

Neoplasia Intraepitelial da Conjuntiva e Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

F. Trancoso Vaz, J. Cabral, P. Kaku, J. Rodrigues M. Bernardo, S. Teixeira, F. Costa e Silva, F. E. Esperancinha

Serviço de Oftalmologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora

RESUMO

Os autores apresentam, a propósito de um caso clínico, uma revisão bibliográfica sobre neoplasia intraepitelial da conjuntiva. Realçam as suas principais características epidemiológicas e clinicopatológicas, e enaltecem a importância desta perturbação em doentes jovens, sobretudo no contexto de imunossupressões nomeadamente infecção VIH/SIDA.

SUMMARY

The Authors presents a brief bibliographic review of conjunctiva intraepithelial neoplasia. A case is reported. Epidemiologic and clinicopathologic features are discussed. Human immunodeficiency virus testing and counseling should be considered in patients younger than 50 years old, in whom conjunctiva intraepithelial neoplasia is diagnosed.

Palavras Chave: Neoplasia intraepitelial, Radiações ultravioleta, Papilomavírus humano, Imunossupressão, VIH.

Key Words: Intraepithelial neoplasia, Ultraviolet light, Human papillomavirus, Immunodeficiency, HIV.

Introdução

Neoplasia intraepitelial da conjuntiva (CIN) é o termo actualmente utilizado para classificar um grupo de perturbações proliferativas do epitélio conjuntival, que tem por base o mesmo processo fisiopatológico e que constituem um *continuum* de doença displásias e carcinoma-*in-situ*.

Apresenta uma incidência de 1 a 2,8 casos / 100 000 pessoas/ano em países com clima equatorial¹. É considerado o terceiro tumor ocular

mais comum, e o mais frequente da superfície ocular².

Esta perturbação ocorre tipicamente no idoso (idade média 64 anos), mais frequentemente no sexo masculino, e encontra-se frequentemente associado a uma exposição prolongada a radiações ultravioleta (UV B 290-320nm), bem como infecção pelo papilomavírus humano (PVH) tipo 16 e 18^{3,4}. Alguns autores consideram de igual forma como

factores etiológicos: uma exposição a produtos derivados do petróleo e hábitos tabágicos acentuados⁵.

Manifestam-se clinicamente como neofor-mações esbranquiçadas, de aspecto gelatinoso, localizadas inicialmente à região limbar, área interpalpebral, podendo estender-se posterior-mente para a córnea ou conjuntiva adjacente. A distinção entre displasias e carcinoma-*in-situ* só é possível através de exame anatomopatológico.

Histologicamente caracterizam-se: por um aumento da camada de células epiteliais (acantose) e vários graus de atipia celular, que podem envolver total ou parcialmente a espessura do epitélio.

Apresentam um crescimento lento, e um baixo potencial de malignidade, podendo contudo ser percursos do carcinoma pavimento-celular da conjuntiva.

Caso clínico

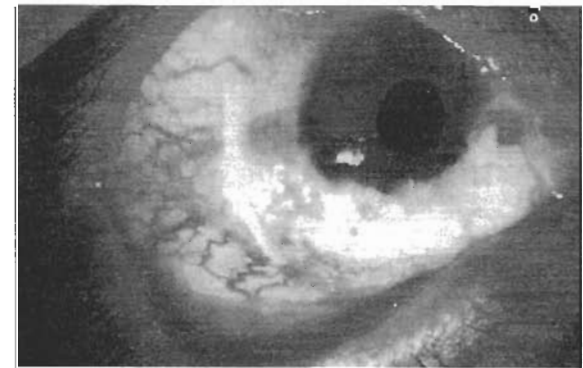
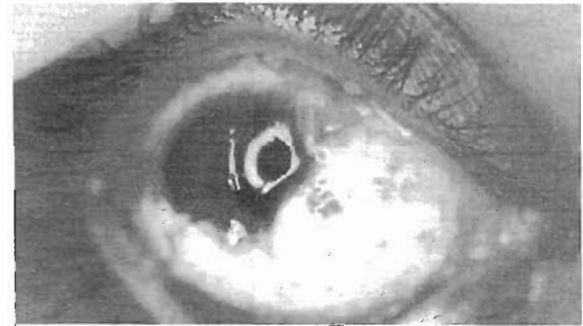
Doente de 39 anos, sexo feminino, raça negra, natural da Guiné onde residia até há 4 anos.

