

Aporte diagnóstico de la microscopía confocal *in vivo* en lesiones conjuntivales pigmentadas

Autoras:

Dras. Romina Petri y Carolina Gentile

Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: romina.petri@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 8/5/2022

Aceptado: 20/5/2022

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2022; 20: 29-37



Resumen

Introducción: Los tumores conjuntivales se encuentran dentro de los más frecuentes del ojo y anexos oculares. Los tumores melanocíticos representan el 53% de los tumores conjuntivales. Se clasifican en nevus (52%), melanoma (25%), melanosis adquirida primaria (PAM) (21%) con o sin atipia, y melanosis racial (3%). El diagnóstico de estas lesiones conjuntivales se basa en los hallazgos clínicos y en el análisis histopatológico. La microscopía confocal permite ver estructuras de la superficie ocular a nivel celular, proporcionando imágenes comparables a métodos histológicos sin afectar el estado del tejido en estudio.

Objetivo primario: Determinar la sensibilidad y especificidad de la microscopía confocal para el diagnóstico de lesiones conjuntivales pigmentadas histológicamente malignas. Objetivos secundarios:

Analizar las características morfológicas de lesiones conjuntivales utilizando microscopía confocal y evaluar factores de riesgo asociados a lesiones malignas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo corte transversal. Se revisaron 153 historias clínicas de pacientes con lesiones conjuntivales pigmentadas; se incluyeron 18 pacientes con biopsia y confocal de las mismas.

Resultados: Los resultados de las biopsias fueron nevus conjuntival (5 casos), PAM sin atipia (6 casos), PAM con atipia (5 casos) y melanoma (2 casos). Los resultados por microscopía confocal coincidieron en los 5 casos de nevus conjuntival y en los 2 con melanoma, pero difirió que en 7 pacientes el resultado fue PAM sin atipia y en 4 PAM con atipia, obteniéndose así una sensibilidad del 85.7% y una especificidad del 91% de la micros-

copía confocal para la detección de malignidad o atipia en lesiones conjuntivales pigmentadas.

Conclusiones: La microscopía confocal permite correlacionar las imágenes con las características clínicas y es útil para decisiones terapéuticas, diagnósticos tempranos y seguimiento de lesiones pigmentadas de la superficie ocular. No reemplaza a la biopsia y toda lesión sospechosa de malignidad requiere diagnóstico anatomopatológico.

Palabras clave: Lesiones conjuntivales pigmentadas, microscopía confocal in vivo.

Abstract

Introduction: Conjunctival tumors are among the most frequent of the eye and ocular adnexa. Melanocytic tumors represent 53% of conjunctival tumors; They are classified as nevi (52%), melanoma (25%), primary acquired melanosis (PAM) (21%) with or without atypia, and racial melanosis (3%). Diagnosis of these conjunctival lesions is based on clinical findings and histopathological analysis. Confocal microscopy allows viewing ocular surface structures at the cellular level, requiring images comparable to histological methods without affecting the state of the tissue under study.

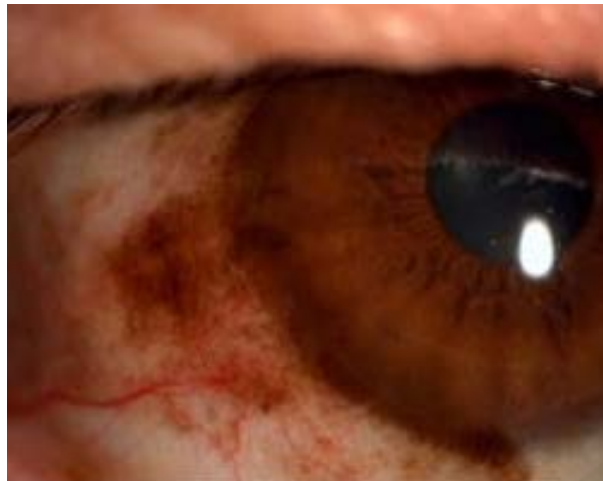
Primary objective: To determine the sensitivity and specificity of confocal microscopy for the diagnosis of histologically malignant pigmented conjunctival lesions.

Secondary objectives: To analyze the morphological characteristics of conjunctival lesions by means of confocal microscopy and to evaluate the risk factors associated with malignant lesions.

