor exposición solar. Además, la mayoría de los estudios no están enfocados desde una perspectiva clínica, por lo que un registro nacional basado en una correlación clínico-patológica sería de gran ayuda para el conocimiento de esta patología.

Tabla 1. Clasificación de los tumores conjuntivales según su origen y grado de malignidad

Origen	Benignos	Premalignos	Malignos
Epiteliales	- Papiloma escamoso - Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	- Queratosis actínica - Neoplasia intraepitelial (CIN)	- Ca. Escamoso - Ca. Mucoepidermoide - Ca. Basocelular
Melanocíticos	- Nevus sin atipia - Pigmentación racial - Melanocitosis Ocular - Melanosis secundaria - Melanosis adquirida primaria sin atipia	- Nevus con atipia - Melanosis adquirida primaria con atipia	- Melanoma
Glándulas anejos y secundarios	- Oncocitoma - Adenoma Pleomórfico - Adenoma Apocrino - Adenoma sebáceo		- Adenocarcinoma sebáceo
Tejidos blandos	- Granuloma piogénico - Hemangioma - Linfangioma - Fibroma - Mixoma - Osteoma		- Sarcoma de Kaposi - Histiocitoma Fibroso - Rabdomyosarcoma
Linfoide	- Hiperplasia linfoide		- Linfoma - Leucemia - Plasmocitoma

En la unidad de oncología ocular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 1992 y 2017 se registraron 462 tumores conjuntivales de los cuales 252 (54,5%) fueron melanocíticos (siendo 88,5% benignos), 153 (33,1%) de origen epitelial (siendo 61,4% precancerosos), 23 (5,0%) originados en tejidos blandos y 16 (3,5%) de estirpe linfoide (5). En este capítulo, realizaremos una breve introducción de las lesiones melanocíticas, epiteliales y linfoides ya que abarcan el 90% de las lesiones conjuntivales.

TUMORES MELANOCÍTICOS

Alrededor del 50% de los tumores conjuntivales son de origen melanocítico, siendo más frecuentes en población de raza caucásica. Este grupo está compuesto tanto por lesiones benignas, como el nevus de conjuntiva, lesiones precancerosas con potencial de malignización, así como lesiones malignas potencialmente mortales, como el melanoma de conjuntiva. Pueden localizarse en cualquier parte del tejido conjuntival, aunque su localización más frecuente es en la conjuntiva bulbar (5). Entre las lesiones más frecuentes dentro de los tumores melanocíticos se incluyen:

Lesiones benignas

Nevus: es el tumor melanocítico conjuntival más frecuente. Durante la infancia se manifiesta como una lesión plana, ligeramente sobreelevada y poco pigmentada. Durante la segunda década de la vida es característica su evolución, que consistente en un aumento en su pigmentación y la aparición de

sus característicos quistes, permaneciendo estable en la edad adulta. Son lesiones móviles que suelen localizarse en la conjuntiva bulbar, sin invadir la córnea (fig. 1 A). Cabe destacar que hasta el 30% pueden ser no pigmentados.

Pigmentación racial: es característica de pacientes de tez oscura. Se presenta como una lesión pigmentada, bilateral, en la fisura interpalpebral y móvil sobre la superficie ocular.

Melanocitosis ocular: hiperpigmentación congénita del tracto uveal debido a la migración incompleta de los melanocitos desde la cresta neural. Se presenta de forma unilateral, con una llamativa pigmentación gris-azulada episcleral, que no se desplaza con la movilización de la conjuntiva. Esta hiperpigmentación puede resultar en una heterocromía del iris o del globo ocular. Su manifestación aislada en el globo ocular se conoce como melanosis ocular congénita o melanosis oculi (fig. 1 B); en cambio, si la piel se encuentra afectada se denomina melanocitosis oculodérmica o nevus de Ota. Se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de melanomas uveales, por lo que deben revisarse de forma anual (9).

Melanosis adquirida secundaria: resultado de un aumento del depósito de melanina en el epitelio conjuntival, secundario a enfermedades metabólicas, tratamientos farmacológicos o inflamación ocular crónica, entre otras causas (10).

