

# Neoplasia intraepitelial corneal tratada con interferón alfa-2B: reporte de caso

Federico L. Achem Botella, María Paula Gochicoa Mulet

*Clinica de Ojos Dra. Mulet, Mendoza, Argentina.*

---

**Recibido:** 14 de julio de 2015.

**Aceptado:** 19 de enero de 2016.

**Correspondencia:**

Dr. Federico Achem

9 de Julio 2142

5500 Mendoza

federicoachem@gmail.com

**Oftalmol Clin Exp** (ISSN 1851-2658)

2016; 9 (1): 12-18.

## Resumen

**Objetivo:** Presentar un caso clínico de una neoplasia intraepitelial corneal (NIC) en una paciente de sexo femenino de 57 años de edad, expuesta a factores de riesgo funcionales y ambientales.

**Resultados:** El caso se presentó en el servicio de guardia por consulta de la paciente por ojo izquierdo rojo y doloroso asociado a ardor y epífora persistente. Tras un examen exhaustivo se encontró una lesión corneoescleral en hora 5, levemente sobreelevada, muy vascularizada y de características atípicas.

**Materiales y métodos:** Se realizó escisión quirúrgica y estudio anatomopatológico que informó neoplasia intraepitelial corneal. Se inició el tratamiento con interferón alfa-2B cinco veces por día durante 3 meses resultando exitoso. Se hizo además una revisión bibliográfica.

**Conclusión:** El reconocimiento a tiempo de las características de malignidad y de los factores de riesgo ambientales y funcionales asociados con los síntomas del paciente son esenciales para diagnosticar patologías oncológicas en estadios tempranos y así determinar el tratamiento quirúrgico y/o médico a realizar.

**Palabras clave:** córnea, neoplasias intraepiteliales, factores de riesgo, interferón.

## Corneal intraepithelial neoplasia treated with interferon alpha 2B: a case report

### Abstract

**Objective:** To report on a clinical case of corneal intraepithelial neoplasia (CIN) in a 57-year-old female

patient exposed to functional and environmental risk factors.

**Results:** The patient presented to the emergency room with the complaint of redness and pain in the left eye associated with burning and persistent epiphora. Extensive examination revealed a corneoscleral lesion at the 5 o'clock position, which was mildly raised, highly vascularized and with atypical characteristics.

**Materials and methods:** The lesion was surgically excised and histopathologic studies revealed the presence of corneal intraepithelial neoplasia. Treatment with interferon alpha 2B five times daily for 3 months was initiated with successful outcomes. A literature review was also conducted.

**Conclusion:** Timely identification of malignancy as well as of environmental and functional risk factors associated with the patient's symptoms are critical for the diagnosis of oncologic diseases at early stages, and for the determination of the surgical and/or medical therapy to be implemented.

**Keywords:** cornea, intraepithelial neoplasms, risk factors, interferon.

## **Neoplasia intra-epitelial da córnea tratada com interferon alfa-2B: reporte do caso**

### **Resumo**

**Objetivo:** Apresentar um caso clínico de uma neoplasia intra-epitelial da córnea (NIC) em uma paciente de sexo feminino de 57 anos de idade, exposta a fatores de risco funcionais e ambientais.

**Resultados:** O caso se apresentou no serviço de planejamento por consulta da paciente por olho esquerdo vermelho e dolorido associado com ardor e epífora persistente. Depois de um exame exaustivo se encontrou uma lesão córneo-escleral em hora 5, levemente sobrelevada, muito vascularizada e de características atípicas.

**Materiais e métodos:** Realizou-se *incisão* cirúrgica e estudo anatomopatológico que informou neoplasia intra-epitelial da córnea. Iniciou-se o tratamento com interferon alfa-2B cinco vezes por dia durante 3 meses. O tratamento foi um sucesso. Também se fez uma revisão bibliográfica.

**Conclusão:** O reconhecimento a tempo, das características de malignidade e dos fatores de risco ambientais e funcionais associados com os sintomas do

paciente, é essencial para diagnosticar patologias oncológicas em estádios precoces e assim determinar o tratamento cirúrgico e/ou médico que será realizado.