Material and methods: Retrospective cross-sectional study. 153 medical records of patients with pigmented conjunctival lesions are reviewed; 18 patients with biopsy and confocal biopsy were included.

Results: The results of the biopsies were conjunctival nevus (5 cases), PAM without atypia (6 cases), PAM with atypia (5 cases) and melanoma (2 cases). The results by confocal microscopy coincided in the 5 cases of conjunctival nevus and in the 2 with melanoma, but differed in that in 7 patients the result was PAM without atypia and in 4 PAM with atypia, thus obtaining a sensitivity of 85.7% and a specificity of 91 % of confocal microscopy for the detection of malignancy or atypia in pigmented conjunctival lesions.

Conclusions: Confocal Microscopy allows images to be correlated with clinical characteristics and



Biomicroscopía: Melanosis adquirida primaria en conjuntiva bulbar y limbar, desde hora 6 a hora 12.

is useful for therapeutic decisions, early diagnosis and follow-up of pigmented lesions of the ocular surface. It does not replace biopsy and any suspicious lesion of malignancy requires pathological diagnosis.

Keywords: Pigmented conjunctival lesions, in vivo confocal microscopy.

Introducción

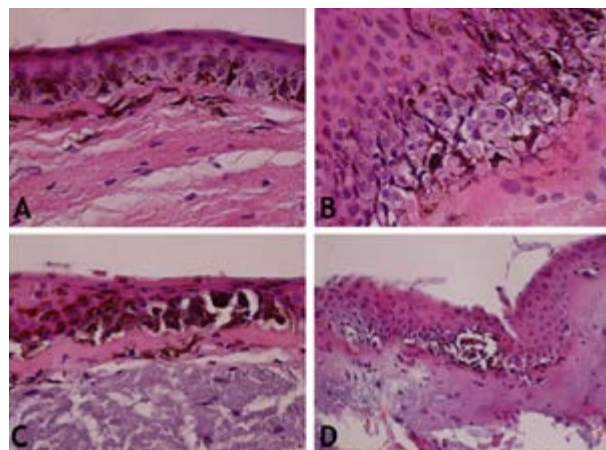
Los tumores de la conjuntiva se encuentran dentro de los más frecuentes del ojo y anexos oculares. Pueden surgir de cualquiera de las células que componen la conjuntiva, aunque los más frecuentes son los de origen epitelial y melanocítico.¹⁻² Los tumores melanocíticos proceden de las células melánicas que migran desde la cresta neural durante el desarrollo embriológico hasta el epitelio y tejido subconjuntival; representan el 53 % de los tumores de conjuntiva.³ Pueden abarcar un amplio espectro de lesiones benignas y, raramente, malignas. Ejemplos de estas lesiones son los nevus (52%), melanoma (25 %), melanosis adquirida primaria (PAM, por sus siglas en inglés) (21%), que a su vez se subclasifica en PAM con o sin atipia, y melanosis racial (3%).⁴

Los nevus son lesiones que se forman a partir de una proliferación benigna de melanocitos de la capa basal del epitelio conjuntival. Podemos clasificarlos en lesiones congénitas, aquellas que se diagnostican al nacer o dentro de los 6 meses de vida, o adquiridas, las que se presentan en la

primera o segunda década de vida. Clínicamente se manifiestan como un cambio de la coloración a nivel conjuntival, ligeramente sobreelevado, con presencia de quistes.⁴ En cuanto a su localización se encuentran típicamente en la región interpalpebral de la conjuntiva bulbar próxima al limbo.⁵ Histopatológicamente, se componen de nidos de melanocitos benignos localizados en el estroma adyacente a las capas basales del epitelio.

La PAM suele presentarse como lesiones planas de color marrón, con un patrón continuo o en múltiples parches, por lo general monocular. Se localiza comúnmente en el limbo y en la región interpalpebral epibulbar. De acuerdo con su histopatología se subclasifica en PAM con atipia y sin atipia, basándose en las características nucleares y los patrones de crecimiento de los melanocitos localizados a nivel de la membrana basal del epitelio conjuntival. Existen controversias con respecto al riesgo de progresión a melanoma; se reporta para PAM sin atipia o con atipia leve ausencia de riesgo de progresión, en comparación con el 13% reportado por Shields y 46-90% según el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos (AFIP) de riesgo para PAM con atipia severa.⁶⁻⁷

