



REPORTE DE UN CASO

Mosaic aneuploidy in a patient with periocular basal cell carcinoma. Report of a case

Aneuploidía en mosaico en paciente con carcinoma basocelular periocular. Reporte de un caso

Enny Morales Rodríguez¹  , Arlay Castelvi López¹  , Damaris García Gómez¹  , Odenis Fernández González²  , Doralis Sabó Sánchez¹  

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

Citar como: Morales Rodríguez E, Castelvi López A, García Gómez D, Fernández González O, Sabó Sánchez D. Mosaic aneuploidy in a patient with periocular basal cell carcinoma. Report of a case. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2024; 3:.697. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024.697>

Enviado: 21-02-2024

Revisado: 16-06-2024

Aceptado: 23-10-2024

Publicado: 24-10-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Enny Morales Rodríguez 

ABSTRACT

Basal cell carcinoma constitutes approximately 80 % of non-melanocytic skin tumors and originates in the basal layer of the epidermis and its appendages. Genetic alterations that affect neoplastic development have been identified, caused by external physical or chemical agents, hereditary, chromosomal rearrangements, allelic loss and gene amplification.

This article presents a white-skinned male individual, 64 years old, with a diagnosis of periocular basal cell carcinoma, who underwent a cytogenetic study of the tumor tissue and a mosaic chromosomal aneuploidy was identified.

The presence of mosaic aneuploidy in patients with periocular basal cell carcinoma suggests that chromosomal aberrations may play an important role in tumor progression and aggressiveness. This finding highlights the need to integrate cytogenetic studies in the clinical evaluation of skin tumors, facilitating a better understanding of the underlying biological mechanisms, opening new avenues for therapeutic research.

Keywords: Basal Cell Carcinoma; Aneuploidy; Chromosome.

RESUMEN

El carcinoma basocelular constituye aproximadamente el 80 % de los tumores de piel no melanocíticos y se origina en la capa basal de la epidermis y sus apéndices. Han sido identificadas alteraciones genéticas que inciden en el desarrollo neoplásico, causadas por agentes externos físicos o químicos, hereditarias, reordenamientos cromosómicos, pérdida alélica y amplificación génica.

En este artículo se presenta un individuo del sexo masculino de piel blanca, de 64 años de edad, con diagnóstico de carcinoma basocelular periocular. En estudio citogenético al tejido tumoral se detectó una aneuploidía cromosómica en mosaico.

La presencia de una aneuploidía en mosaico en pacientes con carcinoma basocelular periocular sugiere que las aberraciones cromosómicas pueden jugar un papel importante en la progresión y agresividad del tumor. Este hallazgo resalta la necesidad de integrar estudios citogenéticos en la evaluación clínica de los tumores cutáneos, facilitando una mejor comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes abriendo nuevas vías para la investigación terapéutica.

Palabras Clave: Carcinoma Basocelular; Aneuploidía; Cromosoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CB) es el tumor maligno más común en el humano. El 90 % se localiza en cabeza y cuello, y solo el 10 % afecta a los párpados. De hecho, es la neoplasia maligna más frecuente en esta localización.^(1,2)

El CB surge de un crecimiento anormal e incontrolado de células basales, la mayoría se pueden curar y provocan un daño mínimo cuando se detectan y tratan a tiempo. Comprender las causas, los factores de riesgo y las señales de advertencia del CB puede ayudar a detectarlos a tiempo. Es la neoplasia de piel más frecuente en la región periocular, rara vez hace metástasis y clínicamente cuenta con un alto potencial de destrucción local.^(2,3,4)

Se caracteriza por ser una lesión aislada, usualmente dolorosa, acompañada de madarosis y sangrado; su tamaño puede variar entre 1 a 10 mm. La localización periocular más frecuente, desde la más común hasta la menos común, se da en el párpado inferior, el canto medial, el canto temporal y el párpado superior.⁽⁵⁾

De manera general, los tumores oculares pueden afectar la órbita (cavidad donde se encuentra el globo ocular), el ojo y sus anexos (párpado, conjuntiva y aparato lagrimal). Los párpados son pliegues músculo membranosos, situados delante de la base de la órbita, que cubren una parte más o menos considerable del globo ocular.^(4,6)

