

Anatomía patológica

Histopathology

L. Alós, P. Castillo

Resumen

Las diferentes estructuras anatómicas y la diversidad histológica del párpado condicionan el desarrollo de una gran variedad de neoplasias malignas. Las más frecuentes son los carcinomas derivados del epitelio, como el carcinoma basocelular (el tumor más frecuente) y el carcinoma escamoso. El párpado es la localización preferente de los carcinomas sebáceos, que se desarrollan a partir de las glándulas de Meibomio y de Zeis palpebrales. A partir de las células melanocíticas sitas en la capa basal de la epidermis y de la conjuntiva derivan los melanomas, los tumores más agresivos. Por último, los linfomas pueden originarse en la piel o representar una extensión de linfomas conjuntivales u orbitarios, generalmente linfomas MALT.

Resum

Les diferents estructures anatómiques i la diversitat histològica de la regió palpebral condicionen el desenvolupament de una gran varietat de neoplàsies malignes. Les més freqüents són les derivades de l'epiteli de superfície, el carcinoma basocel·lular, el tumor més freqüent, i el carcinoma escamós. La parpella és la localització més freqüent dels carcinomes sebacis, que es desenvolupen de les glàndules de Meibomio i de Zeis. A partir de les cèl·lules melanocítiques basals de la epidermis i la conjuntiva s'originen els melanomes, els tumors més agressius. Per últim, els limfomes que afecten la parpella poden ser d'origen cutani o, més freqüentment, representen la infiltració de un limfoma MALT conjuntival o orbitali.

Abstract

The different anatomical structures and histological tissues in the eyelid lead the development of a wide variety of malignant tumors. The most frequent tumors are the carcinomas developed from the surface epithelium, the basal cell carcinoma, the most frequent neoplasm, and the squamous cell carcinoma. The eyelid is the most frequent location of the sebaceous carcinoma, which develops from the Meibomian and Zeis glands. From the melanocytes located in the basal layer of the cutaneous and conjunctival epithelium develop the melanomas, which are the most aggressive neoplasms. Finally, the lymphomas infiltrating the eyelid include cutaneous lymphomas and MALT lymphomas originated in conjunctiva or orbit.

1.2. Anatomía patológica

Histopathology

L. Alós¹, P. Castillo²

¹Consultor Senior. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

²Especialista. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Llúcia Alós

E-mail: lalos@clinic.ub.es

Carcinoma basocelular

Es la neoplasia maligna más frecuente en el párpado¹. Deriva de las células pluripotenciales situadas en capa basal del epitelio escamoso y en el infundíbulo folicular. Su desarrollo se ha relacionado con la pérdida de función de genes supresores de tumores, siendo las mutaciones de los genes *PTCH1*, *TP53* y *CDKN2A* las alteraciones más frecuentes, que pueden estar inducidas por las radiaciones ultravioleta (UV)^{2,3}. El síndrome del carcinoma basocelular nevoide o síndrome de Gorlin es una condición autosómica dominante poco frecuente causada por la mutación germinal del gen *PTCH1* (en 9q22.32). Se caracteriza por la presentación de carcinomas basocelulares múltiples en edad temprana y se asocia con otras lesiones, como el queratoquiste odontogénico y tumores primitivos neuroectodérmicos.

Histológicamente, los carcinomas basocelulares están constituidos por una proliferación de células epiteliales atípicas de morfología basaloide. Según el patrón de crecimiento se clasifican en superficial, nodular e infiltrante. El carcinoma basocelular nodular es el más frecuente. Forma lóbulos celulares expansivos (Figura 1). La variedad superficial es con frecuencia multifocal. El carcinoma basocelular de patrón infiltrante está constituido por pequeños nidos que infiltran, produciendo una reacción desmoplásica (con proliferación fibroblástica del estroma). En biopsias de pequeño tamaño puede plantearse el diagnóstico diferencial con otras neoplasias palpebrales. La tinción inmunohistoquímica frente a la citoqueratina BerEp es positiva de manera intensa y difusa en los carcinomas basocelulares, y puede ser de utilidad para la confirmación diagnóstica.

