

Carcinoma de glándulas sebáceas palpebrales

Carcinoma of palpebral sebaceous glands

Dra. Lázara Kenia Ramírez García, Dra. Maritza Díaz Azze, Dra. Clara Gisela Gómez Cabrera, Dr. Lázaro Vigoa Aranguren, Dra. Irene Rojas Rondón, Dr. Yoandre Michel Carrazana Pérez

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El carcinoma de glándulas sebáceas es un tumor altamente maligno y potencialmente letal. Puede enmascarar enfermedades inflamatorias como blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomitis, tarsitis y chalazión recurrente. Por eso, ante la presencia de una lesión palpebral de presentación atípica o recidivante se impone una exéresis completa con margen oncológico para su estudio anatomopatológico. Esta afección cursa con un diagnóstico clínico difícil, y en ocasiones inadvertido, por lo que se realizó una revisión bibliográfica para profundizar en sus diferentes formas de presentación, pronóstico y tratamiento.

Palabras clave: carcinoma sebáceo, glándulas de meibomio, párpados.

ABSTRACT

The sebaceous gland carcinoma is a highly malignant tumor and potentially lethal; it may masquerade inflammatory diseases such as blepharitis, blepharoconjunctivitis, meibomitis, tarsitis and recurrent chalazion. Hence, the presence of palpebral injury of recurrent or atypical presentation imposes a complete resection with oncological margin for pathological examination. This condition presents with difficult clinical diagnosis and sometimes unnoticed, so we conducted a literature review to delve into its various forms of presentation, prognosis and treatment.

Key words: sebaceous carcinoma, meibomian glands, eyelid.

INTRODUCCIÓN

Los anejos oculares contienen cinco tipos de glándulas sebáceas: glándulas de zeiss, de Meibomio, de las cejas, de la carúncula y de los finos pelos de la piel del párpado. Estas son estructuras cutáneas que se asocian a folículos pilosos y que derivan embriológicamente del tracto embrionario germinativo.¹

El carcinoma de glándulas sebáceas es un raro pero importante tumor ocular que se origina de las dos primeras. La gran mayoría de los casos en las glándulas de Meibomio que son las de mayor diferenciación histológica, tamaño y número de acinos es considerado entre los más letales de todos los tumores de los anexos oculares. Ocurre más frecuentemente en mujeres y tiene predilección por el párpado superior.²⁻⁴

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, y los datos epidemiológicos muestran el comienzo de esta tendencia en el mundo menos desarrollado. Se estima que la mortalidad por cáncer aumentará un 45 % entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones), como resultado, en parte, del crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población.⁵ En Cuba constituye la segunda causa de muerte en todas las edades desde hace más de tres décadas y la primera de años de vida potencialmente perdidos, aun cuando su comportamiento ha variado en el tiempo.⁶

El carcinoma de glándulas sebáceas constituye una neoplasia maligna que puede desarrollarse a partir de cualquier glándula sebácea en la piel; de ahí la clasificación de oculares y extraoculares. Se han reportado carcinomas sebáceos en axila, dorso de nariz, espalda, vulva, conducto auditivo externo, glándula parótida y submaxilar, o con aparición sobre nevus sebáceos, teratomas, queratosis actínicas y en áreas que previamente recibieron radioterapia principalmente por otros tipos de cáncer.^{1,7}

Se estima que del 5 al 9,2 % de los cánceres de piel provienen del párpado. Esta área representa el 90 % de todos los tumores oftalmológicos; de ellos, el de las glándulas sebáceas ocupa el cuarto lugar después del carcinoma de células basales, el de células escamosas y el melanoma maligno, con una incidencia del 1 al 6,4 %.⁸

El primer caso publicado de carcinoma de glándulas sebáceas se debe a *Allaerie*, en 1891. En los primeros reportes de esta entidad existió controversia por compartir algunas características histológicas con el carcinoma basocelular y con el carcinoma espinocelular; sin embargo, en la actualidad se considera un tumor con características propias que lo distingue de otros tumores de origen epitelial.^{7,9-10}

Se ha descrito que es secundario a diseminación directa de las glándulas oculares anexas a la piel de los párpados o puede tratarse de un carcinoma subyacente que por factores humorales sufre transformaciones *in situ* en las células epidérmicas.¹⁰

Existen estudios de series de casos de esta afección que señalan prevalencias heterogéneas: de 6,4 % en los Estados Unidos de Norteamérica, de 10,2 % en Singapur, de 13,5 % en Japón, de 32,6 % en la India y de 9,73 % en Ciudad de México.⁹⁻¹²

El carcinoma de glándulas de Meibomio es un diagnóstico que se debe seguir de forma cautelosa por sus diferentes formas clínicas, el cual, una vez confirmado por anatomía patológica, constituye una afección oncológica con tratamiento urgente en dependencia del estadio en que se encuentre por su grado de malignidad y mal pronóstico. Por eso, teniendo en cuenta que en ocasiones pasa inadvertido por

muchos oftalmólogos, sobre todo los que se inician en oculoplastia, se decidió realizar una revisión del tema para el conocimiento de su diagnóstico clínico e histológico, pronóstico y alternativas terapéuticas.