A escala mundial, en los últimos años se ha incrementado la cifra de tumores de los anexos oculares, se plantea que aproximadamente 60 000 casos de cáncer de párpado son diagnosticados cada año. Su incidencia varía en las distintas partes del mundo y en las diversas etnias, por lo general, su frecuencia aumenta con la edad y en su aparición influyen factores ambientales, genéticos y virales. Se reporta que afectan la función visual y la integridad del globo ocular.⁽⁶⁾

Se considera que las lesiones neoplásicas y pseudoneoplásicas del párpado y la conjuntiva son indistinguibles clínicamente, por lo que se hace necesario realizar un examen anatomopatológico para recibir un diagnóstico y tratamiento correcto.⁽⁶⁾

En la oncogénesis de los CB han sido identificadas las alteraciones genéticas que inciden en el desarrollo neoplásico, tales como mutaciones ocasionadas por agentes externos físicos o químicos, heredadas, reordenamientos cromosómicos, pérdida alélica y amplificación génica. El tumor surge como consecuencia de un desequilibrio entre la proliferación y la senescencia celular, entre ellos se destacan: oncogenes, genes supresores y apoptosis.^(7,8)

La identificación de reordenamientos cromosómicos ha constituido una herramienta de valor pronóstico en diferentes tipos de cáncer. Desde hace varios años en estudio realizado a 43 205 tumores humanos se determinó que más del 68 % de los tumores sólidos son aneuploides, es decir, contienen alteraciones en el número de cromosomas.⁽⁹⁾

En la última década, varios estudios han tratado de esclarecer si este evento cromosómico contribuye al desarrollo tumoral o es un efecto colateral de la inestabilidad genómica de las células cancerosas, es decir, de los errores genéticos que aumentan la tasa de mutación y, por tanto, la probabilidad de desarrollar cáncer.⁽⁹⁾

Por último, el mosaico cromosómico, indica la coexistencia en un mismo individuo de al menos dos líneas celulares con diferente composición genética, lo cual se asocia con la aparición de algunas enfermedades cuando afecta a determinadas regiones del cromosoma. Se reporta una relación de este evento con el envejecimiento y el cáncer.⁽¹⁰⁾

En este marco, el propósito de este artículo es describir la presencia de aneuploidías cromosómicas en mosaico detectadas en el tejido tumoral de un paciente con diagnóstico de carcinoma basocelular periocular.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de piel blanca de 64 años, licenciado en Cultura Física, de procedencia urbana, con antecedentes patológicos personales de trastorno afectivo bipolar.

Al interrogatorio se recoge que no presenta hábitos tóxicos, ni antecedentes patológicos familiares de tumores perioculares. Acudió en un primer momento a consulta en el Servicio de Cirugía Plástica Ocular del Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer” por presentar una lesión localizada en el párpado inferior del ojo derecho, de aparición lenta y que percibía aumentaba de tamaño progresivamente. Al examen físico se observa una lesión asimétrica, elevada sobre el nivel de la piel, no dolorosa al tacto e hiperpigmentada (respecto a su tipo de piel III). En el examen oftalmológico se describe como una lesión de 10-12 mm x 5 mm con cambios de coloración, nodular, con vasos de neoformación y lesiones necrosantes con impresión diagnóstica de carcinoma basocelular del párpado inferior por lo que se declara con criterio quirúrgico. No obstante, el paciente no se opera en ese momento.

Acude a consulta dos años después por una disminución de la agudeza visual en ambos ojos, y se detecta además catarata bilateral. Nuevamente recibe evaluación y seguimiento médico por el carcinoma basocelular de párpado inferior previamente diagnosticado. A la exploración médica se constató además una lesión conjuntival en ángulo interno del ojo derecho que invadía córnea \pm 2 mm, de superficie leucoplásica y neoformación de

vasos.

