

Uso de colirio interferón alfa-2b en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial conjuntival

Use of topical interferon alfa-2b in the conjunctival intraepithelial neoplasia therapy

MEDINA MESA E¹, DE ARMAS E¹, AUGUSTO ABREU J²

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos dos casos clínicos de carcinoma intraepitelial conjuntival tratados con colirio interferón alfa-2b, como tratamiento adyuvante a la cirugía y en monoterapia, con satisfactorios resultados al año y a los 7 meses de seguimiento, respectivamente.

Discusión: El colirio interferón alfa-2b es una alternativa terapéutica a tener en cuenta en las neoplasias conjuntivales, previo a cirugía o en monoterapia, ya que, incluso en monoterapia, se ha mostrado eficaz por sí solo en el tratamiento de esta patología y en el control de la recidiva local.

Palabras Clave: Colirio interferón alfa-2b, carcinoma intraepitelial conjuntival.

ABSTRACT

Case report: We present two clinical cases of conjunctival intraepithelial neoplasia which were treated with topical interferon alfa-2b, as an adjuvant treatment to surgery and topical interferon alfa-2b as sole therapy, with successful results after one-year and seven-month follow up respectively.

Discussion: Topical interferon alfa-2b is an attractive alternative to topical chemotherapy for the conjunctival intraepithelial neoplasia, before surgery or as sole therapy, because even as sole therapy, topical interferon alfa-2b is effective on its own to treat these tumors and it also controls the local recidiva.

Keywords: Interferon alfa-2b, conjunctival intraepithelial neoplasia.

Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España

¹ Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología.

² Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Erica Medina Mesa emedinamesa@gmail.com

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias.

Carretera La Cuesta-Taco, s/n. 38320 La Laguna. Tenerife. España.

INTRODUCCIÓN

La neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) es un tipo de lesión epitelial preinvasora, análoga a la queratosis actínica de la piel del párpado. En la NIC, el proceso neoplásico no invade la membrana basal subyacente y la NIC se considera leve, moderada o grave, dependiendo de la extensión de la afectación del epitelio con células atípicas. Otros términos usados son displasia escamosa, cuando las células atípicas invaden sólo parte del epitelio, y carcinoma in situ, cuando la atipia celular se extiende a través de la capa epitelial.

En lo que se refiere a su patogenia, se ha relacionado con la infección por el virus papiloma humano (HPV tipo 16 y 18), la exposición solar y los factores del huésped (edad, xeroderma pigmentoso y VIH). La lesión se desarrolla principalmente en las áreas expuestas de la conjuntiva bulbar, en el limbo o cerca de él, en varones fumadores de mayor edad y complexión clara que han estado expuestos a derivados del petróleo o a la luz solar durante períodos prolongados de tiempo. El crecimiento puede ser rápido cuando la lesión aparece en una persona con SIDA. La inmunodepresión sistémica parece potenciar la neoplasia escamosa. En un adulto joven, la NIC debe orientar a un estudio serológico en busca de la infección por el VIH (1).

Cínicamente, puede tener tres variantes principales:

1. Papiliforme, en la que el papiloma sénil alberga las células displásicas.
2. Gelatinosa, como consecuencia de una acantosis y displasia.
3. Leucoplásica, causada por hiperqueratosis, paraqueratosis y disqueratosis.

Histológicamente se puede diferenciar entre:

1. Displasia epitelial conjuntival, con displasia en la capa basal del epitelio.

2. Carcinoma in situ, con células displásicas afectando a todo el espesor epitelial.

3. Carcinoma de células escamosas, es una lesión rara caracterizada por la invasión del estroma subyacente.

Las patologías a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son: papiloma conjuntival atípico, pannus, queratinización del epitelio corneal, distrofia de la membrana basal anterior, pterigion y pingüecula (que también se asocia a la exposición solar), hiperplasia pseudoepiteliomatosa, disqueratosis benigna intraepitelial, nevus conjuntival, melanoma amelanótico (2). Cuando el diagnóstico no está claro, será necesario hacer una biopsia de la lesión, en este sentido también es de utilidad la citología de impresión o mediante cepillado de la lesión.

