

Interferón alfa-2b tópico como primera opción en las neoplasias intraepiteliales corneocconjuntivales

Topical interferon alfa-2b for primary treatment of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia

M. Pérez de Arcelus¹, M. Aranguren¹, J. Andonegui¹

RESUMEN

Se describen dos casos de neoplasia intraepitelial corneocconjuntival (CIN) tratados con interferón alfa-2b (IFN α -2b) tópico como primera elección.

El tratamiento clásico de los CIN ha sido tradicionalmente la resección completa con márgenes de seguridad seguida de crioterapia en el lecho quirúrgico. No obstante, y puesto que la tasa de recidivas puede alcanzar el 50% han sido propuestos coadyuvantes como la mitomicina C y el 5 fluoracilo, con el consiguiente riesgo de toxicidad corneal y límbica. El IFN alfa-2b presenta una eficacia similar a la cirugía en la erradicación completa de la masa tumoral como primera opción, con escasos efectos secundarios y nulo potencial carcinogénico, incluso en casos de recurrencia a terapia con mitomicina C, lesiones quirúrgicas residuales y formas difusas.

Palabras clave. Interferón alfa-2b tópico. Neoplasia intraepitelial conjuntivo-corneal.

ABSTRACT

We describe two cases of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia (CIN), treated with topical IFN α 2b.

The traditional treatment for CIN is surgical excision usually with adjunctive cryotherapy. However, residual tumour may remain, which can lead to recurrence rates of more than 50%. 5-Fluorouracil, mitomycin C and interferon α 2b are new pharmacological agents that have proved their efficacy in the treatment of CIN. As side effects are common, we present IFN α 2b as a single therapeutic agent as an effective and optimal treatment for presumed recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. It offers the benefits of topical therapy and avoids the risks of surgical or other interventions – specifically, ocular surface toxicity, cicatricial conjunctival changes, and limbal stem cell deficiency.

Key words. Topical interferon alfa-2b. Conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia.

An. Sist. Sanit. Navar. 2012; 35 (1): 137-141

1. Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Recepción: 1 de julio de 2011

Aceptación provisional: 13 de octubre de 2011

Aceptación definitiva: 24 de octubre de 2011

Correspondencia:

Mónica Pérez de Arcelus
Servicio de Oftalmología A
Complejo Hospitalario de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: mperezd3@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La neoplasia intraepitelial conjuntivo-corneal (CIN) es la tumoración más frecuente de la superficie ocular, representando el 33,4% de las lesiones epiteliales adquiridas y aproximadamente una tercera parte de las intervenidas quirúrgicamente. Se trata de lesiones confinadas al epitelio, que no rebasan la membrana basal, con escasa malignidad y patrón de crecimiento lento, pero precursoras del carcinoma invasivo de células escamosas. Existen diversos factores de riesgo asociados a la aparición de esta lesión, tales como la exposición a radiación ultravioleta, productos del petróleo, humo del tabaco, portadores de lentes de contacto, piel clara y pigmentación ocular, 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)¹.

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 estudio anatomopatológico, que se caracteriza por capa basal hipercelular, pleomorfismo celular y adhesión intercelular escasa.

En el presente trabajo pretendemos mostrar la eficacia del interferón alfa-2b (IFN α -2b) tópico en dos casos de CIN, frente al tratamiento quirúrgico clásico y terapias coadyuvantes con mitomicina C y 5 fluoracilo (5-FU).