Los exámenes de laboratorio hemoquímicos (hemoglobina, hematocrito, leucograma con diferencial, recuento de plaquetas, alanino aminotransferasa [ALAT], aspartato aminotransferasa [ASAT], glicemia y creatinina), se encontraron dentro de rangos normales, la exéresis, con biopsia de la lesión confirmaron el diagnóstico del carcinoma. Se realizó estudio cromosómico a la muestra del tejido tumoral extraído y se detectó una aberración cromosómica numérica en forma de mosaico, cuyo cariotipo resultó ser 45,XY,-5c[4]/47,XY,+19c[2]/ 46,XY.⁽¹⁰⁾

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha observado un considerable avance en el análisis citogenético de los tumores sólidos. En algunas patologías han sido considerados como verdaderos marcadores tanto de diagnóstico como de pronóstico y por ende de utilidad para indicar un tratamiento adecuado. Por otro lado, los estudios citogenéticos de material tumoral han podido identificar aberraciones cromosómicas específicas que han llevado a dilucidar los mecanismos biológicos involucrados en estas patologías.⁽¹¹⁾

Las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales identificadas hasta el presente en tumores sólidos y blandos son muy variables, es decir, citogenéticamente presentan una gran heterogeneidad y se observan con notable frecuencia; detectándose las alteraciones estructurales en mayor proporción. Ambos tipos juegan inicialmente un papel importante en el origen de los tumores.⁽¹⁰⁾

Entre las alteraciones numéricas son comunes la pérdida (hipodiploidías, nulisomías, monosomía) o ganancia de cromosomas (trisomías, triploidías, tetraploidías), es decir, hiperdiploidías.⁽¹²⁾

En el paciente en estudio, el análisis citogenético en el tejido tumoral, demostró un desbalance cromosómico al identificar un mosaico con tres líneas celulares, una línea normal y dos líneas con aneuploidía de cromosomas autosómicos, específicamente una monosomía del cromosoma 5 observada en cuatro células, y una trisomía del cromosoma 19 observada en dos células.

Además, el paciente en segunda evaluación se le diagnosticó una lesión conjuntival en ángulo interno del ojo derecho y una catarata bilateral, aunque no se identificó en la bibliografía consultada que estas lesiones tuvieran vínculo con las aneuploidías y los cromosomas involucrados en este tipo de aberración.

Las lesiones en la conjuntiva pueden ser el resultado de factores ambientales (como la exposición a radiación ultravioleta) o infecciones, mientras que la catarata puede desarrollarse por diversas razones incluyendo envejecimiento, diabetes, o exposición a medicamentos o toxinas, no obstante, los autores consideran que una hipótesis sería, que el paciente posea una susceptibilidad genética y esto podría aumentar la predisposición a desarrollar múltiples condiciones oculares, por lo que no se debe descartar los hallazgos citogenéticos descritos y la asociación con la aparición de estas lesiones.

Los mosaicos en tejidos surgen a medida que las células acumulan mutaciones, debido a errores en el ADN que se arrastran durante la división celular, o a la exposición a factores ambientales como la luz ultravioleta o el humo del cigarrillo.⁽¹⁰⁾

Estudios publicados recientemente por Shih y colaboradores evidencian que la alteración en el número de cromosomas contribuye al crecimiento del cáncer; pero también puede suponer un punto débil para el desarrollo de tratamientos.⁽¹³⁾

Estas investigaciones demuestran que nueve de cada diez tumores presentan aneuploidías, alteraciones producidas por la duplicación o delección de cromosomas o brazos cromosómicos completos. Este tipo de alteración, presente de forma temprana en el cáncer, está asociada a un peor pronóstico.⁽¹³⁾

Girish y colaboradores, apuntan que las aneuploidías pueden seleccionarse como parte del proceso de tumor y actuar como motor del cáncer (hasta el punto de resultar adictivas para las células tumorales), lo que, a su vez ofrece interesantes oportunidades terapéuticas en oncogenética.⁽¹⁴⁾

Una de las líneas celulares identificadas, como se explicó inicialmente, poseía una monosomía del cromosoma 5, este cromosoma pertenece al grupo B del cariotipo humano, y es uno de los numerosos candidatos que pueden ser utilizados como cromosomas marcadores, debido a que se han descritos alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales que lo involucran en leucemias, tumores renales y síndromes mielodisplásicos.