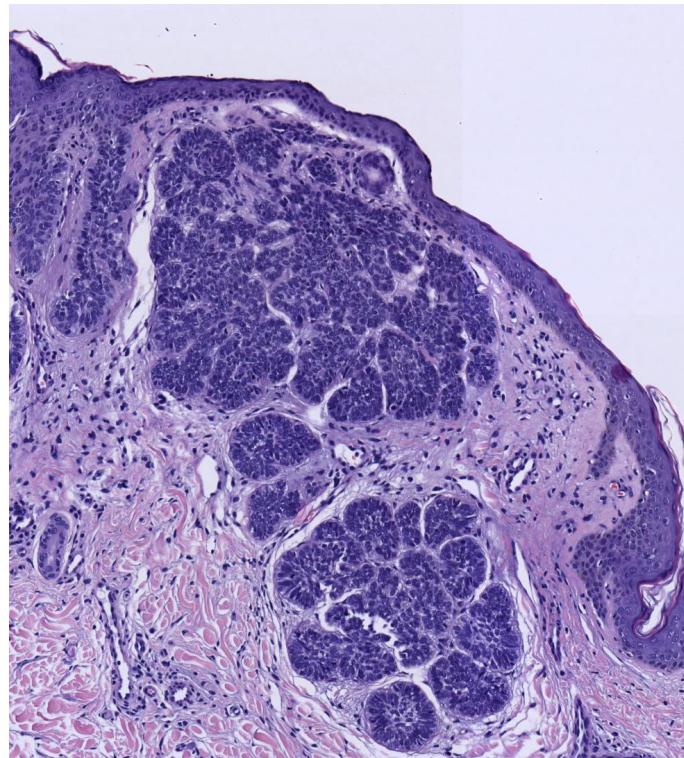


Figura 1. Carcinoma basocelular de patrón nodular en el párpado. La neoplasia forma nidos sólidos de crecimiento expansivo, constituidos por células basaloideas, con escaso citoplasma y núcleo hiperchromático (hematoxilina-eosina $\times 100$).

Carcinoma escamoso

Los carcinomas escamosos derivan del epitelio de superficie y con frecuencia están asociados a la exposición excesiva a los rayos UV. En estos casos suelen asociarse a queratosis actínica,

considerada una lesión premaligna. Tienen un alto potencial invasor y de metástasis locorregionales. Histológicamente están constituidos por una proliferación de células epiteliales atípicas con diferenciación escamosa y tendencia a la infiltración (Figura 2). Se clasifican, según el grado de atipia citológica y la presencia de queratinización, en tres grados histológicos: bien, moderadamente y poco diferenciados. Los carcinomas escamosos bien diferenciados exhiben poca atipia y suelen producir abundante queratina; en el lado opuesto del espectro, los carcinomas escamosos poco diferenciados son muy atípicos y queratinizan poco o nada. Si bien históricamente se ha relacionado el grado de diferenciación con la agresividad tumoral, otros parámetros, como el nivel de infiltración en la dermis y la invasión perineural o angiolinfática son más relevantes para determinar el pronóstico de estos carcinomas⁴.

Carcinoma sebáceo

El párpado es la localización más frecuente del carcinoma sebáceo⁵. Se desarrolla a partir de las glándulas de Meibomio o de Zeis. Un subgrupo de pacientes con carcinomas sebáceos, especialmente los extrapalpebrales, presentan síndrome de Muir-Torre, que puede cursar con neoplasias malignas internas, como el adenocarcinoma de colon. El estudio de los genes reparadores del DNA mediante técnicas de inmunohistoquímica en los carcinomas sebáceos es útil para descartar esta asociación⁶.

Desde el punto de vista histológico, los carcinomas sebáceos forman masas tumorales sólidas lobuladas que infiltran. Las células son marcadamente atípicas, con abundantes figuras de mitosis. Tienen un citoplasma microvacuolado, característico de la diferenciación sebácea. La tinción inmunohistoquímica para el antígeno epitelial de membrana (EMA) es intensamente positiva en las células con diferenciación sebácea, y puede ser de utilidad para su identificación (Figura 3).