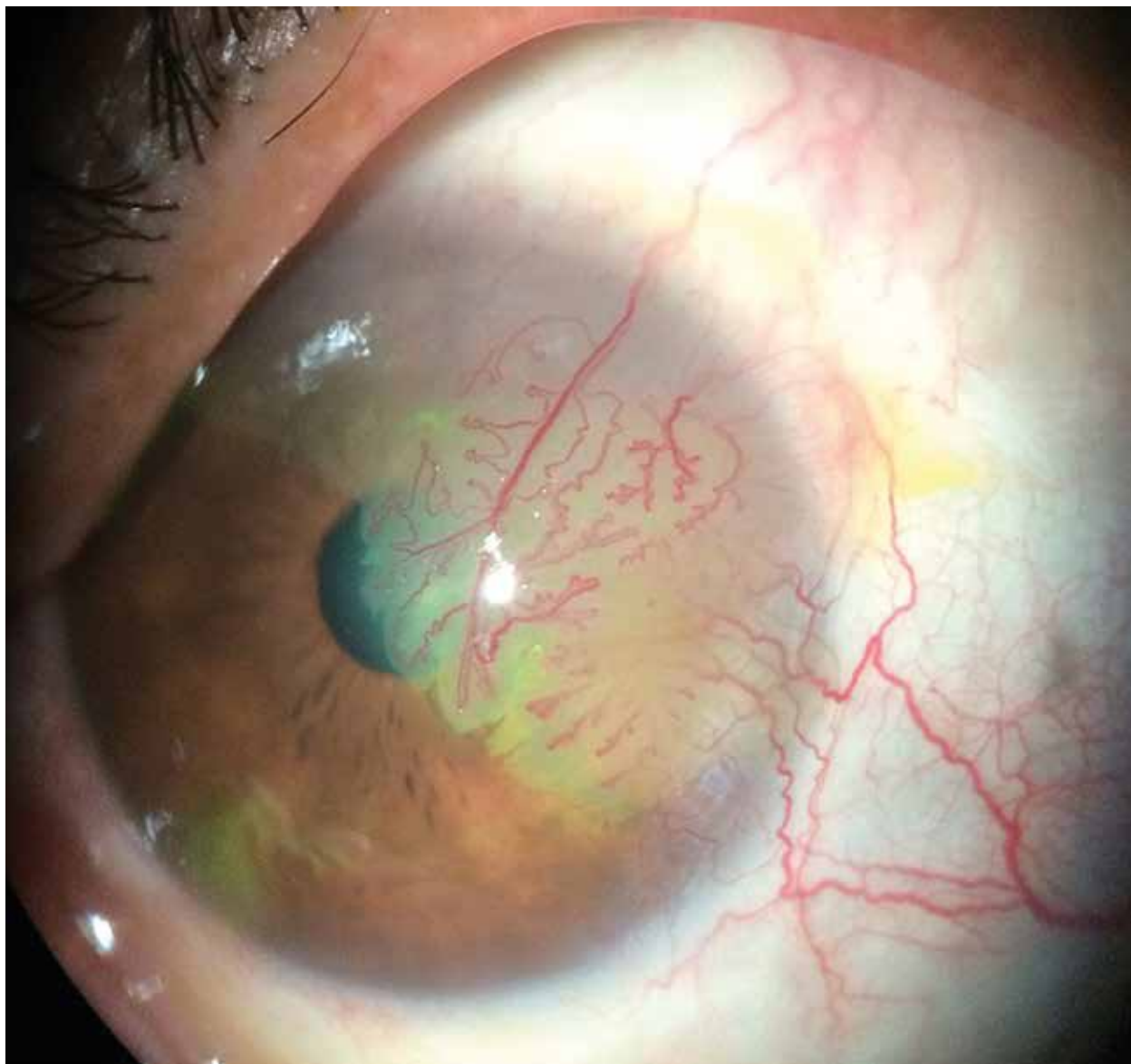
**Palavras chave:** córnea, neoplasias intra-epiteliais, fatores de risco, interferon.