Melanosis adquirida primaria (MAP) sin atipia: proliferación melanocítica epitelial, unilateral y multicéntrica, que se manifiesta clínicamente como una pigmentación, que se extiende por toda la conjuntiva, en pacientes de edad media. Clínicamente, es indistinguible de la MAP con atipia, por lo que la biopsia es una prueba fundamental para el diagnóstico de esta entidad (fig. 1 C).

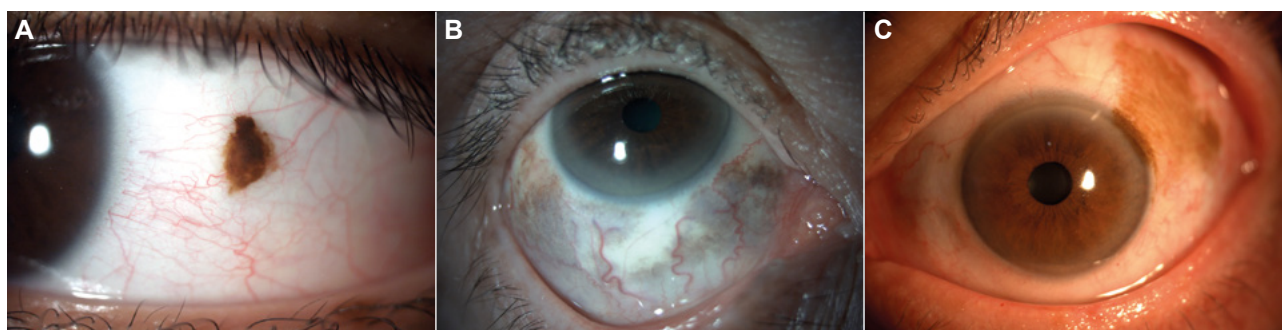


Fig. 1: Lesiones benignas melanocíticas. **A.** Nevus sin atipia en un varón de 14 años asintomático. **B.** Mujer de 67 años con «melanosis oculi», que presenta abundantes manchas azules en esclera y heterocromía de iris. **C.** Mujer de 80 años con melanosis adquirida primaria (MAP) no sospechosa.

Lesiones premalignas

Nevus con atipia: pese a que menos del 1% de los nevus evolucionan a una lesión maligna, cualquier cambio en tamaño, coloración, bordes o apariencia debe hacernos sospechar en una transformación hacia melanoma, haciendo de la biopsia una prueba imprescindible (fig. 2A).

Melanosis adquirida primaria con atipia: lesión de características clínicas similares a la MAP sin atipia, de la cual se diferencia histológicamente por un crecimiento de células atípicas limitadas a la capa basal del epitelio (fig. 2B).

Lesiones malignas

Melanoma: lesión potencialmente letal con una incidencia de 0,2-0,8 casos por millón de habitantes/año en población caucásica. Pueden originarse sobre una MAP previa (74%), de novo (19%) o a partir de un nevus previo (7%) (fig. 3)(11).

Son factores de riesgo la edad avanzada, la afectación de la conjuntiva tarsal, la elevación o la presencia de vasos prominentes, entre otros.

TUMORES EPITELIALES

Lesiones benignas

Papiloma escamoso: tumor adquirido de origen epitelial, que se manifiesta como una lesión sonrojada, sésil o pedunculada y que se relaciona con el VPH.

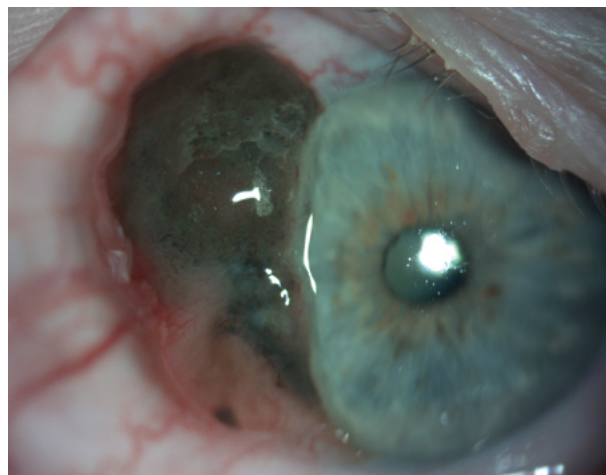


Fig. 3: Melanoma de conjuntiva en mujer de 85 años. Se trató mediante biopsia escisional y braquiterapia episcleral como tratamiento adyuvante.