Por otra parte, en un estudio poblacional realizado por Jacob y colaboradores, en el año 2012, se estudiaron 1 991 pacientes con cáncer y se detectó la presencia de mosaicismo autosómico en el 1,7 % de los sujetos del estudio. En un segundo estudio realizado por el mismo equipo de investigación se realizó un análisis a 57 853 sujetos, 31 717 casos fueron pacientes con cáncer y 26 136 controles, utilizando datos de matriz SNP (polimorfismo de simple nucleótido, en inglés) generados como parte de 13 estudios de asociación de todo el genoma extraídos de 48 estudios tipo casos y controles. La detección de mosaicos autosómicos se basó en la evaluación del desequilibrio alélico y los cambios en el número de copias.^(15,16)

Por lo que concluyeron que el mosaicismo autosómico está presente en la población con una frecuencia sorprendentemente alta y particularmente en la etapa de envejecimiento. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar el papel y la naturaleza dependiente del tiempo de los eventos somáticos en la etiología del cáncer y otras enfermedades de aparición tardía.^(15,16)

Es preciso destacar que no se ubicó en la bibliografía consultada reportes de monosomía total del cromosoma 5, ni la trisomía total del cromosoma 19 en mosaico en pacientes con diagnóstico de tumores oculares, en específico de carcinoma basocelular periocular. No obstante, no se puede descartar el valor diagnóstico que este hallazgo aporta a la fisiopatología de este tumor cutáneo, teniendo en cuenta la incidencia de este tipo de cáncer de piel a nivel mundial.

El cromosoma 19, posee la mayor densidad génica en humanos, superando en más del doble a la media del genoma, contiene muchas características, como fragmentos densos y repetitivos de ADN, que apuntan a que se trata de un cromosoma biológicamente rico y de importancia evolutiva. Este cromosoma contiene varios genes implicados en trastornos hereditarios, como la hipercolesterolemia familiar, la distrofia miotónica y la diabetes resistente a la insulina, así como genes que codifican proteínas implicadas en el desarrollo de una amplia gama de patologías, y muchas de las proteínas están distribuidas en diversos compartimentos celulares, principalmente el núcleo, citoplasma y membranas, además de aportar al mejor conocimiento, diagnóstico y tratamiento de enfermedades humanas, como el cáncer.⁽¹⁷⁾

Al analizar el mosaicismo cromosómico, la presencia de este y su relación con el desarrollo de enfermedades y especialmente con la aparición de carcinomas basocelulares, podría proporcionar nuevas claves sobre los procesos genéticos y biológicos que intervienen en las primeras etapas de la enfermedad, lo que resultará esencial en el diagnóstico temprano de las mismas.

Aunque la patología convencional sigue siendo el pilar en el diagnóstico del carcinoma basocelular periocular, existe un valor diagnóstico en el uso de estudios cromosómicos, ya que pueden abrir nuevas vías de investigación, ser de utilidad en aplicaciones clínicas, servir como biomarcadores pronósticos y contribuir a la diversificación de opciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

La presencia de aneuploidía en mosaico en pacientes con carcinoma basocelular periocular sugiere que las aberraciones cromosómicas pueden jugar un papel en la progresión y agresividad del tumor. Este hallazgo resalta la necesidad de integrar estudios citogenéticos en la evaluación clínica de los tumores cutáneos, facilitando una mejor comprensión del mecanismo biológico subyacente y abriendo nuevas vías para la investigación terapéutica.