### **Introducción**

La neoplasia intraepitelial corneal (CIN) es la tumoración más frecuente de la superficie ocular, ya que representa el 33,4% de las lesiones epiteliales adquiridas y aproximadamente una tercera parte de las intervenidas quirúrgicamente<sup>1</sup>. Afecta principalmente a personas de sexo masculino. Se trata de lesiones confinadas al epitelio corneal que no rebasan la membrana basal, con escasa malignidad y patrón de crecimiento lento, pero precursoras del carcinoma invasivo de células escamosas. Existen varios factores de riesgo asociados con la aparición de esta lesión, tales como la exposición a la radiación ultravioleta, productos del petróleo, humo del tabaco, portadores de lentes de contacto, piel clara, virus del papiloma humano (VPH) e incluso recientemente se ha postulado la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpes simple (VHS). El diagnóstico se sospecha ante la aparición de lesiones gelatinosas papilares con placas leucoplásicas, predominantemente en zonas de exposición —principalmente en el limbo de la hendidura interpalpebral— y se confirma mediante el estudio anatomopatológico que se caracteriza por capa basal con hiper celularidad, pleomorfismo nuclear y adhesión intercelular escasa<sup>2</sup>.

### **Caso clínico**

Se presentó en el servicio de guardia una mujer de 57 años de edad que consultaba por dolor en su ojo izquierdo de 7 días de evolución, asociado a ardor, enrojecimiento y epífora. No presentaba ningún antecedente hereditario pero sí ambiental, ya que la paciente vivía en una zona rural con mayor altitud, en un clima seco con muchos vientos y con exposición permanente a los rayos ultravioleta.



**Figura 1.**

Presentaba una agudeza visual sin corrección de 20/30 con su ojo derecho y 20/25 con su ojo izquierdo y llegaba con ambos ojos a 20/20 con corrección. El examen externo era normal en ambos ojos. En la biomicroscopía del ojo derecho se observaba únicamente el *break-up time* disminuido, mientras que en el ojo izquierdo se encontró una lesión corneoescleral en hora 5, levemente sobreelevada, muy vascularizada y de características atípicas (fig. 1). La presión intraocular era de 12 mmHg para el ojo derecho y de 13 mmHg para el izquierdo, y el fondo de ojos era de característi-

cas normales en ambos. Por las características de la lesión se pensó en algún proceso neoplásico y se solicitó la extracción con su estudio anatómico. Se realizó exitosamente una biopsia escisional, disecando la lesión a 2 mm del borde corneal con alcohol absoluto y luego hasta limbo sin resección. Posteriormente se realizó la resección del componente conjuntival a 4 mm de la lesión y luego la extracción en bloque desde limbo corneal, hemostasia y sutura de bordes con Vicryl 7-0 (fig. 2). El resultado de anatomía patológica fue neoplasia intraepitelial corneal (NIC). Se inició el



Figura 2.

tratamiento tópico con interferón alfa-2B en dosis de un millón de unidades por mililitro 5 veces al día durante 3 meses, controlando la evolución a la semana del comienzo del tratamiento (fig. 3), al mes y a los tres meses (fig. 4).

### Discusión

El tratamiento clásico del CIN es la biopsia escisional con márgenes de seguridad. Sin embargo, este tratamiento no siempre es exitoso debido a

que con frecuencia los márgenes de escisión están infiltrados. La tasa de recurrencias oscilan entre el 8% y el 51%. La aplicación de crioterapia en el lecho y en los bordes quirúrgicos disminuye la tasa de recurrencias, pero no siempre erradica las recidivas, especialmente en las formas difusas que obligan a resecciones muy amplias. En un intento por reducir el número de recurrencias se han empleado diferentes tratamientos coadyuvantes, por ejemplo la radioterapia mediante el empleo de estroncio 90, la cual presenta un elevado riesgo de inducción de cataratas; también agentes químicos como el