En este tipo de lesiones, que suelen ser unilaterales, se puede encontrar inflamación leve y alteraciones de la vascularización de distintos grados, pero los vasos sanguíneos nutricios de mayor tamaño indican una probabilidad mayor de invasión por debajo de la membrana basal epitelial (carcinoma epidermoide). Las lesiones de la NIC son tumores de crecimiento lento, centrados casi siempre en el limbo pero pudiendo diseminarse hacia otras áreas de la superficie ocular, incluida la córnea (3).

CASOS CLINICOS

Caso clínico 1

Paciente varón de 49 años de edad, que es remitido del CAE para incluir en lista de espera quirúrgica de forma urgente por presentar una lesión de aspecto maligna en ojo derecho, que ha aumentado de tamaño en los últimos 4 meses, compatible con neoplasia intraepitelial conjuntival (fig. 1). En la historia del CAE se reflejaba que en 2008 presentaba una queratosis actínica en el lugar donde ahora se presenta la lesión. El resto de la exploración oftalmológica fue normal. Sus antecedentes personales fueron infarto agudo de miocardio e hipertensión arterial en tratamiento.

Se realizó citología mediante cepillado de la lesión que confirmó el diagnóstico de neoplasia intraepitelial conjuntival y se solicitó el uso compasivo del colirio interferón alfa-2b (a una concentración de 1 millón U/ml).

Fig. 1: Neoplasia intraepitelial conjuntival.

Lesión sobre elevada, de superficie rugosa, con dellen intralesional, en zona de limbo temporal, de aproximadamente 3,5×7 mm de tamaño. Vasos centinelas en zona inferior de la lesión.



Los hallazgos citológicos fueron: frotis de fondo inflamatorio, con presencia de células escamosas de citoplasmas queratinizados y núcleos picnóticos, con moderado-severo aumento de la relación núcleo citoplasma (atipia moderada-severa). Hallazgos citológicos sugestivos de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL).

Se inició el tratamiento con dicho colirio 4 veces al día y además se inyectó el mismo subconjuntival perilesional e intralesional.

Al mes de iniciar el tratamiento la lesión se redujo 3 mm y decidimos realizar cirugía. Se realizó extirpación simple ampliando 2-3 mm fuera de los bordes visibles de la lesión y se envió la muestra para su estudio anatomopatológico, que fue informado igual que la citología previa (carcinoma epitelial in situ, bien diferenciado). El tratamiento postquirúrgico incluyó una asociación de colirio antibiótico-antiinflamatorio (Gentadexa® colirio) durante 2 semanas y colirio interferón 4 veces al día, que se mantuvo un total de 6 meses desde que se inició el tratamiento (figs. 2 y 3).

En la actualidad, 11 meses postcirugía, está sin tratamiento y no presenta recidivas de la lesión. Tampoco presentó efectos secundarios adversos significativos que obligaran a suspender el tratamiento, salvo hiperemia moderada (fig. 4).

Caso clínico 2

Paciente varón de 83 años remitido del CAE por presentar una lesión de aspecto maligno en ojo izquierdo, compatible con neoplasia intraepitelial conjuntival. Presentaba agudeza visual mejor corregida de 0,5 en ojo derecho y 0,3 en ojo izquierdo. En la biomicroscopía del segmento anterior se observó la lente intraocular bien posicionada en cámara posterior en ambos ojos y una lesión sobreelevada blanco-grisácea de 4,3×4,1 mm en zona de limbo nasal en ojo izquierdo (figs. 5 y 6). En el fondo del ojo destacaba una retinopatía diabética no proliferativa leve en ambos ojos y membrana epirretiniana en ambos ojos (mayor en ojo izquierdo) que justificaba su agudeza visual.