Hiperplasia pseudoepiteliomatosa: consiste en una hiperplasia del epitelio reactiva a un proceso inflamatorio o a la irritación crónica. Suele manifestarse como una lesión elevada y sonrojada y de crecimiento rápido, que sólo se diferencia del carcinoma escamoso en la ausencia de atipia en sus células.

Lesiones premalignas

Queratosis actínica: lesión conjuntival típicamente relacionada con la exposición solar, que se manifiesta como una lesión leucoplásica, de crecimiento lento sobre el epitelio en el área interpalpebral.

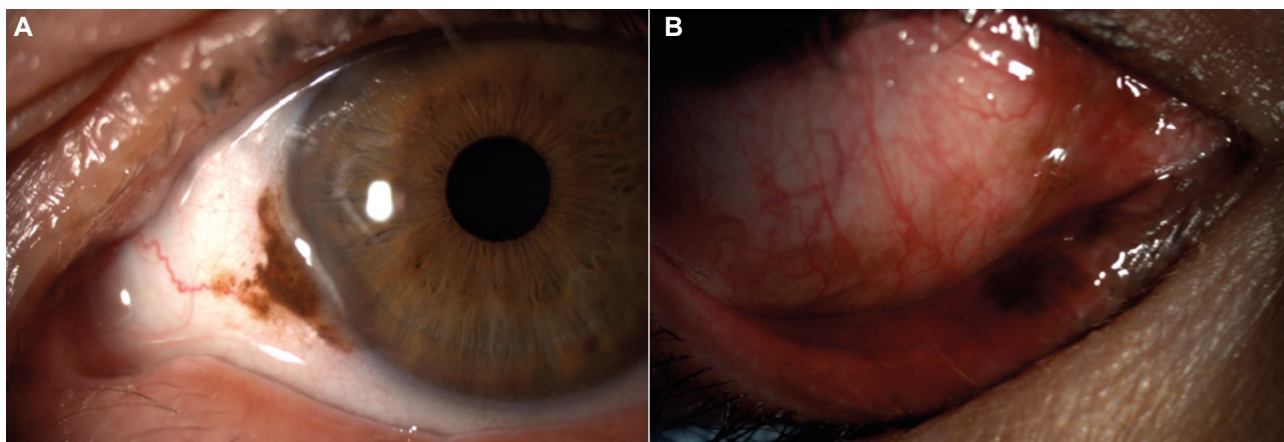


Fig. 2: Lesiones melanocíticas premalignas. **A.** Varón de 80 años con nevus sospechoso. **B.** Mujer de 35 años con diagnóstico de MAP con atipia en se trató mediante biopsia escisional y colirio de mitomicina C.

Neoplasia intraepitelial (CIN): lesión precancerosa conjuntival de aspecto gelatinoso, nodular y de color blanquecino, que se suele localizar en el área límbica. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de células atípicas que respetan la membrana basal, diferenciándola del carcinoma escamoso (fig. 4).

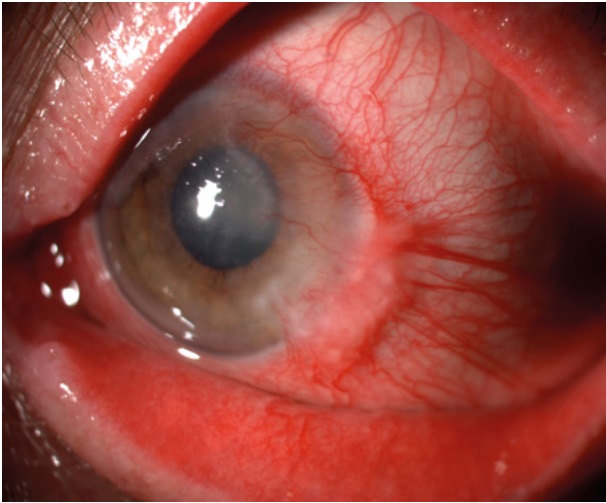


Fig. 4: Varón de 79 años con masa conjuntivo corneal. Tras biopsia escisional con intención diagnóstica y terapéutica, se catalogó de carcinoma in situ conjuntival y se trató con terapia adyuvante de colirio de mitomicina C al 0,02%.