DESARROLLO

La búsqueda y localización de la información incluyó una revisión de artículos científicos y presentación de casos en Google Académico, entre los años 1985-2011, para lo cual se utilizaron los siguientes descriptores: carcinoma sebáceo, glándulas de meibomio, párpado. La búsqueda bibliográfica incluyó, además, tratados de anatomía patológica muy útiles para profundizar en el tema.

Existen dos formas clínicas: nodular y diseminada. La primera consiste en un nódulo discreto, duro e inmóvil, más frecuente en párpado superior, que puede presentar coloración amarillenta por la presencia de lípidos. La diseminada se caracteriza por una infiltración difusa de la epidermis (diseminación pagetoide) que causa un engrosamiento del borde palpebral, con madarosis, fácilmente confundido con una blefaritis.¹³⁻¹⁵

Aunque tiene una presentación inespecífica, lo más común es un nódulo indoloro en el párpado superior, con un tamaño desde los 6 mm a los 8 cm, profundo, firme que va creciendo lentamente, susceptible de ser erróneamente diagnosticado como un chalazión (Fig. 1). No causa ulceración de la piel hasta los estadios finales, que se acompaña de aumento de volumen ulcerado en zona central a nivel del borde libre del párpado (Fig. 2).



Fig. 1. Carcinoma de glándulas sebáceas en tercio externo de borde libre de párpado superior ojo izquierdo.



Fig. 2. Aspecto clínico de carcinoma de glándulas sebáceas con aumento de volumen con zona central ulcerada en borde libre de párpado superior ojo izquierdo.

Puede presentarse como engrosamiento del borde palpebral o una blefaroconjuntivitis crónica, queratoconjuntivitis, conjuntivitis papilar, cuerno cutáneo, penfigoide ocular, leucoplaquia, y en muy pocos casos la apariencia sugiere un carcinoma de células basales. Inicialmente el crecimiento suele ser lento y sin dolor. Después se produce una fase de crecimiento rápido, invasivo, con potencial para desarrollar metástasis más frecuentemente vía linfática (región preauricular, submandibular, cervical) aunque a veces por vía hematológica (hígado, cerebro, parótidas), y sistema excretor lagrimal. La muerte se produce por extensión sistémica y se reporta entre un 6-30 % de los casos.⁹

La neoplasia debe sospecharse cuando ocurre un proceso inflamatorio unilateral que no responde al tratamiento médico. Su diagnóstico es más difícil cuando es bilateral pero las irregularidades del párpado, el engrosamiento a la palpación, son los primeros hallazgos evidentes. Existen signos clínicos orientativos a pesar de la gran variabilidad de esta afección; entre ellos encontramos la recurrencia de chalazión atípico de peculiar consistencia, chalazión asociado a gran dolor, tumor nodular o difuso de coloración amarillenta particularmente si está asociado a pérdida de pestañas, tumor orbitario o palpebral que se desarrolla al extirpar otra lesión, así como presencia de blefaritis, meibomitis, blefaroconjuntivitis persistentes y unilaterales y tumor del párpado que aparece después de tratamiento radioterápico oftalmológico.^{1,8}

La localización más frecuente de estos tumores es en el párpado superior, ya que las glándulas de Meibomio son más numerosas a ese nivel y en algunos casos la presentación clínica inicial ha sido interpretada como procesos inflamatorios recurrentes, tratados como tal sin mejoría evolutiva, lo que demora el diagnóstico correcto, ensombrece el pronóstico y eleva los índices de mortalidad.^{1, 8,15}

Los casos bilaterales son poco frecuentes. Según la bibliografía consultada se presentan en pacientes con historia de radioterapia previa con un período de latencia de 8 a 56 años.⁹