Sem antecedentes patológicos conhecidos. Sem hábitos tabágicos.

Referia, desde há 1 ano, o aparecimento de uma neofor-mação esbranquiçada localizada à região limbar (3 horas) no olho direito. Foi submetida a «cirurgia pterigion» *sic* 6 meses antes da nossa primeira observação. Recorre ao serviço de urgência, do nosso hospital, por recidiva da lesão agora com envolvimento da córnea e conjuntiva – região nasal, inferior e parte da temporal (Figs. 1, 2 e 3). Apresentava acuidades visuais sc OD de 2/10 e OE 10/10. Sem outras alterações no exame oftalmológico.

Atendendo ao aspecto da lesão, sua exten-são, e ao facto de surgir numa doente jovem decidiu-se realizar uma investigação laborato-rial e biópsia da neofor-mação.

Laboratorialmente detectou-se seropositivi-dade para o vírus da imunodeficiência humana adquirida (VIH) tipo 1 e 2. Efectuou-se excisão subtotal, e crioterapia das zonas da esclerótica e córnea expostas, bem como das lesões não removidas.

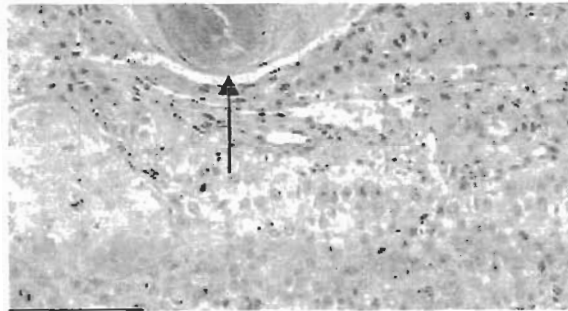
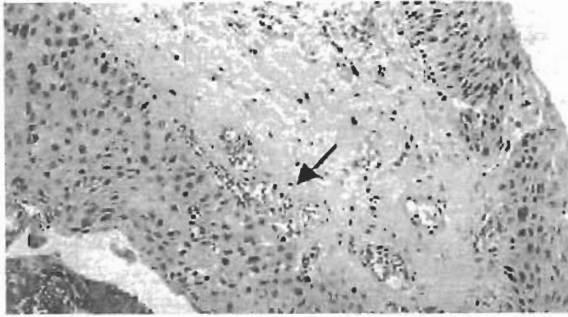


Figs. 1, 2 e 3 – Neofor-mação envolvendo conjuntiva bulbar, e 1/2 nasal da córnea, observadas em posição primária do olhar, adução, respectivamente figs. 1, 2 e 3.

Do ponto de vista **anatomopatológico** apresentava um espessamento do epitélio conjuntival (acantose), presença de queratose displásica, e uma desorganização do processo maturativo epitelial traduzido por um pleomor-fismo celular, com figuras mitóticas em toda a espessura do epitélio – carcinoma-*in-situ* (Figs. 4 e 5).

Após o conhecimento do resultado histopa-tológico, e o crescimento da lesão residual (Figs. 6 e 7) optou-se por efectuar nova cirurgia.

Realizou-se uma excisão mais alargada e nova crioterapia. Durante o acto operatório



Figs. 4 e 5 – Carcinoma-*in-situ* (Hematoxilina-Eosina): Acanthose, atipia em toda a espessura do epitélio, aumento da capilaridade estromal (seta fig. 4) e queratose displásica (seta fig. 5).