El melanoma de conjuntiva es una patología maligna poco frecuente que se origina de melanocitos atípicos en la conjuntiva o epitelio limbar y comprende el 5 % de todos los melanomas oculares.⁸⁻⁹ Se encuentra asociado a melanosis adquirida primaria y en menor frecuencia al nevus. Por lo general suelen presentarse de manera unilateral en pacientes adultos como una lesión pigmentada engrosada, sobreelevada, con vasos nutricios prominentes y áreas circundantes de melanosis, aunque existen tumores amelanóticos (15-20%).⁶⁻⁹ Se localizan en la región limbar, conjuntiva bulbar, y con menor frecuencia en conjuntiva palpebral y forniceal, plica semilunaris y carúncula. Estas últimas localizaciones se asocian con un peor pronóstico.⁹ Histopatológicamente, están compuestos por melanocitos malignos de pigmentación variable que se localizan dentro del estroma conjuntival.⁵ Existen cuatro tipos de melanocitos atípicos: células fusiformes, células de globo, células poliédricas pequeñas y células epitelioides redondas. La presencia de éstas junto a otros posibles hallazgos histopatológicos, como propagación pagetoide, extensión radial del componente intraepitelial, inflamación en forma de banda de la capa basal, actividad mitótica, maduración disminuida de las células basales e invasión de la esclerótica o cór-



Biopsias múltiples de Conjuntiva. A y B. Corte perpendicular y corte oblicuo de epitelio limbar con hiperplasia melanocítica con células de configuración dendrítica y melanofagos en el tejido conectivo subepitelial. C. Coalescencia de células melanocíticas poligonales y pleomórficas en el estrato basal e intermedio del epitelio. Degeneración fibrilar del corion. D. Focos múltiples de melanocitos con grados variables de atipicidad en conjuntiva.

nea más allá de la membrana de Bowman, apoyan al diagnóstico de malignidad de la lesión.⁹

El diagnóstico de estas lesiones conjuntivales se basa en los hallazgos clínicos, aunque el análisis histopatológico resulta ser el método diagnóstico definitivo.

La microscopía confocal *in vivo* es una tecnología emergente que permite obtener imágenes ópticas de alta resolución *in vivo* de capas corneales y conjuntivales. Tiene capacidad para producir imágenes enfocadas de cortes finos (5-20 μm) dentro de una profundidad máxima de 1000 μm , un proceso conocido como seccionamiento óptico.¹⁰ Es un método no invasivo que nos permite ver estructuras de la superficie ocular a nivel celular, proporcionando imágenes comparables a métodos histológicos sin afectar significativamente el estado del tejido en estudio.¹¹

La dificultad para el diagnóstico de lesiones pigmentadas de la conjuntiva representa un reto tanto para el oftalmólogo como para el patólogo. De esto surge la necesidad de demostrar la utilidad de técnicas no invasivas como la microscopía confocal para el análisis y seguimiento de las mismas. Debido al escaso número de estudios acerca de la especificidad y sensibilidad de la microscopía confocal en el diagnóstico de estas lesiones con-

juntivales, realizamos un estudio de corte transversal retrospectivo en pacientes que consultaron en la sección de oncología ocular del servicio de oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires para evaluar la utilidad de esta técnica y describir la correlación de los hallazgos con la histopatología, considerada hasta el momento el estudio de referencia.

Objetivos

Objetivo primario

Determinar la sensibilidad y especificidad de la microscopía confocal in vivo para el diagnóstico de lesiones conjuntivales pigmentadas con diagnóstico de malignidad por biopsia.

Objetivos secundarios

Analizar las características morfológicas de lesiones conjuntivales utilizando microscopía confocal in vivo.

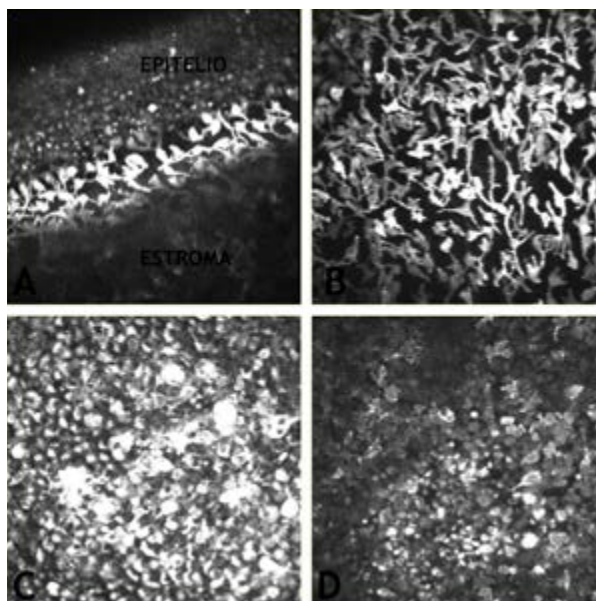
Evaluar factores de riesgo asociados a lesiones malignas de conjuntiva.