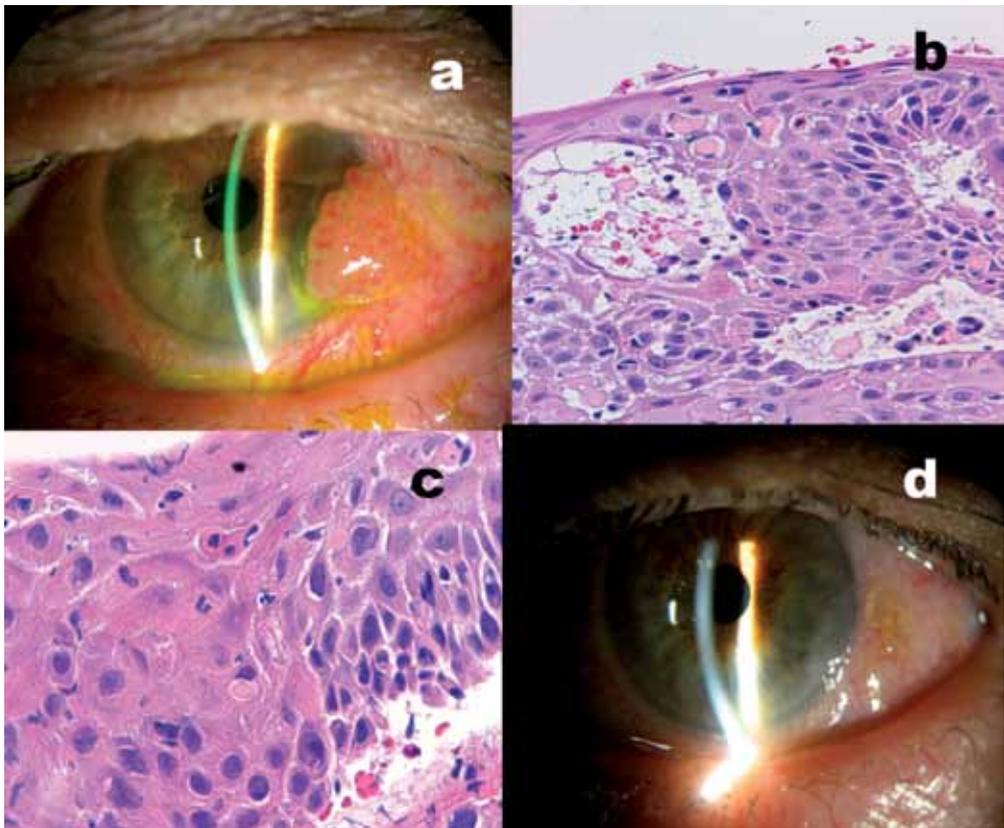


Figura 1. a) Biomicroscopía (BMC) del caso 1: lesión papiliforme vascularizada en sector temporal que invade córnea; b y c) Estudio anatomopatológico: membrana basal hipercelular, pleomorfismo celular y adhesión intercelular escasa; d) Biomicroscopía tras la administración de IFN: regresión considerable de la lesión.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Varón de 74 años, que presentaba desde hacía 6 meses una lesión papilomatosa en la conjuntiva bulbar temporal de su ojo izquierdo (OI) (Fig. 1 a). La agudeza visual (AV) era de 0,6 en ambos ojos. En la biomicroscopía (BMC) presentaba una lesión papiliforme vascularizada de 4 mm de diámetro en el sector temporal que invadía un cuarto de la córnea en el ojo izquierdo. A la espera de la biopsia excisional y tras confirmación histopatológica (Fig. 1 b, c) del diagnóstico de sospecha de CIN, se inició tratamiento con IFN α -2b tópico 4 veces al día en dosis de un millón de unidades por

mililitro, con el fin de reducir el tamaño de la lesión.

En la revisión a los 3 meses se aprecia remisión completa de la masa tumoral (Fig. 1 d). Tras 6 meses de seguimiento no hay evidencia clínica de recidiva tumoral, siendo hoy por hoy innecesaria la intervención quirúrgica.

Caso 2. Mujer de 85 años que acude a consulta por conjuntivitis de repetición en ojo izquierdo, resistente a múltiples tratamientos. La AV en su ojo izquierdo era de 0,16. La BMC mostraba una masa rosácea en conjuntiva bulbar desde las X a las IV con infiltración corneal, insuficiencia límbica severa en casi 180° y úlcera corneal (Fig. 2 a).