Se realizó estudio citológico de la lesión (mediante cepillado de la misma) y se solicitó el uso compasivo de colirio interferón alfa-2b. El resultado de la citología fue in-

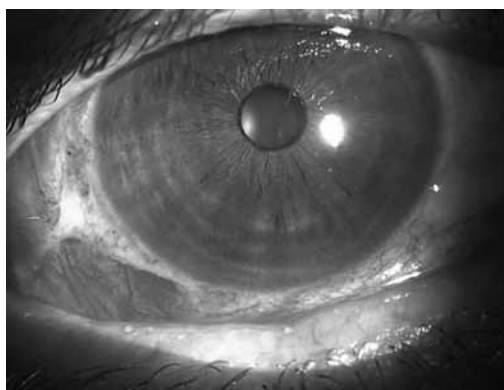


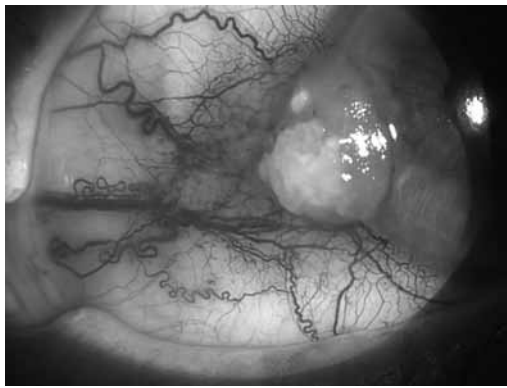
Fig. 2 y 3:
Aspecto
postquirúrgico.

formado como frotis de fondo inflamatorio, con presencia de células escamosas de citoplasmas queratinizados y núcleos picnóticos, con moderado aumento de la relación núcleo citoplasma (atipia moderada). Se identifican cambios citopáticos de tipo coilocítico. Hallazgos citológicos sugestivos de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL).

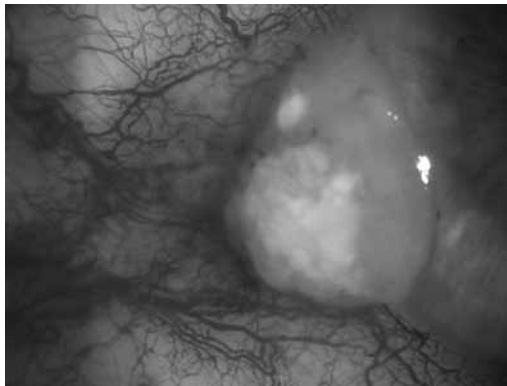
A la semana de iniciar el tratamiento la lesión disminuyó a 4,3×2,4 mm. A los dos meses del tratamiento la lesión estaba casi resuelta (fig. 7). A los tres meses de iniciar el tratamiento se decidió suspenderlo por reso-



Fig. 4: Lesión
resuelta sin
recidiva. Se
observa hiperemia
secundaria al
tratamiento con
colirio interferón
alfa-2b.



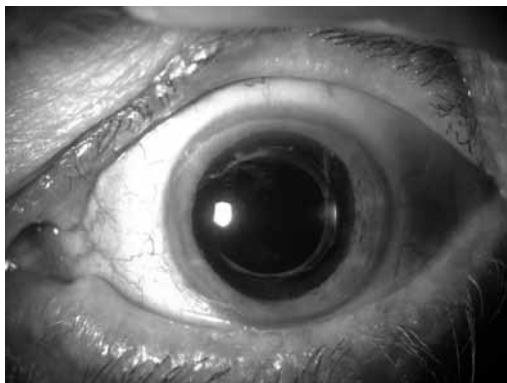
*Figs. 5 y 6:
Neoplasia
conjuntival
intraepitelial.*



*Lesión
sobreelevada
blanco-grisácea
de 4,3×4,1 mm
en zona de
limbo nasal en
ojo izquierdo.
Vasos sanguíneos
superficiales
apelotonados en
el limbo, dentro
de la fisura
interpalpebral.*



*Fig. 7: Neoplasia
conjuntival
intraepitelial en
resolución.*



*Fig. 8: Lesión
resuelta sin signos
de recidiva.*

lución completa del cuadro clínico, sin efectos secundarios adversos y excelente tolerabilidad (fig. 8). En la actualidad se encuentra sin tratamiento desde hace 4 meses y no ha presentado recidivas.