Lesiones malignas

Carcinoma escamoso: tumor conjuntival maligno originado a partir de lesiones precancerosas, que se caracteriza por la rotura de la membrana basal y la invasión del tejido conjuntival subyacente. Esto permite su acceso a la vía linfática condicionando su potencial metastásico. Se manifiesta como una lesión exofítica de crecimiento lento en el área límbica (fig. 5 A y B). Pese a tener capacidad invasiva y metastásica su curso natural suele ser benigno. La biopsia va a ser una prueba fundamental en el diagnóstico y manejo de esta patología.

TUMORES LINFOIDES

Los tumores conjuntivales de origen linfóide suponen el 20-30% de los tumores linfoides de ojos y anejos. Abarcan desde las hiperplasias linfoides reactivas hasta los linfomas malignos, siendo la mayoría de fenotipo B asociado a mucosas (MALT). Tanto las lesiones premalignas (fig. 6 A) como malignas (fig. 6 B) se manifiestan como lesiones subconjuntivales planas de superficie lisa y de color asalmonado, localizándose preferentemente en el fórnix conjuntival. Clínicamente no es posible diferenciar las lesiones premalignas de las malignas, por lo que la biopsia conjuntival es obligatoria.

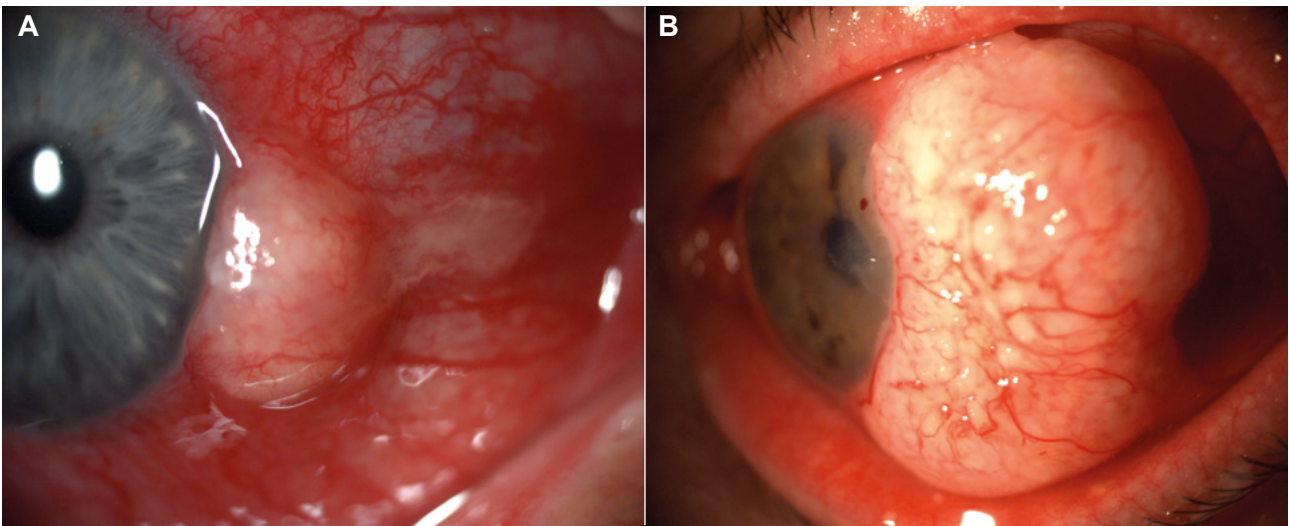


Fig. 5: A. Varón de 58 años con degeneración actínica subconjuntival y pingüecula nasal en área de alta exposición solar. **B.** Carcinoma epidermoide conjuntival que se diagnosticó mediante biopsia escisional en varón de 70 años. Se asoció tratamiento adyuvante con braquiterapia epiescleral. En el seguimiento posterior se observó recidiva local del tumor con invasión intraocular que se trató mediante enucleación sin implante orbitario.