O resultado anatomopatológico da peça operatória revelou: «acantose e atipia celular envolvendo 2/3 do epitélio conjuntiva) – displasia moderada da conjuntiva" (Fig. 8).

O pós-operatório decorreu sem complicações, com uma boa integração do enxerto e cicatrização, não se tendo verificado recidiva num período de 1 ano (Figs. 9 e 10).

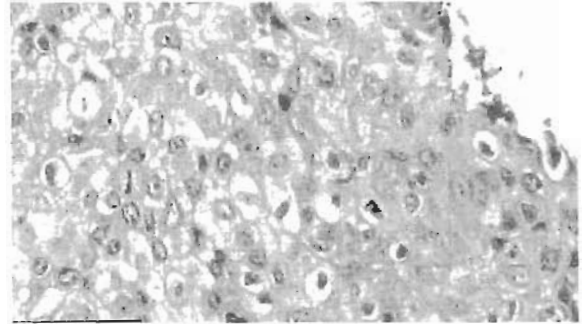
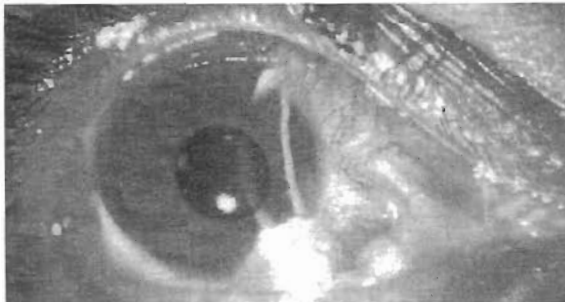


Fig. 8 – Displasia moderada da conjuntiva (Hematoxilina-Eosina).



Figs. 6 e 7 – Crescimento da lesão residual 2 meses após a realização da primeira cirurgia. Neoformação com localização justalimbar envolvendo córnea e conjuntiva adjacente.

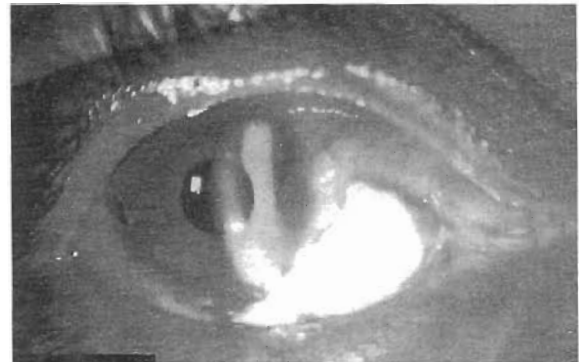


Fig. 9 – Aspecto do globo ocular no pós operatório imediato (15 dias).

constatou-se a existência de uma ruptura espontânea de esclerótica, na zona onde 2 meses antes foi efectuada a crioterapia, que se corrigiu com um enxerto de duramáter liofilizada.

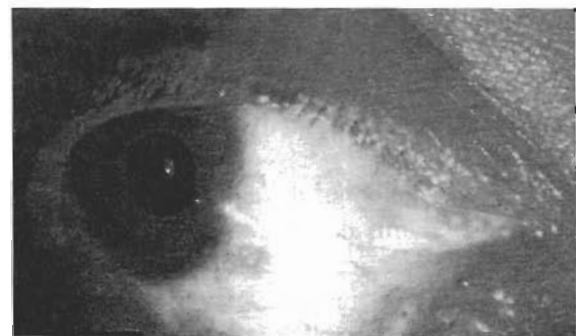


Fig. 10 – Aspecto do globo ocular 1 ano após cirurgia.