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección en este tipo de tumores ha sido siempre el quirúrgico con crioterapia adyuvante, el mismo que el del carcinoma epidermoide invasivo de la conjuntiva y córnea, pero este tratamiento conlleva una relativa alta tasa de recurrencia. La escisión debe abarcar 2-3 mm del tejido circundante clínicamente no afectado. Posteriormente se realiza crioterapia adyuvante. La tinción con rosa de Bengala es útil como ayuda para delimitar los márgenes tumorales. Diez años después de la escisión quirúrgica, la NIC ha recurrido en un tercio de los ojos en los que los márgenes de la escisión quirúrgica fueron negativos y en la mitad de los ojos que tenían márgenes positivos. Las lesiones que tienen células displásicas en el borde de escisión recurren antes que las lesiones que se han escindido por completo. En consecuencia, aunque aún se recomienda la biopsia por escisión con crioterapia adyuvante, las publicaciones más recientes se han centrado en la aplicación tópica de fármacos quimioterápicos que pueden tratar toda la superficie ocular, sin tener en cuenta los márgenes quirúrgicos. El uso de la medicación tópica tiene la ventaja de que el agente terapéutico está en contacto con la totalidad de la superficie ocular. La aplicación tópica de interferón alfa-2b, mitomicina C y 5-fluorouracilo en forma de gotas oculares parece erradicar completamente las lesiones de la NIC (4,5).

La mitomicina C se ha usado con éxito en este tipo de tumores, pero la mayoría de los pacientes se quejan de dolor debido a la epitelopatía tóxica que produce. Además de estos problemas de superficie ocular, se ha visto que puede provocar melting escleral (cuando se asocia la mitomicina C a la cirugía del pterigion) y está contraindicada en pacientes con síndrome de Sjögren, rosácea y atopia, limitando todo ello su aplicabilidad. El 5-fluorouracilo también se ha usado con buenos resultados en el tratamiento de la NIC, aunque su uso continuado durante más de dos semanas

causa toxicidad de la superficie ocular. Yeatts et al. publicaron casos de ausencia de efectos secundarios usando un régimen de tratamiento de 2 a 4 días al mes (2).

Los casos que presentamos se trataron con colirio interferón alfa-2b, con excelentes resultados en un periodo de tiempo variable y, en general, corto. Los interferones son un conjunto de glicoproteínas, descubiertas en 1957, producidas de forma natural por el organismo para actuar frente a infecciones y tumores. El mecanismo de acción del interferón alfa-2b en esta patología es incierto, pero puede incluir inhibición de la angiogénesis y/o la replicación del VPH. Otro aspecto bueno a tener en cuenta es que los efectos secundarios del interferón alfa-2b tópico son mínimos, tales como conjuntivitis folicular e inyección conjuntival, efectos que por otro lado no obligan a suspender el tratamiento. La concentración utilizada en la mayoría de los estudios es 1 millón U/ml, cuatro veces al día. El tiempo de erradicación de la neoplasia es variable según las diferentes series. En casos en que no hay respuesta, puede incrementarse la concentración a 3 millones U/ml (6). En contraposición con la mitomicina C, el colirio interferón no presenta toxicidad intrínseca aplicado tópicamente y no se le conoce potencial carcinógeno (2,4). Además tiene la ventaja de preservar las células del limbo y presenta buena tolerabilidad. Los inconvenientes del uso del colirio interferón alfa-2b son: el modo de preservación (requiere refrigeración), la duración del tratamiento (varios meses) y el coste (1 millón de U/ml de colirio interferón alfa-2b expira en un mes y cuesta 50€ por mes) (6). Teniendo en cuenta un tratamiento que dure 4 meses, el coste total serían 200€. Un estudio realizado en Estados Unidos concluye que el coste aproximado del tratamiento es: por cada 10 millones IU/ml, que dura un mes, cuesta de 179 a 235 dólares, y si tenemos en cuenta que el tratamiento va a durar 4 meses (que es la media estimada para la resolución completa) sería una cantidad mayor de 700 dólares. En comparación con la mitomicina C tópica, que cuesta de 43 a 50 dólares por mililitro o sobre 300-400 dólares los 3 ciclos que se han estimado como la media para la resolución de la lesión (7,8).