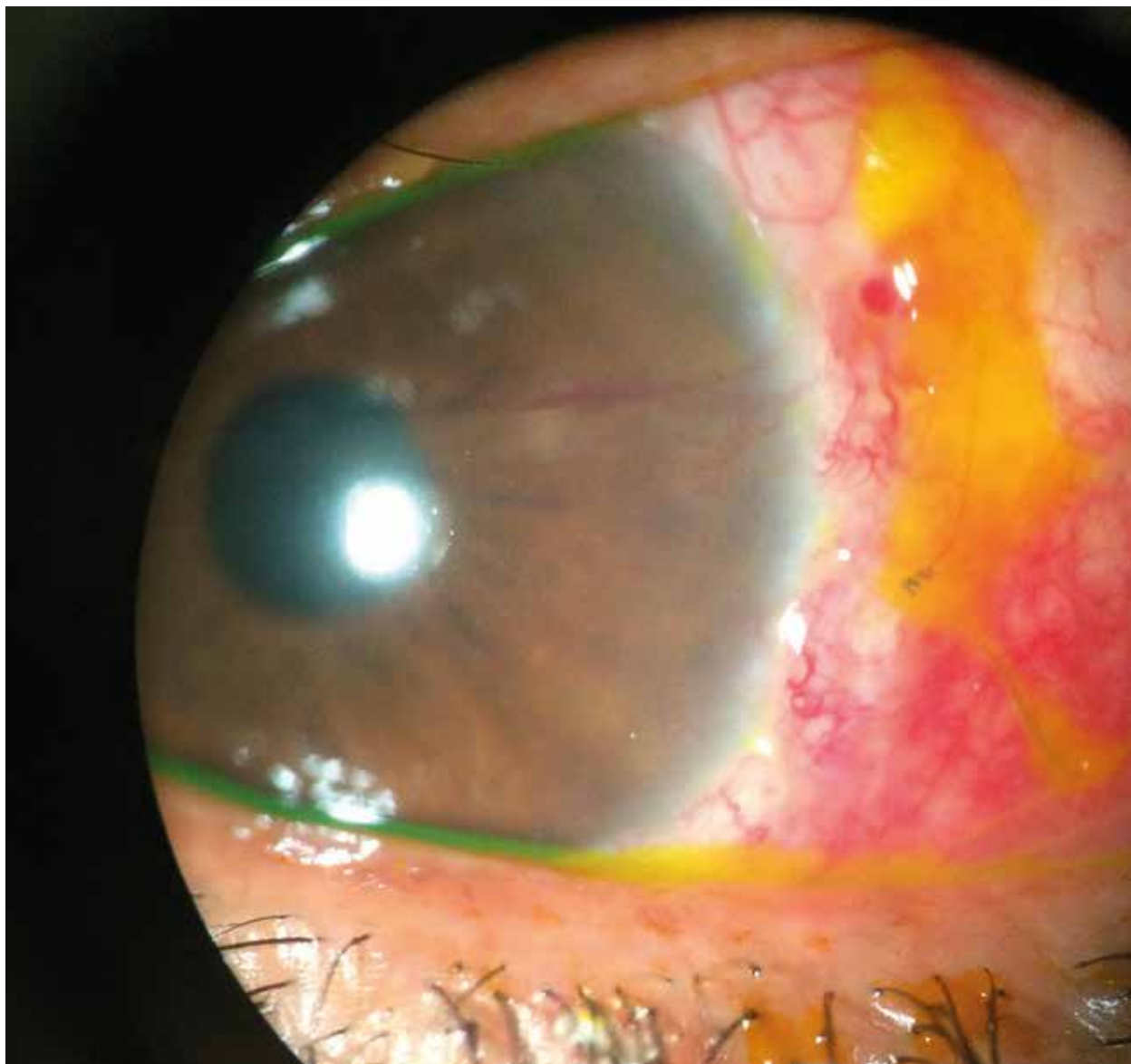


Figura 3.

dinitroclorobenceno, agente sensibilizante de contacto que provoca una reacción de hipersensibilidad retardada de magnitud suficiente que elimina el tumor; urea tópica, utilizada como agente queratolítico y la queratectomía refractiva, que consiste en la exposición durante 30 segundos a láser excímer que elimina varios estratos de células de la superficie corneal, sin requerir injerto de córnea<sup>2-3</sup>.

Finalmente, ante la elevada tasa de recurrencia y los efectos colaterales producidos con estos agentes, se tiende cada vez más al empleo de trata-

mientos coadyuvantes tópicos como la mitomicina (MMC), el 5-fluorouracilo (5FU) y el interferón alfa-2B.