Materiales y métodos

Participantes: Se realizó una búsqueda sistemática en las historias clínicas de todos aquellos pacientes que se encontraban en las siguientes bases de datos de la sección de oncología ocular del Hospital Italiano de Buenos Aires:

1. Base de datos de pacientes con lesiones conjuntivales pigmentadas;
2. Base de datos de pacientes a los que se le realizó conjuntiva plastia; y
3. Base de datos de pacientes con microscopía confocal. El equipo utilizado para realizar microscopía confocal in vivo fue el Rostock Corneal Module, Heidelberg, Germany.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta pacientes mayores a 10 años que consultaron en la sección de oncología ocular del Hospital Italiano de Buenos Aires en un período de 5 años que abarcó desde 1/1/2013 al 1/1/2018 y que presentaban lesiones pigmentadas de conjuntiva mayores a 1 hora de reloj, de menos de un año de evolución, o lesiones pigmentadas de conjuntiva previas que hubieran presentado cambios en los últimos 6 meses. Debido a la característica del estudio, se se-



Microscopía Confocal. Cornea periférica. Imagen oblicua (A) e imagen frontal (B) Presencia de melanocitos dendríticos pigmentados (hiperreflectivos) localizadas a nivel basal del epitelio. C y D. Conjuntiva. Células redondas y poligonales con núcleos irregulares vinculables a melanocitos atípicos a nivel basal de la conjuntiva (conjuntiva limbar).

leccionaron a aquellos pacientes que presentaban ambos estudios diagnósticos, biopsia escisional y microscopía confocal de lesiones conjuntivales pigmentadas. Se excluyeron a pacientes con biopsias previas realizadas en otro centro, pacientes no colaborativos para el estudio de microscopía confocal o que presentaran anomalías anatómicas oculares que dificultaran la realización del estudio.

Análisis estadístico

Un estudio retrospectivo transversal de diagnóstico fue llevado a cabo. En el análisis descriptivo se utilizó media con su desvío estándar para las variables cuantitativas. Para las variables categóricas, se reportaron sus porcentajes con sus números absolutos.

El rendimiento diagnóstico de la microscopía confocal en comparación con la biopsia, se evaluó mediante sensibilidad y especificidad con su valor predictivo, positivo y negativo correspondiente. Se realizó un análisis comparativo entre lesiones con atipias y lesiones sin atipias, para las variables categóricas se utilizó el test χ^2 y para las variables continuas t test.

Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Se utilizó el software STATA 14.

Consideraciones éticas

La conducción de esta investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de Salud de la Nación Nro. 1480/2011, la Disposición 6677/10 de ANMAT, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Se utilizó como base secundaria la historia clínica electrónica institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires, en la cual los pacientes, en todos los casos, al momento de empadronarse, firmaron de forma voluntaria y certificada el consentimiento informado para la utilización de sus datos. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas Data) y la Ley 26.529/09.

Se respetó la autonomía y la confidencialidad del participante. Los datos personales fueron mantenidos bajo absoluta confidencialidad y anonimato, sólo tuvieron acceso a ellos los investigadores involucrados y el Comité de Ética evaluador.

Dado que se trata de un estudio observacional que utiliza datos de bases secundarias (la historia clínica electrónica), no requirió consentimiento informado del paciente para participar.

Resultados

Se revisaron 153 historias clínicas de pacientes que presentaban lesiones conjuntivales pigmentadas, de los cuales 18 cumplían con los criterios. Dentro de los excluidos; 95 pacientes no tenían biopsia ni confocal, 33 tenían biopsia, pero no confocal y 7 tenían confocal pero no biopsia.

Dentro de los pacientes incluidos, 66.7% (n:12) eran de sexo femenino.