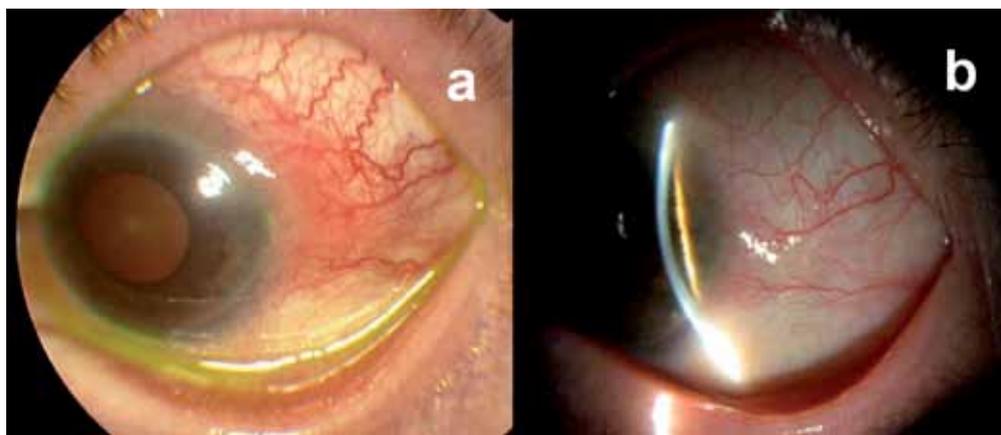


Figura 2. a) Biomicroscopía del caso 2: masa rosácea en conjuntiva bulbar; b) Aspecto biomicroscópico tras la pauta de IFN: disminución de la masa.

Tras la confirmación anatomopatológica de CIN, y dada la insuficiencia límbica y el considerable defecto epitelial, se decidió tratamiento con IFN α -2b tópico a la concentración anteriormente mencionada, en pauta de 4 veces al día, observándose una mejoría progresiva de la lesión después del primer mes. Tras 4 meses de seguimiento no hay signos de recidiva tumoral (Fig. 2 b).

DISCUSIÓN

El tratamiento clásico del CIN es la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad. Sin embargo, este tratamiento no siempre es efectivo debido a que con frecuencia los márgenes de excisión están infiltrados. La tasa de recurrencias oscila entre el 8 y el 51%^{2,4}. La aplicación de crio-

terapia en el lecho y en los bordes quirúrgicos disminuye la tasa, pero no siempre erradica las recidivas⁴, especialmente en las formas difusas que obligan a resecciones muy amplias. En un intento por reducir el número de recurrencias, se tiende cada vez más al empleo de tratamientos coadyuvantes tópicos como la mitomicina (MMC) y el 5-fluoracilo (5-FU).

La MMC tópica se emplea a concentraciones que oscilan entre el 0,02 y el 0,04%, cuatro veces al día durante meses con gran variabilidad según las series². Es un agente alquilante que actúa inhibiendo selectivamente la síntesis de DNA. No obstante, los efectos secundarios derivados de dicho tratamiento son, en ocasiones, motivo de interrupción del mismo debido a hiperemia

conjuntival, queratopatía epitelial, glaucoma secundario, edema corneal, escleromalacia, necrosis escleral o catarata.

El 5-FU tópico al 1%, administrado 4 veces al día durante 1 o 2 semanas, o bien en forma de ciclos repetitivos de 4 días cada 30 también ha sido utilizado para el tratamiento de CIN recidivantes. Su mecanismo de acción es diferente al de la MMC, inhibiendo tanto la síntesis de DNA como de RNA⁵. Se han descrito diferentes efectos secundarios asociados a su administración tópica como son inflamación conjuntival, defectos epiteliales, eritema cutáneo y estenosis del punto lagrimal inferior⁵.

Debido a los mencionados efectos secundarios de la MMC y el 5-FU, que en ocasiones pueden derivar en una insuficiencia límbica severa, consideramos el INF α -2b como tratamiento de elección debido a su escasa toxicidad tópica y el bajo potencial carcinogénico. Además posee propiedades antivíricas probadas en VPH y antitumorales y ha demostrado ser eficaz incluso en casos de recurrencia a terapia con mitomicina C, lesiones quirúrgicas residuales y formas difusas⁶. A pesar de dichas ventajas, el empleo de dicho fármaco está muy poco extendido, siendo muy escasas las citas bibliográficas encontradas en la literatura.