Melanoma

Los melanomas en el párpado se desarrollan a partir de los melanocitos situados en la capa basal de la piel o de la conjuntiva. En la piel, la variedad de melanoma más frecuente en el párpado es el lentigo maligno melanoma. Este tipo de melanoma acontece en pacientes mayores y en piel con marcado daño actínico⁷. Histológicamente, tanto los melanomas cutáneos como los conjuntivales

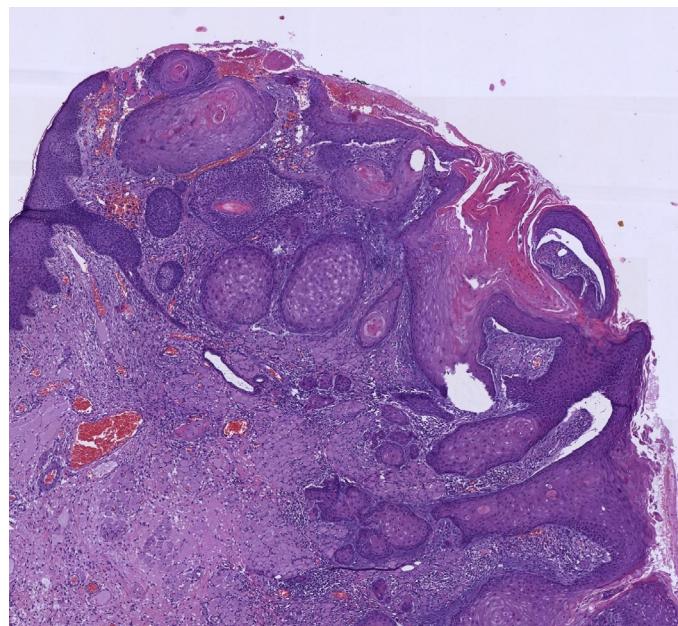


Figura 2. Carcinoma escamoso bien diferenciado en el borde libre palpebral. Se observa proliferación de células escamosas con queratinización que forma nidos infiltrantes alcanzando en profundidad la musculatura palpebral (hematoxilina-eosina $\times 100$).

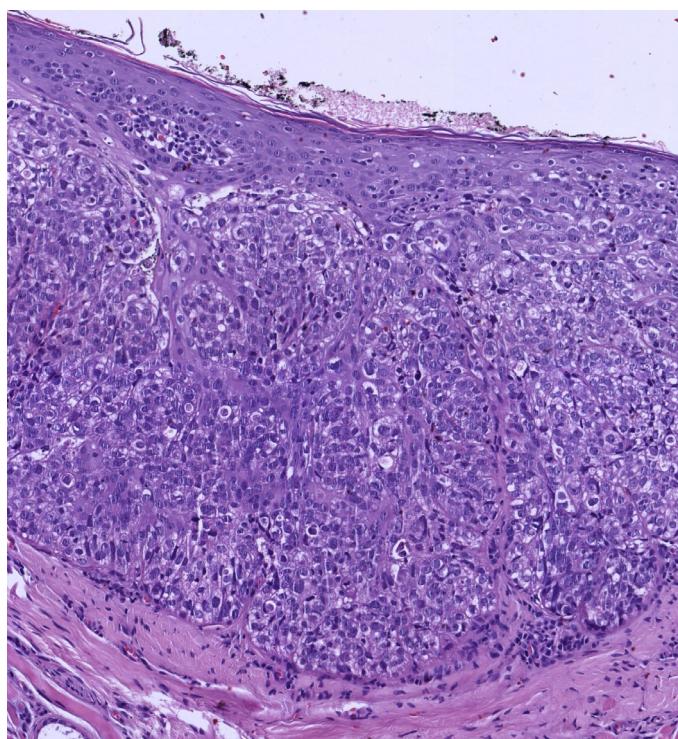


Figura 3. Carcinoma sebáceo palpebral. La neoplasia forma lóbulos infiltrantes de células marcadamente atípicas, con citoplasma microvacuolado, indicativo de diferenciación sebácea (hematoxilina-eosina $\times 200$).