El rango de edades al momento del diagnóstico fue variable, desde los 25 a los 86 años, con una media de edad de 45.5 años (DE 17.1).

El 83.3% (n:15) de los pacientes residen en el centro del país.

En cuanto a la lateralidad, un 50 % (n: 9) de pacientes presentaban afectación de ojo derecho. Los resultados diagnósticos de la biopsia de los 18 pacientes incluidos fueron: nevus conjuntival en 5 casos, PAM sin atipia en 6 casos, PAM con atipia en 5 casos y melanoma en 2 casos. Los resultados arrojados por microscopía confocal fueron coincidentes en los 5 casos de pacientes con nevus conjuntival y en los 2 pacientes con melanoma, pero difirió que en 7 pacientes el resultado fue PAM sin atipia y en 4 PAM con atipia, detectando así una sensibilidad del 85.7% y una especificidad del 91% de la microscopía confocal para la detección de malignidad o atipia en lesiones conjuntivales pigmentadas.

La localización conjuntival de las lesiones pigmentadas analizadas fue nasal superior (NS) 33.3% (n: 6), seguido por nasal inferior (NI) 27.8% (n: 5), temporal inferior (TI) 22.2% (n: 4), y por último temporal superior (TS) 16.7 % (n: 3).

A la hora de evaluar la localización de las lesiones en pacientes con diagnóstico PAM con atipia se observó que el 40% (n: 2) se encontraba a nivel del cuadrante NS, 40% (n: 2) en cuadrante NI y 20% (n:1) en cuadrante TI. En los pacientes con melanoma la localización fue en el 50% (n:1) de los casos en cuadrante NI y 50% (n:1) en cuadrante TI, sin encontrar resultados estadísticamente significativos para la distribución de las lesiones y su potencial malignidad.

La extensión en horas de reloj en conjuntiva bulbar de todas las lesiones conjuntivales pigmentadas evaluadas se puede observar en el gráfico 1 del anexo. Cuando analizamos los pacientes que presentaron PAM con atipia, el 60% presentaba una extensión de más de 4 horas de reloj, el 20% una extensión entre 2 y 4 horas de reloj y el 20% una extensión de menos de 2 horas de reloj, es decir, que el 80% de los pacientes presentaron una extensión de la lesión superior a 2 horas de reloj. En los pacientes que presentaban melanoma conjuntival el 100% presentó una extensión mayor a 4 horas de reloj. Los hallazgos fueron estadísticamente significativos ($p=0.02$) en extensión superior a 4 horas de reloj para aquellas lesiones conjuntivales pigmentadas atípicas o malignas.

En cuanto al compromiso de conjuntiva subtarsal y carúncula observamos que el 40% (n: 2) de los pacientes con PAM con atipia y el 50 % (n:1) de los pacientes con melanoma presentan compromiso de estos sitios. ($p=0.09$).

Los datos demográficos de los pacientes incluidos y los diagnósticos por microscopía confocal y

biopsia de las lesiones conjuntivales pigmentadas analizadas pueden observarse en la tabla 1 del anexo.

Los resultados encontrados para cada una de las lesiones conjuntivales pigmentadas fueron:

Nevus conjuntival: Se detectó una sensibilidad (S) y especificidad (E) de la microscopía confocal en el diagnóstico de nevus conjuntivales del 100%.

VPP (valor predictivo positivo), y VPN (valor predictivo negativo) 100%.

Los hallazgos histológicos fueron: células hiperreflectivas con gránulos en epitelio basal (100%), presencia de células dendríticas pequeñas hiperreflectivas en epitelio (60%), quistes o pseudoquistes (40%), nidos de células de tamaño mediano uniformes en estroma (20%) y presencia de vascularización prominente (20%).

PAM sin atipia: Se detectó una S del 100% y una E del 91.7% de la microscopía confocal en el diagnóstico de PAM sin atipia. VPP 85.7% y VPN 100%.

Hallazgos histológicos: Células hiperreflectivas con gránulos en epitelio basal (100%), células dendríticas pequeñas hiperreflectivas en epitelio (85.7%) y vascularización prominente (28.57%).

PAM con atipia: Se detectó una S del 80% y una E 100% de la microscopía confocal en el diagnóstico de PAM con atipia. VPP 100% y VPN 92.9%.