Discussão

A distinção entre displasias e carcinoma-*in-situ* só é possível através de exame histopatológico. As displasias são classificadas de ligeira a grave, consoante o grau de desorganização do processo maturativo, bem como pelo maior ou menor envolvimento da espessura do epitélio. No carcinoma-*in-situ*, a atipia celular é particularmente marcada, e envolve todas as camadas celulares do epitélio conjuntival. O esquema proposto pela Organização Mundial de Saúde (O.M.S.) para a classificação dos tumores conjuntivais, coloca o carcinoma-*in-situ* na categoria das neoplasias malignas, embora seja considerado pela maioria dos patologistas oftalmológicos como uma lesão pré-maligna⁶.

Observa-se uma gradual transição da conjuntiva normal para a conjuntiva lesada, com um aumento da acantose e atipia à medida que se aproxima do centro da neoformação⁶, facto que poderá explicar o diagnóstico histológico inicial de carcinoma-*in-situ*, e posteriormente de displasia moderada (lesão mais periférica).

O CIN pode eventualmente evoluir, para carcinoma pavimento-celular invasivo, embora em muitos casos isso não se verifique⁷. Existem inclusivamente alguns casos descritos de regressão espontânea⁸.

Embora o CIN seja descrito classicamente no idoso, associado a uma exposição prolongada a radiações ultravioleta, com o advento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) surgem casos descritos em grupos etários mais jovens^{9, 10, 11}. A incidência de CIN/Carcinoma da conjuntiva neste contexto aumenta cerca de 8 a 13 vezes¹². A presença destas neoplasias, em indivíduos jovens, é considerada por alguns autores como um sinal de alerta para a infecção pelo VIH^{10, 13}. A patogénese do CIN em doentes infectados pelo VIH/SIDA não está completamente esclarecida. Pensa-se que possa estar relacionada com uma diminuição da imunovigilância tumoral (secundária ao défice imunitário adquirido) e/ou maior risco de infecções, nomeadamente por vírus oncogénicos epiteliotrópicos - PVH tipo 16 e 18. Embora estas neoplasias constituam

uma complicação rara de infecção VIH/SIDA na Europa e nos Estados Unidos da América, parecem constituir uma manifestação importante de doença ocular em países africanos^{11, 14-17}. Atribui-se o aumento da incidência à maior exposição ambiental às radiações ultra-violeta, e à presença endémica de papiloma-vírus humano tipo 16¹⁸.

Existe também um risco acrescido destas perturbações noutra tipo de imunossupressões, como por exemplo a imunossupressão associada à transplantação de órgãos¹⁹.

O tratamento de eleição é a remoção cirúrgica, com margem de segurança de 2-3 mm, e crioterapia do leito escleral e das margens conjuntivais supostamente «livres de células neoplásicas».

A taxa de recidiva é essencialmente função da forma mais ou menos completa com que o tumor é ressecado. Assim, os valores variam entre 10 a 64%¹², se as lesões são excisadas incompletamente, e menos de 5% se forem removidas completamente²⁰. Nos casos em que recorrem, o tempo médio entre excisão e o reaparecimento é de 8 a 22 meses¹². Tabian et col²¹ descreveram um caso que surgiu 11 anos após excisão. O crescimento lento das lesões recorrentes, combinado com o sempre presente potencial maligno, leva a que alguns autores preconizem um *follow-up* anual para toda a vida do doente²¹.

Várias terapêuticas tópicas, têm vindo a ser investigadas/utilizadas no tratamento da neoplasia intraepitelial, e no carcinoma invasivo: mitomicina C (MMC)²²⁻²⁶, fluoruracilo (5-FU)^{27, 28} e interferão α 2b (INF α 2b)²⁹⁻³¹. Podem ser utilizadas como adjuvantes^{25, 27} (pré e intraoperatório) nas neoplasias difusas ou de grandes dimensões, com intuito de diminuir o seu volume e tornar uma neoplasia «excisável». Podem também ser utilizadas nas recidivas, ou mesmo ainda como terapêutica isolada em neoplasias de pequenas dimensões^{27, 30, 31}. A quimioterapia (QM) tópica apresenta como vantagens: 1. Tratar toda a superfície ocular, eliminando a necessidade de «margens tecidulares livres» como se verifica na cirurgia; 2. Aparente selectividade para as células tumo-

rais (não parecendo afectar as células estaminais limbares); 3. Simplicidade de tratamento e redução de custos evitando intervenção cirúrgica e 4. Redução da morbilidade do doente.