La MMC tópica se emplea a concentraciones que oscilan entre el 0,02% y el 0,04% cuatro veces al día durante meses. Es un agente alquilante que actúa inhibiendo selectivamente la síntesis de ADN. No obstante, los efectos secundarios derivados de ese tratamiento son en ocasiones un motivo para su interrupción debido a hiperemia conjuntival, queratopatía epitelial, glaucoma secundario,

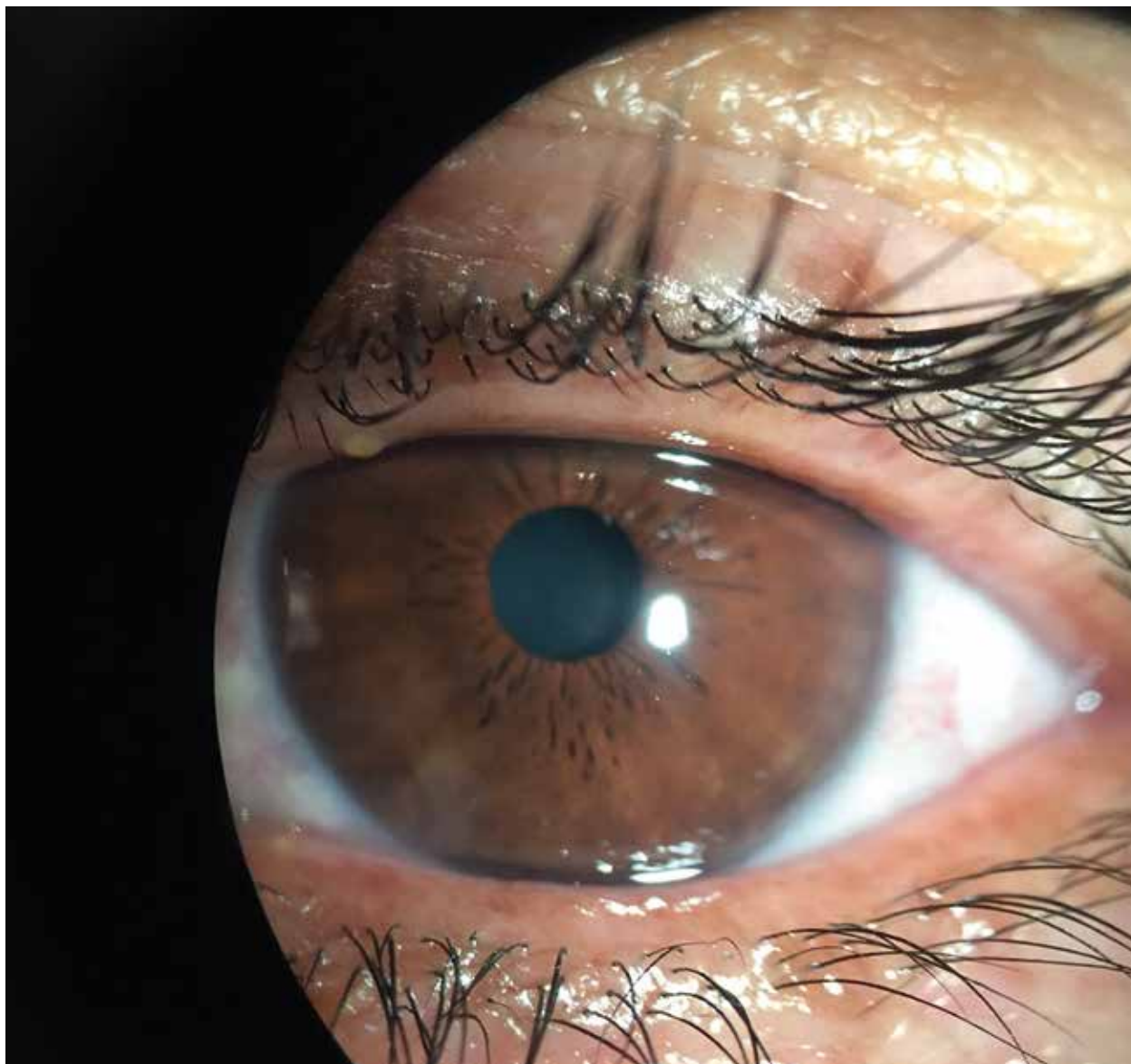


Figura 4.

edema corneal, escleromalacia, necrosis escleral o catarata<sup>4</sup>.

El 5FU tópico al 1%, administrado 4 veces al día durante una o dos semanas, o bien en forma de ciclos repetitivos de 4 días cada 30 también ha sido utilizado para el tratamiento de NIC recidivantes. Su mecanismo de acción es diferente al de la MMC, ya que inhibe tanto la síntesis de ADN como de ARN. Se han descrito diferentes efectos secundarios asociados a su administración tópica como inflamación conjuntival, defectos epitelia-

les, eritema cutáneo y estenosis del punto lagrimal inferior<sup>5</sup>.