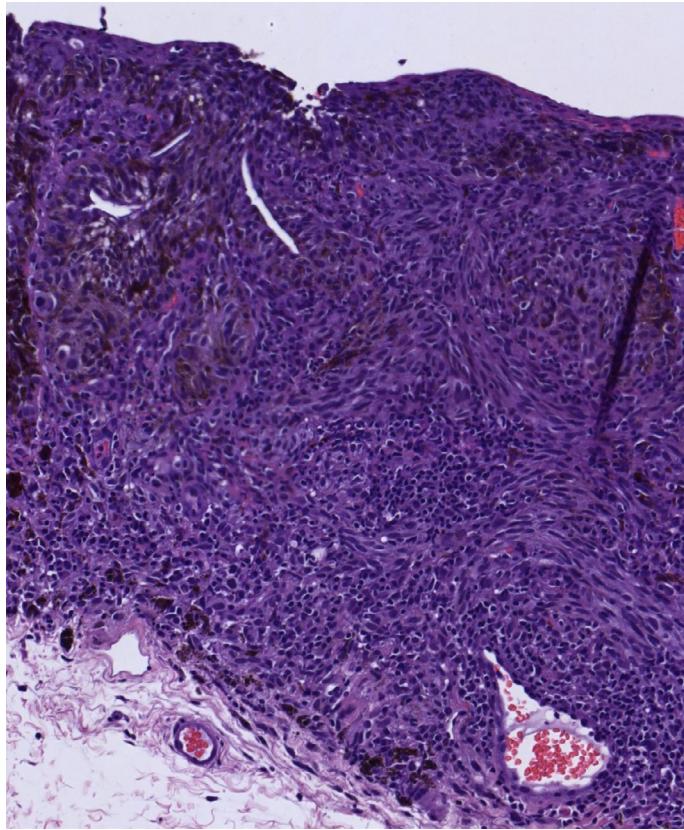


Figura 4. Melanoma conjuntival. Proliferación de células melanocíticas atípicas de morfología fusocelular y pigmentadas en la conjuntiva. Se observa infiltración del epitelio conjuntival y del estroma subyacente, junto con un prominente infiltrado inflamatorio linfocitario (hematoxilina-eosina $\times 200$).

están constituidos por una proliferación de células melanocíticas atípicas que, después de una fase de crecimiento radial o *in situ*, inician la infiltración del estroma subyacente. Las células del melanoma pueden tener morfologías diversas: epiteloides o fusocelulares, pigmentadas o amelánicas (Figura 4). Las células del melanoma expresan marcadores de diferenciación melanocítica, que pueden resultar útiles para el diagnóstico (Figura 5). Como ocurre en otras localizaciones, el pronóstico de los melanomas del párpado viene condicionado principalmente por características histopatológicas, como son el nivel de máxima infiltración (índice de Breslow y nivel de Clark), la presencia de ulceración, el índice de mitosis y la invasión linfovascular.

Linfoma

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de las células linfoides de fenotipo B o T. La infiltración del párpado

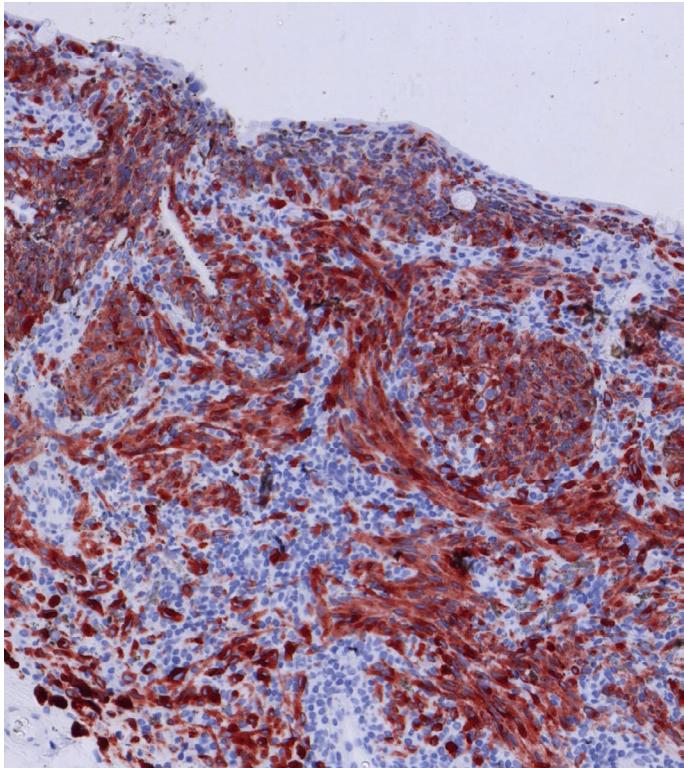


Figura 5. Melanoma conjuntival. Tinción inmunohistoquímica frente al marcador de diferenciación melanocítica melan-A. Se observa intensa y difusa positividad en las células tumorales (melan-A $\times 200$).