Embora a taxa de recidiva do CIN, tratado com QM tópica não seja conhecida, o facto de teoricamente tratar toda a superfície ocular pode reduzir a recorrência de doença, quando comparado com procedimentos focais destrutivos. Esta abordagem terapêutica está contudo contraindicada como tratamento único do carcinoma invasivo, pois pode não ter uma penetração tecidual suficiente para exercer a sua acção antineoplásica. Como não é possível clinicamente distinguir os diversos estádios de CIN, e carcinoma invasivo, espera-se que de futuro o aperfeiçoamento de estudos, como o de Aoki e col.³² nos possam trazer «marcadores citológicos» capazes de fornecer informações fidedignas do ponto de vista de prognóstico e orientação terapêutica.

Conclusão

Não obstante esta perturbação proliferativa ser mais frequente no idoso, associada a uma exposição a radiações UV, é importante suspeitar desta patologia em indivíduos jovens, sobretudo se existir uma imunossupressão de base.

Vários estudos enfatizam a necessidade de suspeitar de infecção pelo VIH, sempre que o CIN/Carcinoma invasivo, for diagnosticado num doente com idade inferior a 50 anos.

A nossa relação próxima com indivíduos oriundos de países africanos, poder-no-á por em contacto com doentes infectados pelo VIH, que podem apresentar manifestações de doença ocular relacionadas com infecção VIII/SIDA, menos frequentes que na população europeia infectada pelo mesmo retrovírus.

Bibliografia

1. LEE G.A., HIRST L.W.: «Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane». *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 525-7.
2. JAWORSKI A., WOLFFSOHN J., NAPPER G.A.: «Detection, aetiology and management of conjunctival intraepithelial neoplasia» *Ophthalm Physiol Opt* 2000 Sep; 20(5): 371-80.
3. SCOTT I.U., KARP C.L., NUOVO G.J.: «Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia» *Ophthalmol* 2002 Mar., 109 (3): 542-7.
4. LAUER S.A., MALTER J.S., MEIER J.R.: «Human papillomavirus type 18 in conjunctival intraepithelial neoplasia» *Am. J. Ophthalm* 1990 Jul. 15; 110 (1): 23-7.
5. NAPORA C. et al: «Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia case control study» *Ophthalmic Surg* 1990 Jan; 21(1): 27-30.
6. I. MCLEAN, M. BUMIER, L. ZIMMEMMAN, F. JAKOBIEC: «Tumors of the conjunctiva» in *Tumors of the Eye and Ocular Adnexa? Atlas of Tumor Pathology* ed. Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
7. ERIE J.C., CAMPBELL R.J., LIESEGANG T.J.: «Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia» *Ophthalmol* 1986; 93: 176-83.
8. MORSMAN C.D.: «Spontaneous regression of a conjunctival intraepithelial neoplastic tumor» *Arch Ophthalmol* 1989 Oct; 107(10): 1490-1.
9. Margo C.E. et al: «Squamous cell carcinoma of the conjunctiva and HIV infection» *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 349.
10. KARP C.L., SCOTT I.U., CHANG T.S., PFLUGFELDER S.C.: «Conjunctival intraepithelial neoplasia. A possible marker for human immunodeficiency virus infection?» *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (3): 257-61.
11. RABKIN C.S.: «Association of non-acquired immunodeficiency syndrome-defining cancers with human immunodeficiency virus infection» *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 1998 (23): 23-25.
12. DEVRON H. CHAR: «Squamous cell carcinoma» in *Tumors of the eye and ocular adnexa* ed. American Cancer Society, 2001.
13. MUCCIOLI C., BELFORT R. JR, BURNIER M., RAO N.: «Squamous cell carcinoma of the conjunctiva in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome» *Am. J. Ophthalm.* 1996 Jan; 121 (1): 94-6.
14. Ateenyi-Agaba C.: «Conjunctival squamous-cell carcinoma associated with HIV infection in Kampala, Uganda» *Lancet* 1995; 345: 695-6.
15. NEWTON R., FERLAY J., REEVES G., BERAL V., PARKIN D.M.: «Incidence of squamous cell carcinoma of the eye increases with increasing levels of ambient solar ultraviolet radiation» *Lancet* 1996; 347: 1450-51.
16. Newton R.: «AIDS and the eyes» *Lancet* 1996; 348: 968.