Debido a los mencionados efectos secundarios de la MMC y el 5FU, que en ocasiones pueden derivar en una insuficiencia límica severa, consideramos el interferón alfa-2B como tratamiento de elección debido a su escasa toxicidad tópica y el bajo potencial carcinogénico. Su mecanismo de acción se encuentra aún desconocido pero se sabe que son proteínas producidas por las células del sistema inmune que confieren una resistencia no específica frente a las

infecciones virales y la proliferación celular, ayudando a modular la respuesta inmune.

El empleo de interferón alfa-2b tópico en NIC fue originalmente descrito por Maskin en 1994 en un paciente de 55 años con recidiva tras una escisión quirúrgica asociada a crioterapia. La concentración empleada fue la estándar (1 millón UI/1 ml) a razón de dos aplicaciones al día, observándose una mejoría evidente una semana después de iniciado el tratamiento<sup>6</sup>. Vann y Karp evaluaron la efectividad del tratamiento en seis pacientes con lesiones recidivantes y utilizaron la siguiente pauta: inicialmente por vía subconjuntival 3 millones UI/0,5 ml por semana, incrementando la dosis a 3 millones UI/0,5 ml 3 veces por semana en pacientes con mala respuesta. Además, administraban conjuntamente por vía tópica un millón UI/1 ml con una frecuencia de cuatro instilaciones al día durante un mes. Los 6 casos descritos evolucionaron favorablemente consiguiendo la remisión de las lesiones oculares y sin recurrencias entre los 2 y 11 meses de iniciada la terapia<sup>7</sup>. Toledano Fernández y colaboradores publicaron en el año 2003 el empleo del interferón alfa-2B a dosis estándar en 4 pacientes con NIC recidivante que presentaban resistencia, intolerancia o contraindicación a MMC por vía tópica. Se siguió una pauta descendente de administración consistente en 4 instilaciones por día durante el primer mes, luego dos instilaciones por día el segundo mes y finalmente una instilación por día durante el último mes. La duración del tratamiento osciló entre 3 y 6 meses y la resolución del cuadro se produjo en todos los casos. Sólo uno de los pacientes precisó la adición de interferón alfa-2B por vía subconjuntival durante 2 meses, ya que no se objetivó ninguna mejoría. No se observó la aparición de recurrencias tras un período de seguimiento medio de 20 meses<sup>8</sup>.

## Conclusión

En conclusión, proponemos el interferón alfa-2B tópico como primera opción en el tratamiento de

NIC debido a su precio, disponibilidad, seguridad y alta eficacia, además de la ausencia de efectos secundarios graves en comparación con 5FU y MMC. Además, ofrece los beneficios de una terapia tópica, evitando el riesgo de reintervenciones quirúrgicas como cicatrices y cambios en la conjuntiva.

## Referencias

1. Gomes, JAP, Alves, MR (eds.). *Superficie ocular*. 2a. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; Guanabara Koogan, 2011.
2. Pérez de Arcelus M, Aranguren M, Andonegui J. Interferón alfa-2b tópico como primera opción en las neoplasias intraepiteliales corneocconjuntivales. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35: 137-41.
3. Koreishi AF, Karp CL. Interferon alfa-2b in the medical management of ocular surface squamous neoplasia. *Vision Pan-Americana* 2005; 4 (2): 4-8.
4. Besley J, Pappalardo J, Lee GA, Hirst LW, Vincent SJ. Risk factors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after treatment with topical mitomycin C and interferon alpha-2b. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 287-293.
5. Murcia López A, Borrás Blasco J, Alvarado Valero MC, Navarro Ruiz A, González Delgado M, Martínez Toldos J. Tratamiento farmacológico de la neoplasia corneal y conjuntival. *Farm Hosp* 2005; 29: 126-33.
6. Maskin SL. Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1145-6.
7. Vann RR, Karp CL. Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology* 1999; 106: 91-7.
8. Toledano Fernández N *et al*. Empleo de interferon alfa-2b para el tratamiento de carcinomas conjuntivales intraepiteliales en casos seleccionados. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003; 78: 265-71.