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) constituye una prueba útil en la detección de recurrencias y de adenopatías metastásicas. Cuando los resultados son negativos o confusos es necesario realizar una biopsia de la lesión, si es posible

excisional. En el mismo momento quirúrgico se debe hacer el mapa de biopsias de conjuntiva palpebral y bulbar, para descartar diseminación intraepitelial.¹⁵

En la práctica médica el diagnóstico definitivo lo revela este examen, herramienta de importante valor para instaurar el tratamiento oportuno según el caso. Actualmente existe una tendencia en la utilización de la técnica micrográfica de *Mohs*, ya que al brindar la posibilidad de observar los márgenes del tejido en el transoperatorio ofrece excelentes resultados y un menor número de recurrencia de la lesión.¹⁶

Clásicamente se han descrito múltiples asociaciones entre este tipo de tumor y otro tipo de patologías. Destaca en este sentido otros tumores palpebrales, el chalazión, la radiación previa, los diuréticos y el síndrome de Muir-Torre, entre otros.¹

El síndrome de Muir-Torre (SMT) es un trastorno infrecuente de herencia autosómica dominante cuya etiopatogenia está relacionada con una mutación en genes de reparación del emparejamiento erróneo del ADN (con mayor frecuencia, *HMSH2* y *HMLH1*) similar a la que ocurre en el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis. Se caracteriza clínicamente por la presencia de, al menos, una tumoración cutánea sebácea y un proceso neoplásico maligno visceral (carcinoma de colon, procesos hematológicos, carcinoma vesical, etc). Los tumores cutáneos sebáceos pueden ser carcinomas, queratoacantoma y carcinoma de células basales.¹⁷

El carcinoma sebáceo es un tumor epiteliotrópico en 37 a 80 %. También puede presentar células pagetoides, que es la migración de células malignas aisladas, ya que los sebocitos atípicos tienen pocos desmosomas y hemidesmosomas, lo que provoca diseminación por acantólisis o discohesión, motivo por el cual algunos cirujanos recomiendan cortes en parafina para evaluar mejor los márgenes quirúrgicos. La diseminación pagetoide tiende a extenderse a las superficies conjuntivales, corneales, canalículo lagrimal e incluso intraepiteliales. Se ha postulado que esta se origina por migración de las células tumorales de la glándula sebácea al infundíbulo y afecta posteriormente la epidermis. Otra teoría postula que los sebocitos tienen epiteliotropismo, lo cual explicaría la similitud con carcinomas espinoceles *in situ*.⁷

En la evaluación histopatológica el tumor consiste en masa infiltrante no encapsulada, con células con citoplasma esponjoso, finamente vacuolado, pleomorfismo nuclear pronunciado y alta actividad mitótica.^{18,19}

Existen diferentes grados de diferenciación celular, que tiene implicaciones pronósticas. Se dividen en tres tipos: carcinoma sebáceo bien diferenciado (tumores con 90 % de células neoplásicas vacuoladas con lípidos que corresponden a sebocitos); moderadamente diferenciado (neoplasias con patrón lobulillar, centros de necrosis, escasas células vacuoladas con lípidos, núcleos grandes hiper cromáticos, mitosis frecuentes); y pobremente diferenciado (con células de aspecto basaloide correspondientes a células sebáceas germinales que forman lóbulos de células poligonales, núcleos pequeños hiper cromáticos y citoplasma escaso, centros necróticos, células vacuoladas con grasa escasas o ausentes, mitosis e invasión vascular).¹⁹

El tratamiento de elección es la gran excisión quirúrgica del tumor con márgenes amplios (5-6 mm) monitorizándolos con estudio intraoperatorio, con posterior reconstrucción. Si tenemos en cuenta su propensión a las metástasis y su tendencia a recidivar localmente cuando la extirpación quirúrgica es incompleta, la cirugía de *Mohs* debe ser la alternativa terapéutica de elección, ya que asegura la remoción del tumor con la confirmación de los márgenes negativos de lesión.²⁰ La crioterapia debe reservarse para estadios iniciales, muy útil en pacientes con tumores primarios pequeños y clínicamente bien definidos.^{1, 7}

La radioterapia es otra opción en pacientes por algún motivo no quirúrgicos. Aunque anteriormente este tumor era considerado radiorresistente, ahora, con las nuevas técnicas, esa terapia es un tratamiento curativo y seguro; puede ser un método útil de tratamiento coadyuvante si existen ganglios linfáticos positivos, de forma paliativa o como único tratamiento en pacientes que rehusen cirugía.⁹

La exenteración está indicada en tumores extensos que han invadido la órbita, y en enfermos con afectación de los ganglios preauriculares o cervicales anteriores se requiere la disección radical del cuello.^{10,20}