17. WADDELL K.M. et al: «Carcinoma of the conjunctiva and HIV infection in Uganda and Malawi» Br. J. Ophthalmol 1996 Jun.; 80(6): 503-8.
18. MANUEL DIAZ LLOPIS: «SIDA en oftalmología: introducción» in SIDA en Oftalmología LXXII. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 1996; p. 181.
19. MACAREZ R., BOSSIS S., ROBINET A., et al: «Conjunctival epithelial neoplasias in organ transplant patients receiving cyclosporine therapy» Cornea 1999; 18: 495-7.
20. TUNC M., CHAR D. H., CRAWFORD B., MILLER T.: «Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases» BR. J. Ophthalmol 1999; 83: 98-103.
21. TABIN G. et al: «Late recurrences and the necessity for long term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia» Ophthalmology 1997; 104(3): 485-492.
22. FRUCHT-PERY J, ROZENMAN Y.: «Mitomycin C. therapy for corneal intraepithelial neoplasia» Am. J. Ophthalmol. 1994; 117: 164-168.
23. HAAS K., BEN-DOR D., LEVARTOVSKY S.: «Treatment of conjunctival corneal intraepithelial neoplasia with mitomycin C.» Arch. Ophthalmol. 1999; 117(4): 544-5.
24. FRUCHT-PERY J., ROZENMAN Y.: «Treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topic drops of mitomycin C» Cornea 2000 Jan.; 19(1): 1-6.
25. KEMP E.G., HAMETT A.N., CHATTERJEE S.: «Preoperative topical and intraoperative local mitomycin C adjuvant therapy in the management of ocular surface neoplasias» Br. J. Ophthalmol. 2002 Jan; 86(1): 31-4.
26. GROSSNIKLAUS H.E., AABERG T.M. SR. «Mitomycin C treatment of conjunctival intraepithelial» Am. J. Ophthalmol. 1997 Sep.; 124(3):381-3.
27. YEATTS R.P., ENGELBRECHT N.E., CUNY C.D., FORD J.G., WALTER K.A.: «5-Fluorouracil for treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea» Ophthalmology 2000 Dec.; 107(12): 2190-5.
28. YAMAMOTO N., OHMURA T., SUZUKI H., SHIRASAWA H.: «Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C» Ophthalmology 2002 Feb.; 109 (2): 249-52.
29. VANN R.R., KARP C.L.: «Perilesional and topical interferon alpha-2b for conjunctival and cornea neoplasia» Ophthalmology 1999 Jan.; 106(1): 917.
30. VANN R.R., KARP C.L.: «Treatment of conjunctival and cornea intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b» Ophthalmology 2001 Jun.; 108(6): 1093-8.
31. SCHECHTER B.A., SCHRIER A., NAGLER R.S., SMITH E.F., VELASQUEZ G.E.: «Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with interferon alpha-2b» Cornea 2002 Jan.; 21 (1): 6-11.
32. AOKI S., KUBO E., NAKAMURA S., TSUZUKI A., TSUZUKI S., TAKAHASHI Y.: «Possible prognostic markers in conjunctival dysplasia and squamous cell carcinoma» Jpn J. Ophthalmol. 1998 Jul-Aug; 42(4): 256-61.