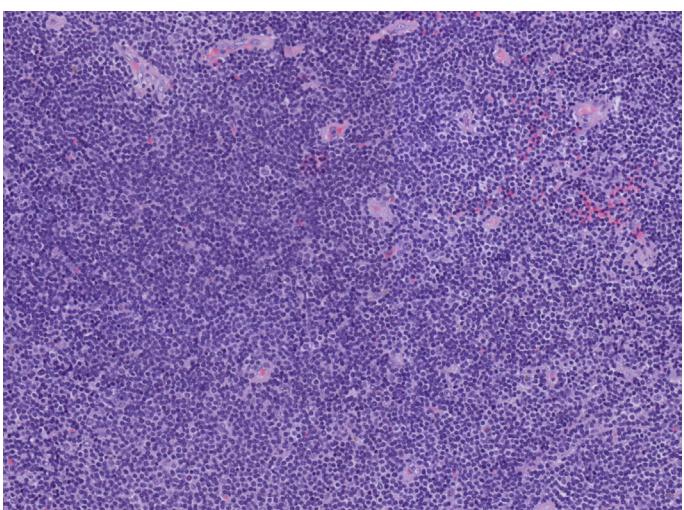


Figura 6. Linfoma MALT del párpado. Proliferación linfoide monomorfa difusa de linfocitos de pequeño tamaño (hematoxilina-eosina $\times 100$).

por síndromes linfoproliferativos es poco frecuente; sin embargo, la piel es la segunda localización más frecuente de los linfomas extranodales. Además de los linfomas cutáneos primarios, los

linfomas palpebrales pueden corresponderse con una extensión de un linfoma conjuntival u orbitario. El linfoma más frecuente de origen conjuntival es el linfoma B extranodal de la zona marginal, originado en el tejido linfoide asociado a mucosas, también conocido como linfoma MALT (del inglés *Mucosal Associated Lymphoid Tissue*)⁸. Puede estar asociado a trastornos autoinmunes (por ejemplo, el síndrome de Sögren) y procesos inflamatorios crónicos (por ejemplo, la infección por *Chlamydiae Psittaci*).

Histológicamente, los linfomas MALT son linfomas de bajo grado histológico, constituidos por una proliferación clonal de células monomorfas de pequeño tamaño (Figura 6), con expresión de marcadores linfoideos de línea B (Figura 7).

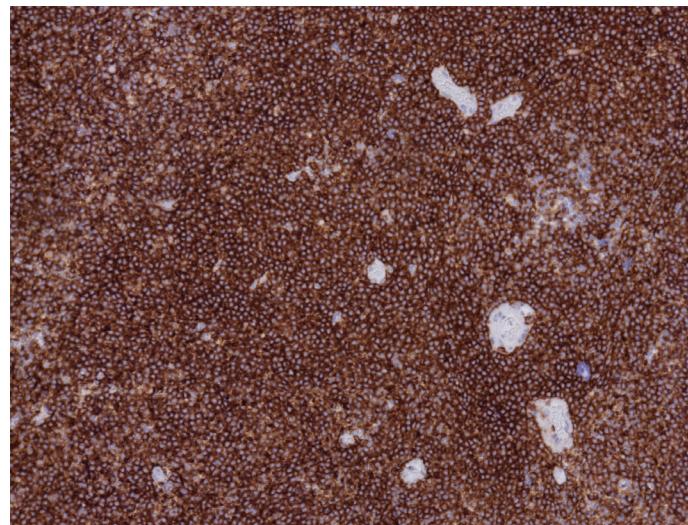


Figura 7. Linfoma MALT del párpado. Tinción inmunohistoquímica para marcador linfoide de línea B, CD20. Las células son intensamente y difusamente positivas (CD20 x 100).

Bibliografía

1. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2009;31:256-62.
2. Zhang H, Ping XL, Lee PK, et al. Role of the PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2001;158:381-5.
3. Heitzer E, Lassacher A, Quehenberger F, et al. UV fingerprint of clinical phenotype predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2872-81.
4. Smoller BR. Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants. *Mod Pathol.* 2006;19(Suppl 2):S88-92.
5. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer.* 2009;115:158-65.
6. Demirci H, Nelson CC, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA. Eyelid sebaceous carcinoma associated with Muir-Torre syndrome in two cases. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2007;23:77-9.
7. Grossniklaus HE, McLean IW. Cutaneous melanoma of the eyelid. Clinicopathologic features. *Ophthalmology.* 1991;98(12):1867-73.
8. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood.* 2009;114(3):501-10.