En esta afección lo más importante es la exéresis total, lo cual depende del estadio de la lesión tumoral, asociado o no a otras alternativas de tratamiento y posteriormente, en el caso que así lo amerite, se pueden realizar complejas reconstrucciones palpebrales que muchas veces requieren sustitutos tarsoconjuntivales y grandes injertos de piel para mejorar la apariencia física y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Tratados de anatomía patológica plantean que la biopsia excisional es la más recomendada, sobre todo en lesiones accesibles, las cuales pueden ser estudiadas íntegramente y establecer sus relaciones con los tejidos vecinos.^{19,21}

Es controvertido el uso de quimioterapia y crioterapia. Se plantea que se puede aplicar crioterapia en conjuntiva bulbar y palpebral si existe diseminación pagetoide, de forma coadyuvante. Si existe afectación corneal o duda sobre residuos en conjuntiva bulbar puede utilizarse quimioterapia tópica con mitomicina C, la cual es considerada un alquilante que disminuye la radiación ionizante e inhibe la síntesis de ADN en todas las fases del ciclo celular.^{1,9,22}

En el Servicio de Oculoplastia del Instituto se aplica crioterapia en el caso de lesiones malignas de pequeño tamaño que ocupan borde libre. Esta terapia nos ha permitido la eliminación total de la lesión o reducción significativa de esta para realizar una exéresis posterior completa. En los casos con biopsia incisional previa que confirma el diagnóstico o en casos de sospecha clínica de este tipo de carcinoma se procede a la cirugía y se aplica crioterapia en los bordes de sección quirúrgicos y en la base de la lesión con muy buenos resultados posoperatorios.

El pronóstico varía con localización, tamaño, grado de diferenciación y patrón de infiltración.²³ Tiene un carácter agresivo, tendencia a recurrir localmente en aproximadamente 9 a 36 % en los primeros cinco años después del tratamiento quirúrgico con un margen promedio de 4 mm. Las metástasis ocurren en 14-25 % de los casos, y los ganglios linfáticos regionales son los más afectados.^{9,24}

Se ha demostrado que la mortalidad a cuatro años se eleva de 13 a 43 % cuando la duración de los síntomas antes de la excisión del tumor es mayor a seis meses.⁶

En pacientes con sospecha de diseminación pagetoide se sugieren biopsias de varios cuadrantes de conjuntiva para descartarla. Esta es una característica de mal pronóstico que se asocia a mortalidad hasta de 50 % de los pacientes, así como la invasión vascular o linfática, que reporta mortalidad del 100 % en algunos estudios.^{9,14}

Otras características de mal pronóstico son la localización en párpado superior, tamaño mayor de 10 mm, evolución de más de seis meses, la extensión a órbita, el tratamiento previo con radioterapia, el origen multicéntrico, la pobre diferenciación, la extensión epitelial pagetoide y el crecimiento infiltrante. En estos casos se recomienda un margen quirúrgico de 5-6 mm para dar mejores porcentajes de curación.

El tratamiento de las enfermedades metastásicas puede incluir combinación de quimioterapia, radiación y cirugía.^{3,9,25-27}

CONCLUSIONES

Ante un paciente con una afección palpebral atípica o recurrente, siempre debe pensarse como posible diagnóstico en la presencia de un carcinoma de glándulas de meibomio, que requiere tratamiento quirúrgico de elección con amplio margen oncológico, en ocasiones asociado o no a radiaciones o quimioterapia. Cursa con un pronóstico muy malo, sobre todo cuando es bilateral, así como cuando se detecte poco grado de diferenciación celular y un alto grado de infiltración. Es necesario un seguimiento estricto para determinar la aparición de recurrencias o metástasis a distancias que disminuyan considerablemente las expectativas de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iglesias I, Troyano J, Díaz-Valle D, Genol I. Carcinoma de glándulas sebáceas: presentación de dos casos clínicos. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2008;83(7):445-8.
2. Park SJ, Wee WR, Lee JH, Kim MK. Primary sebaceous carcinoma of the corneoscleral limbus with pagetoid recurrence. Korean J Ophthalmol. 2009; 23(2):104-7.
3. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC Jr, Shields CL. Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. Surv Ophthalmol. 2005;50(2):103-22.
4. Pandey K, Singh P, Singh A, Pandey H. Primary sebaceous gland carcinoma of the bulbar conjunctiva without involvement of eyelid: a clinical dilemma. Oman J Ophthalmol. 2011;4(2):97-9.
5. Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción de la OPS de Prevención y Control del Cáncer: reunión de interesados directos Washington DC [monografía en Internet]. 2011 [citado 08 Septiembre 2011]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/pcc-stakeholders-08.htm>
6. Sansó FJ, Alonso P, Torres RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Sal Públ. 2010 [citado 8 sept 2011]; 36 (1):[aprox 15 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol_36_01_10/spu09110.htm
7. Shields JA, Demirci H, Marr BP et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. Ophthalmology. 2004;111(12):2149-50.
8. Arronte Alarcón MT. Carcinoma de glándulas sebáceas. Un estudio clínico patológico de 10 años. Rev Méx Ophthalmol. 2013;87(1):19-24.
9. Valenzuela Flores G, Mozas Dávila D, Rodríguez Reyes AA, Gómez Leal A. Carcinoma de glándulas sebáceas de los párpados. Cir Ciruj. 2004;72(1):47-53.
10. Lee SB, Saw SM, Eong KG, Chan TK, Lee HP. Incidence of eyelid in Singapore from 1968 to 1995. Br J Ophthalmol. 1999;83:595-7.