Los interferones 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. Presentan además actividad antitumoral, cuyo mecanismo permanece aún desconocido⁶.

El empleo de IFN α -2b tópico en CIN fue originalmente descrito por Maskin en 1994 en un paciente de 55 años con recidiva tras excisión quirúrgica asociada a crioterapia. La concentración empleada fue la estándar (1 millón UI/1ml) a razón de 2 aplicaciones al día, observándose una mejoría evidente una semana después de iniciado el tratamiento⁷.

Vann y Karp evaluaron la efectividad del tratamiento en 6 pacientes con lesiones recidivantes, utilizando 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 respuesta³. Además, administraban conjuntamente por vía tópica un millón UI/1 ml con una frecuencia de 4 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 terapia³.

Toledano Fernández y col publicaron en 2003 el empleo del interferón α 2b a dosis estándar en 4 pacientes con CIN recidivante que presentaban resistencia, intolerancia o contraindicación a mitomicina-C por vía tópica⁸. Se siguió una pauta descendente de administración consistente en 4 instilaciones/día durante el primer mes, 2 instilaciones/día el segundo mes y finalmente 1 instilación/día durante el último mes. La duración del tratamiento osciló entre 3 y 6 meses y la resolución del cuadro oftálmico se produjo en todos los casos. Sólo uno de los pacientes precisó la adición de interferón α 2b por vía subconjuntival durante 2 meses, al no objetarse mejoría. No se observó la aparición de recurrencias tras un periodo de seguimiento medio de 20 meses⁸.

En base a una exhaustiva revisión bibliográfica, y como ya hemos mencionado anteriormente, nosotros optamos por pautar a nuestros 2 casos la dosis estándar de un millón UI/1ml con una frecuencia de instilación de 4 veces al día, observando la desaparición de la lesión tras 3 y 4 meses respectivamente y sin recidivas hasta la fecha actual.

En cuanto a los efectos adversos derivados del tratamiento con IFN α -2b, han sido descritos cuadros pseudogripales si la vía de administración es sistémica. Los efectos secundarios son muy leves cuando la aplicación es tópica, principalmente hiperemia conjuntival y conjuntivitis folicular asintomáticas, que además desaparecen tras la finalización del tratamiento. En cualquier caso, es importante mencionar que no ha sido demostrado potencial carcinogénico ni de toxicidad corneal⁹.

En conclusión, proponemos el IFN α -2b tópico como primera opción en el trata-

miento de CIN, debido a su alta eficacia y ausencia de efectos secundarios graves, en comparación con 5-FU y MMC. Resulta un tratamiento muy novedoso, siendo a día de hoy muy pocos los casos descritos en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. LEE GA, WILLIAMS G, HIRST LW, GREEN AC. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. *Ophthalmology* 1994; 101: 360-364.
2. WILSON MW, HUNGERFORD JL, GEORGE SM, MADREPERLA SA. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 303-311.
3. VANN RR, KARP CL. Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology* 1999; 106: 91-97.
4. SHIELDS JA, SHIELDS CL, DE POTTER P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. Mc Mahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 808-815.
5. YEATTS RP, ENGELBRECHT NE, CURRY CD, FORD JG, WALTER KA. 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 2000; 107: 2190-2195.
6. BARON S, TYRING SK, FLEISCHMANN WR, COPPENHAWER DH, NIESSEL DW, KLIMPEL GR et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991; 266: 1375-1383.
7. MASKIN SL. Regression of limbal epithelial dysplasia ith topical interferon. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1145-1146.
8. TOLEDANO FERNÁNDEZ N, GARCÍA SÁENZ S, DÍAZ VALLE D, ARTEAGA SÁNCHEZ A, SEGURA BEDMAR M, LORENZO GIMÉNEZ S et al. Interferon alfa-2b treatment in selected cases of recurrent conjunctival intraepithelial neoplasia. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003; 78: 265-271.
9. KARP CL, MOORE JK, ROSA RH. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon a-2b. *Ophthalmology* 2001;108:1093-1098.