Hallazgos histológicos: Células hiperreflectivas con gránulos en todo el espesor epitelial (25%), células hiperreflectivas con gránulos en epitelio basal (75%), células dendríticas pequeñas hiperreflectivas en epitelio (75%), células dendríticas grandes hiperreflectivas en epitelio (25%) y vascularización prominente (25%).

Melanoma: Se detectó una S 100% y una E del 100% de la microscopía confocal en el diagnóstico de melanoma (VPP 100% y VPN 100%).

Hallazgos histológicos: Células hiperreflectivas con gránulos en todo el espesor epitelial (100%), células hiperreflectivas con gránulos en epitelio basal (50%) y vascularización prominente (100%).

Los hallazgos histológicos de cada una de las lesiones conjuntivales pigmentadas tanto en microscopía confocal como en la biopsia pueden observarse en la tabla 2 del anexo 2.

Discusión

Las lesiones conjuntivales pigmentadas malignas son extremadamente raras, pero potencialmente mortales⁹. Contamos con tecnologías emergentes para el estudio de las mismas, como la microscopía

confocal in vivo, que nos permite obtener imágenes ópticas de alta resolución de capas corneales y conjuntivales, y conocer la extensión escleral de las mismas.

Según lo publicado por Messmer y colaboradores, este tipo de tecnología nos brinda una S del 89% y una E del 100% para el diagnóstico de melanoma conjuntival; en nuestro estudio obtuvimos una S y E del 100% en el diagnóstico de melanoma conjuntival, lo cual sugiere un muy buen rendimiento diagnóstico de esta tecnología. Cinotti y colaboradores¹³ reportan coincidencia en el diagnóstico de melanoma conjuntival con microscopía confocal portátil y biopsia en los 10 casos de estudio (S y E 100%). En cuanto a los hallazgos histológicos tanto en nuestro estudio como en los reportados por Cinotti et al.¹³ y Ronin et al.¹⁴ se observaron células hiperreflectivas de gran tamaño con gránulos en todo el espesor epitelial y vascularización prominente.

Coincidimos con Messmer y colaboradores en que la microscopía confocal in vivo presenta una S y E del 100% para el diagnóstico de nevus conjuntivales, pero diferimos en la S y E reportada para PAM con atipia y sin atipia. Reportan para PAM sin atipia una S y E del 100%; en nuestro estudio obtuvimos una S del 100% y E del 91.7%. Con respecto a nuestros hallazgos histológicos, el 100% de los pacientes presentaba células hiperreflectantes o gránulos confinados al epitelio conjuntival basal y el 91.7% pequeñas células dendríticas en el epitelio basal limbal; Messmer reporta un 67% y 100%, respectivamente. En pacientes con PAM con atipia la S reportada por estos autores es del 100% y E del 96% y en nuestro estudio fue de 80% y 100% respectivamente, coincidiendo que el 100% de los pacientes con PAM con atipia presentaba células hiperreflectivas con gránulos en todo el espesor epitelial en la histología.

Con respecto a la extensión en horas de reloj de las lesiones conjuntivales con sospecha de malignidad pudimos observar que aquellas lesiones que presentan una extensión superior a 2 horas, y aún más aquellas que presentan extensión superior a 4 horas de reloj, presentan mayor riesgo de malignidad, lo cual coincide con múltiples reportes de Shields y colaboradores, que describen que lesiones con compromiso de varias horas de reloj en conjuntiva bulbar presentan mayor potencial maligno.^{3,5,12} Shields también reporta que aquellas lesiones que comprometen carúncula y conjuntiva subtarsal presentan mayor riesgo de malignidad. En nuestro estudio el 40% de los pacientes con

PAM con atipia y el 50% de pacientes con melanoma tenían compromiso de estos sitios, lo cual no resultó ser relevante.¹²

La principal limitación de este estudio fue el escaso número de pacientes incluidos. La microscopía confocal representa un estudio complementario de imágenes oftalmológicas de alto costo tanto para la adquisición de la aparatología por parte de nuestro servicio, como para la realización del estudio en otro centro de forma particular ya que los costos del mismo deben ser afrontados por los pacientes.

Destacamos que el haber tenido estrictos criterios de exclusión disminuyen la posibilidad de confundidores y aumentan la validez interna de nuestro estudio. Consideramos a este estudio un excelente punto de partida para futuras investigaciones, en donde se logre reclutar un mayor número de pacientes y con ello se obtengan resultados prometedores en cuanto a la validación de este método diagnóstico.