11. Tesluk GC. Eyelid lesions: incidence and comparison of benign and malignant lesions. *Ann Ophthalmol*. 1985;17(11):704-7.
12. Sihota R, Tandon K, Betharia SM, Arora R. Malignant eyelid tumors in an Indian population. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(1):108-9.
13. Mozas Dávila DM. Características clínico-patológicas del carcinoma de glándulas sebáceas en la región periorbitaria. *Rev Mex Oftalmol*. 2005;79(3):15-138.
14. Gallego Pinazo R, España Gregori E, Aviño Martínez J, Salom Alonso L, Tormo Mico A, Villanueva Marti R, et al. Abordaje multidisciplinar de un carcinoma sebáceo anaplásico palpebral en una paciente de 40 años. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(2):76-8.
15. Muqit MM, Foot B, Walters SJ. Observational prospective cohort study of patients with newly-diagnose ocular sebaceous carcinoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(1):47-51.
16. Spencer JM, Nossa R, Tse DT, Sequeira M. Sebaceous carcinoma of the eyelid treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2009;44(6):1004-9.
17. Dores GM, Curtis RE, Toro JR, Devesa SS, Fraumeni JF jr. Incidence of cutaneous sebaceous carcinoma and risk of associated neoplasma. *Cancer*. 2008;113(12):3372-81.
18. Baumeller S, Herwig MC, Mangold E, Holz FG, Loeffler KU. Sebaceous gland carcinoma of the eyelid masquerading as a cutaneous horn in Li-Fraumeni syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1470-73.
19. McLean IW, Burner MN. Tumors of the eye and ocular adnexa. Washington DC: American Registry of Pathology Armed Forces Institute of Pathology; 1995.
20. Koreen IV, Flint A, Nelson CC, Frueh BE, Elner VM. Nondiagnostic conjunctival map biopsies for sebaceous carcinoma. *Arch Ophthalmic*. 2009;127(8):961-3.
21. Cirión G, Herrera MA. Anatomía Patológica: Temas para la citohistopatología. La Habana: Ecimed; 2010.
22. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Eagle RC. Topical mytomicin-C for pagetoid invasion of the conjunctiva by eyelid sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmology*. 2002; 109(11):2129-33.
23. American Academy of Ophthalmology. Parte IV. Cap I: Sebaceous neoplasms. En: ophthalmic pathology and intraocular tumors. EE.UU.: Basic and Clinical Science Course 4; 2008. p. 112-4.
24. Husain A, Blumenschein G, Esmaeli B. Treatment and outcomes for metastatic sebaceous cell carcinoma of the eyelid. *Int J Dermatol*. 2008;47(3):276-9.
25. Saito A, Tsutsumida A, Furukawa H, Saito N, Yamamoto Y. Sebaceous carcinoma of the eyelids: a review of 21 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008(11):1328-31.
26. Rizvi SAR, Maheshwari V. Advanced upper eyelid sebaceous gland carcinoma with deep orbital extension. *J Surg Case Rep*. 2010;5(1):1-5.

27. Yoon JS, Kim SH, Lee CS, Lew H, Lew SY. Clinicopathological analysis of periocular sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmologica*. 2007;221:331-9.

Recibido: 10 de febrero de 2012.

Aprobado: 13 de abril de 2013.

Dra. *Lázara Kenia Ramírez García*. Instituto Cubano de Oftalmología «Ramón Pando Ferrer». Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: kramirez@infomed.sld.cu