Nuestros resultados, al igual que todos los resultados publicados en la literatura, sugieren que, tanto el uso del colirio interferón

alfa-2b (de forma tópica, asociando o no inyección intralesional) como la escisión quirúrgica completa, pueden ser considerados como tratamientos efectivos para la neoplasia intraepitelial conjuntival y el carcinoma epidermoide de la conjuntiva y la córnea (4,9-11), con menos efectos secundarios que el resto de agentes quimioterápicos que se usan en esta patología. No obstante, la forma de administración del colirio interferón alfa-2b intralesional parece acortar el tiempo de resolución, sin embargo, las reacciones sistémicas del tipo de mialgias y febrícula son frecuentes (12). Este tipo de efectos adversos sistémicos (fiebre transitoria, mialgias, en general síntomas parecidos a los de una gripe, bien controlados con la administración de analgésicos y antipiréticos) también se han descrito con la administración subconjuntival. Por otro lado, no parece presentar toxicidad corneal y se le atribuye escaso potencial carcinógeno (13).

Por otro lado, no es necesario realizar maniobras agresivas a la hora de tomar muestras para hacer un diagnóstico correcto previo a iniciar el tratamiento, ya que la citología por cepillado de la lesión o incluso la citología de impresión conjuntivo-corneal serían suficientes (14,15).

BIBLIOGRAFÍA

1. Carol L Karp, Jeffrey K Moore, Robert H Rosa . Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology*. 2001 June; 108: 1093-1098.
2. Barry A. Schechter, Aaleya F. Koreishi, Carol L. Karp, William Feuer. Long-term Follow-up of Conjunctival and Corneal Intraepithelial Neoplasia Treated with Topical Interferon Alfa-2b. *Ophthalmology*. 2008 August; 115: 1291-1296.e1.
3. Shields JA , Shields CL . Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors: An Atlas and Textbook . In: 2nd ed.. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008; p. 286-305.
4. Amber Sturges, Amir L. Butt, James E. Lai, James Chodosh. Topical Interferon or Surgical Excision for the Management of Primary Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmology* . 2008 August; 115: 1297-1302.e1.
5. Sepulveda R , Pe'er J , Midena E , et al. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia: current status . *Br J Ophthalmol* . 2010; 94: 532-535.
6. Huerva V, Mangues I, Schoenenberger JA. Interferón alfa 2b en colirio como tratamiento

- de la neoplasia conjuntival intraepitelial. *Farm Hosp.* 2009; 33(06): 335-336.
7. H. Jane Kim, Carol L. Shields, Sanket U. Shah, Swathi Kaliki. Giant Ocular Surface Squamous Neoplasia Managed with Interferon Alpha-2b as Immunotherapy or Immunoreduction. *Ophthalmology.* 2012 May; 119: 938-944
 8. Toledano Fernández N, García Sáenz S, Díaz Valle D, Arteaga Sánchez A, et al. Empleo de interferón alfa-2b para el tratamiento de carcinomas conjuntivales intraepiteliales en casos seleccionados. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.* Mayo 2003. Vol 78. N5.
 9. Karp CL, Galor A, Chhabra S, et al. Subconjuntival/perilesional recombinant interferon alpha2b for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology.* 2010; 117: 2241-2246.
 10. Maskin SL. Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. [letter] *Arch Ophthalmol.* 1994; 112: 1145-1146.
 11. Karp CL, Moore JK, Rosa RH. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology.* 2001; 108: 1093-1098.
 12. Huerva V, Manges I. Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2b. *J Fr Ophtalmol.* 2008; 31: 317-25.
 13. A. Murcia López, J. Borrás Blasco, M.C. Alvarado Valero, A. Navarro Ruiz et al. Tratamiento farmacológico de la neoplasia corneal y conjuntival. Servicio de Farmacia. Servicio de Oftalmología. Hospital General Universitario de Elche.
 14. Rodríguez Feijoo D, Romero Moreno I, López Gutiérrez C, Usabiaga Isandizaga M, et al. Queratoacantoma conjuntival. Diagnóstico, tratamiento y control mediante citología de impresión conjuntival. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.* 2012; 87: 82-5.
 15. N Barros, MS Lowen, PL Ballalai, VLDM Mascariol et al. Predictive index to differentiate invasive squamous cell carcinoma from preinvasive ocular surface lesions by impression cytology. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 209-21.