Conclusiones

La microscopía confocal *in vivo* es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial y seguimiento de tumores conjuntivales, presenta una alta sensibilidad y especificidad para detectar células atípicas y una gran correlación de las características histológicas.

También resulta útil para planificar la técnica quirúrgica de elección en el tratamiento de lesiones conjuntivales pigmentadas ya que permite evaluar el compromiso escleral de las mismas.

Debemos tener presente que esta técnica no reemplaza a la biopsia y que toda lesión sospechosa de malignidad, clínicamente y/o con la microscopía confocal, requiere un diagnóstico anatomopatológico.

REFERENCIAS

- 1- Saornil, M. A., Becerra, E., Méndez, M. C., & Blanco, G. (2009). Tumores de la conjuntiva [Conjunctival tumors]. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 84(1), 7-22.
- 2- Maly, A., Epstein, D., Meir, K., & Pe'er, J. (2008). Histological criteria for grading of atypia in melanocytic conjunctival lesions. *Pathology*, 40(7), 676-681.
- 3- Shields, C. L., Demirci, H., Karatza, E., & Shields, J. A. (2004). Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology*, 111(9), 1747-1754.
- 4- Novais, G. A., Fernandes, B. F., Belfort, R. N., Castiglione, E., Cheema, D. P., & Burnier, M. N., Jr (2010). Incidence of melanocytic lesions of the conjunctiva in a review of 10 675 ophthalmic specimens. *International journal of surgical pathology*, 18(1), 60-63.
- 5- Shields, C. L., & Shields, J. A. (2004). Tumors of the conjunctiva and cornea. *Survey of ophthalmology*, 49(1), 3-24.
- 6- Vora, G. K., Demirci, H., Marr, B., & Mruthyunjaya, P. (2017). Advances in the management of conjunctival melanoma. *Survey of ophthalmology*, 62(1), 26-42.
- 7- Jakobiec F. A. (2016). Conjunctival Primary Acquired Melanosis: Is It Time for a New Terminology? *American journal of ophthalmology*, 162, 3-19. e1.
- 8- Fiorentzis, M., Katopodis, P., Kalirai, H., Seitz, B., Viestenz, A., & Coupland, S. E. (2019). Conjunctival melanoma and electrochemotherapy: preliminary results using 2D and 3D cell culture models *in vitro*. *Acta ophthalmologica*, 97(4), e632-e640.
- 9- Wong, J. R., Nanji, A. A., Galor, A., & Karp, C. L. (2014). Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert review of ophthalmology*, 9(3), 185-204.
- 10- Parrozzani, R., Lazzarini, D., Dario, A., & Midena, E. (2011). *In vivo* confocal microscopy of ocular surface squamous neoplasia. *Eye (London, England)*, 25(4), 455-460.
- 11- Villani, E., Mantelli, F., & Nucci, P. (2013). *In-vivo* confocal microscopy of the ocular surface: ocular allergy and dry eye. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 13(5), 569-576.
- 12- Shields, C. L., Shields, J. A., Gündüz, K., Cater, J., Mercado, G. V., Gross, N., & Lally, B. (2000). Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill: 1960)*, 118(11), 1497-1507.
- 13- Cinotti, E., Perrot, J. L., Labeille, B., Campolmi, N., Espinasse, M., Grivet, D., Thuret, G., Gain, P., Douchet, C., Andrea, C., Haouas, M., & Cambazard, F. (2015). Handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of conjunctival tumors. *American journal of ophthalmology*, 159(2), 324-33.e1.
- 14- Ronin, C., Grivet, D., Kaspi, M., Dumollard, J. M., Douchet, C., Thuret, G., Gain, P., Labeille, B., Cinotti, E., & Perrot, J. L. (2017). Apport de la microscopie confocale par réflectance dans le diagnostic du mélanome conjonctival [Contribution of reflectance confocal microscopy in the diagnosis of conjunctival melanoma]. *Annales de dermatologie et de venerologie*, 144(3), 227-229.

Los autores no tienen intereses comerciales en ningún material de los presentados en este artículo.