REFERENCIAS

1. Jiménez Barbán Y, Vega Pupo C, Vila Pinillo D, Fernández Ychaso G, Arias Núñez V, Bello Rivero I. Uso de HeberPAG en carcinoma basocelular periocular. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2014;27(3):482-9. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-e&q>.
2. Marks JG, Miller JJ, Hollins LC. *Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2024. Disponible en <https://shop.elsevier.com/books>
3. Verkouteren B, Cosgun B, Reinders M, Kessler P, Vermeulen R, Klaassens M, et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *The British Journal of Dermatology*. 2022;186(2):215. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi/10.1111/bjd.20700>.
4. Nieto LMA, Patiño LFS, Estepa HP. Actualización en carcinoma basocelular periocular: abordaje semiológico y diagnóstico diferencial. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*. 2019;17(1):3. Disponible en <https://www.semanticscholar.org/paper> doi :10.19052/SV.VOL17.ISS1.4.
5. Sánchez Linares V, Ríos Rodríguez ME, Román Simón M, Pérez García CD, Díaz Hernández Y, Bello-Rivero I. HeberFERON en el carcinoma basocelular periocular. Serie de casos. *Gaceta Médica Espirituana*. 2021;23(1):35-45. Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php>.
6. Bezerra KPG, de Souza MdF, Borges OMM, de Lucena RB, Talieri IC, de Souza AP. Carcinoma de células escamosas multicêntrico com envolvimento de anexos oculares em um cão. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2020;48(1):511. Disponible en <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vti-31760>.
7. Wijaya JK, Djawad K, Wahab S, Nurdin A, Anwar AI. Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: Update on Hedgehog Pathway Inhibitors. 2022. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697404/> doi: 10.1016/j.ad.2022.01.005
8. Walsh MF, Cadoo K, Salo-Mullen EE, Dubard-Gault M, Stadler ZK, Offit K. Genetic factors: Hereditary cancer predisposition syndromes. *Abeloff's clinical oncology*. 2020:180-208.e11. Disponible en <https://www>.

sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978032347674400013X.

9. Clemente-Ruiz M, Murillo-Maldonado JM, Benhra N, Barrio L, Perez L, Quiroga G, et al. Gene dosage imbalance contributes to chromosomal instability-induced tumorigenesis. *Developmental cell*. 2016;36(3):290-302. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859353/> doi: 10.1016/j.devcel.2016.01.008.

10. Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, Wacholder S, Wang Z, Rodriguez-Santiago B, et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nature Genetics*. 2012;44(6):651-8. Disponible en <https://www.nature.com/articles/ng.2270>.

11. Rojas-Atencio A, Urdaneta K, Estrada P, Soto-Alvarez M, Borjas-Fajardo L, Boscan A, et al. Anomalías cromosómicas clonales en tumores colorectales. *Investigación Clínica*. 2002;43(4):263-70. Disponible en http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332002000400005.

12. González GE, Bolzán AD, Steinberg E, Catanesi CI, Villegas Castagnasso E. *Citogenética aplicada*. Libros de Cátedra. 2021. Disponible en <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/131496>.

13. Shih J, Sarmashghi S, Zhakula-Kostadinova N, Zhang S, Georgis Y, Hoyt SH, et al. Cancer aneuploidies are shaped primarily by effects on tumour fitness. *Nature*. 2023;619(7971):793-800. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06266-3>.

14. Girish V, Lakhani AA, Thompson SL, Scaduto CM, Brown LM, Hagenon RA, et al. Oncogene-like addiction to aneuploidy in human cancers. *Science*. 2023;381(6660):eadg4521. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9882055/>.

15. Martínez-Glez V, Tenorio J, Nevado J, Gordo G, Rodríguez-Laguna L, Feito M, et al. A six-attribute classification of genetic mosaicism. *Genetics in Medicine*. 2020;22(11):1743-57. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41436-020-0877-3>.

16. Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, Group DMS, Hoover RN, Real FX, et al. The aging genome: Genetic mosaicism and its relationship to cancer. *Cancer Research*. 2012;72(8_Supplement):3110-. Disponible en <https://www.isglobal.org>.

17. Grimwood J, Gordon LA, Olsen A, Terry A, Schmutz J, Lamerdin J, et al. The DNA sequence and biology of human chromosome 19. *Nature*. 2004;428(6982):529-35. Disponible en <https://www.nature.com/articles/nature02399>.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización: Enny Morales Rodríguez, Arlay Castelvi López, Damaris García Gómez, Odenis Fernández González.

Análisis formal: Enny Morales Rodríguez.

Administración del proyecto: Enny Morales Rodríguez, Arlay Castelvi López, Damaris García Gómez, Odenis Fernández González, Doralis Sabó Sánchez.

Metodología: Arlay Castelvil López, Doralis Sabó Sánchez.

Redacción-borrador original: Enny Morales Rodríguez.

Redacción-revisión y edición: Arlay Castelvil, Damaris García Gómez y Odenis Fernández González.