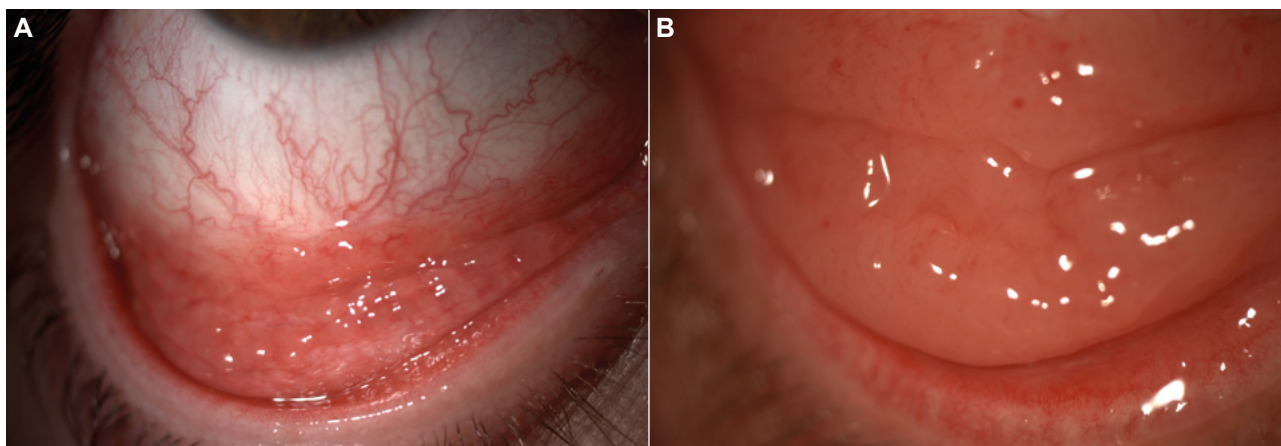


Fig. 6: Tumores linfoides. **A.** Varón de 34 años con diagnóstico previo de conjuntivitis de 6 meses de evolución sin respuesta al tratamiento. Pueden observarse los folículos de gran tamaño en el saco conjuntival inferior característicos de la hiperplasia folicular linfoide. Se realizó una biopsia de las lesiones que confirmó la sospecha diagnóstica. **B.** Varón de 83 años con diagnóstico anatomopatológico de linfoma. Se trató mediante radioterapia externa.

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los tumores melanocíticos son los tumores conjuntivales que más frecuentemente producen consulta oftalmológica.
- La mayoría de los tumores conjuntivales son benignos y asientan en la conjuntiva bulbar.
- Muchas lesiones premalignas o malignas son clínicamente indistinguibles de lesiones benignas por lo que la biopsia y el estudio anatomopatológico son fundamentales en su correcto diagnóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol.* 2004 Jan-Feb; 49(1): 3-24.
2. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology.* 2004 Sep; 111(9): 1747-54.
3. Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, Schoen MA, Gordon PS, Douglass AM, Sioufi K, Say EA, Shields JA. Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2017 Jan; 173: 106-133.
4. Nanji AA, Mercado C, Galor A, Dubovy S, Karp CL. Updates in Ocular Surface Tumor Diagnostics. *Int Ophthalmol Clin.* 2017 Summer; 57(3): 47-62.
5. García Onrubia L, Pacheco-Callirgos GE, Portero-Benito A, García-Álvarez C, Carreño Salas E, Muñoz-Moreno MF, García-Lagarto E, Saornil-Álvarez MA. Spectrum of conjunctival tumours in a Spanish series: A review of 462 cases. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Nov; 30(6): 1403-1409.
6. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea.* 1987; 6(2): 78-116.
7. 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.
8. Saornil MA, Becerra E, Méndez MC, Blanco G. Tumores de la conjuntiva [Conjunctival tumors]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009 Jan; 84(1): 7-22.
9. Mashayekhi A, Kaliki S, Walker B, Park C, Sinha N, Kremer FZ, Shields CL, Shields JA. Metastasis from uveal melanoma associated with congenital ocular melanocytosis: a matched study. *Ophthalmology.* 2013 Jul; 120(7): 1465-8.
10. Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Nov; 36(8): 786-95.
11. Pacheco GE, García-Onrubia L, García-Álvarez C, Muñoz MF, García-Lagarto E, Perez DM, Alonso P, Saornil MA. A retrospective review of conjunctival melanoma: Presentation, treatment and evolution. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed).* 2019 May; 94(5): 218-224.