Anexo 1

Gráfico

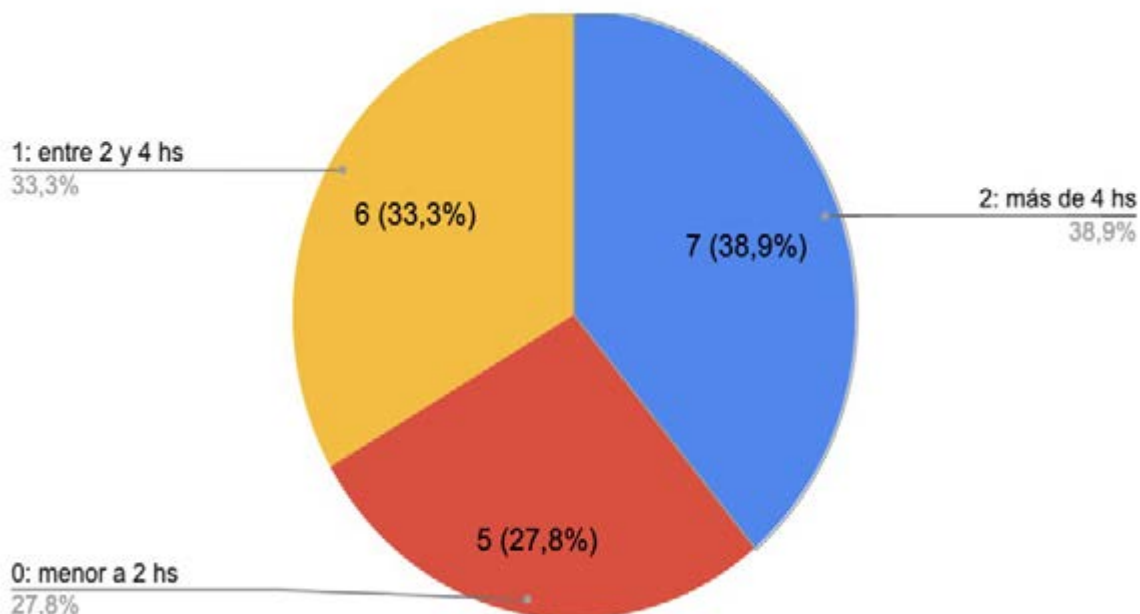


Gráfico 1: Extensión en horas de reloj en conjuntiva bulbar de las lesiones.

Tablas

Características basales de los pacientes en estudio.	Numero total de pacientes 18.
Sexo femenino	12 (66.7%)
Edad (DE)	45.55 años (DE 17.1)
Residencia en el centro del país	15 (83.3%)
Afectación ojo derecho	9 (50%)
Diagnostico por biopsia	
- Nevus conjuntival	5 (27.7%)
- PAM sin atipia	6 (33.3%)
- PAM con atipia	5 (27.7%)
- Melanoma	2 (11.1%)
Diagnostico por microscopia confocal	
- Nevus conjuntival	5 (27.7%)
- PAM sin atipia	7 (38.8%)
- PAM con atipia	4 (22.2%)
- Melanoma	2 (11.1%)

Tabla 1: Datos demográficos y diagnósticos por microscopia confocal y biopsia de los pacientes incluidos.

	NEVUS		PAM sin atipia		PAM con atipia		MELANOMA	
	CONFOCAL	BIOPSIA	CONFOCAL	BIOPSIA	CONFOCAL	BIOPSIA	CONFOCAL	BIOPSIA
Células hiperreflectivas con gránulos en todo el espesor epitelial	0/5	1/5	0/7	0/6	1/4	1/5	2/2	2/2
Células hiperreflectivas con gránulos en epitelio basal	5/5	5/5	7/7	6/6	3/4	5/5	1/2	0/2
Niidos de células en estroma	1/5	0/5	0/7	0/6	0/4	0/5	0/2	0/2
Quistes o pseudoquistes	2/5	2/5	0/7	0/6	0/4	1/5	0/2	0/2
Células dendríticas pequeñas hiperreflectivas en epitelio	3/5	0/5	6/7	3/6	3/4	1/5	0/2	0/2
Células dendríticas grandes hiperreflectivas en epitelio	0/5	0/5	0/7	0/6	1/4	0/5	0/2	0/2
Células grandes estromales con nucleolo prominente	0/5	0/5	0/7	0/6	0/4	0/5	0/2	2/2
Vascularización prominente	1/5	0/5	2/7	0/6	1/4	0/5	2/2	0/2

Tabla 2: Hallazgos histológicos por microscopía confocal y biopsia.