

CAPÍTULO 26

Patologia Ocular

Alexandre Nakao Odashiro MD, PhD

Patologista, CISSS des Laurentides, Hospital Saint-Jérôme

Telefone: 1 (450) 432-2777

Patrícia Rusa Pereira MD, PhD

Residente (3 ano) de Anatomia Patológica, Universidade Laval

Telefone: 1 (418) 656-5245

Miguel N. Burnier Jr. MD, MSc, PhD, FRCSC

Diretor de Treinamento e Desenvolvimento, Instituto de Pesquisa – Centro de Saúde da Universidade McGill (McGill University Health Center - MUHC), Cadeira Thomas Hecht em Oftalmologia (1995-2012) – MUHC, Professor de Oftalmologia, Patologia, Oncologia, Medicina e Cirurgia – MUHC, Diretor, Laboratório de Patologia Ocular – MUHC, Diretor, Programa Melanoma – MUHC, Presidente da Associação Pan-Americana de Oftalmologia, Editor-Chefe, Emérito, Jornal Canadense de Oftalmologia

Universidade McGill, Montréal

Telefone: 1 (514) 934-1934

A patologia ocular é ampla e compreende vários compartimentos anatômicos e tecidos. As principais patologias que afetam o sistema serão apresentadas a seguir.

26.1 Pálpebra

26.1.1 Calázio

Calázio é a lesão inflamatória mais comum da pálpebra, responsável por 13,4% de todas as lesões benignas da pálpebra. Localiza-se na pálpebra superior ou inferior e se caracteriza por um processo inflamatório localizado na pálpebra derivado da obstrução dos ductos que drenam as glândulas sebáceas da pálpebra, que podem se romper e liberar material que presumivelmente incita a reação. Secreções, infecções ou neoplasias podem levar à obstrução do ducto. A maioria dos casos de calázio está relacionado a condições inflamatórias como dermatite seborreica, acne rosácea, blefarite crônica ou conjuntivite viral. Quando ocorrem no mesmo local e são refratárias a tratamento ou atípicas na aparência devem alertar o oftalmologista para a possibilidade de uma condição complicadora como uma neoplasia, principalmente em idosos. O carcinoma sebáceo é classicamente a neoplasia que imita a apresentação clínica de um calázio inflamatório. Clinicamente se apresentam como um nódulo ou inchaço geralmente indolor. A condição pode ser unilateral ou bilateral, isolada ou múltipla.

Os tratamento inicialmente é conservador, eventualmente necessitando de intervenção cirúrgica. O exame histopatológico, nessa eventualidade, mostra um infiltrado inflamatório granulomatoso composto de leucócitos polimorfonucleares, linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células epitelióides e, muitas vezes, células gigantes multinucleadas com lipogranuloma (Figura 26.1). Embora essa aparência microscópica possa se assemelhar à de outros processos granulomatosos, como sarcoidose, tuberculose ou infecções por fungos, a presença de lipogranuloma associada a localização juntamente com a história e exame clínico fecham o diagnóstico de calázio, e geralmente não são necessárias colorações especiais para a procura micro-organismos.

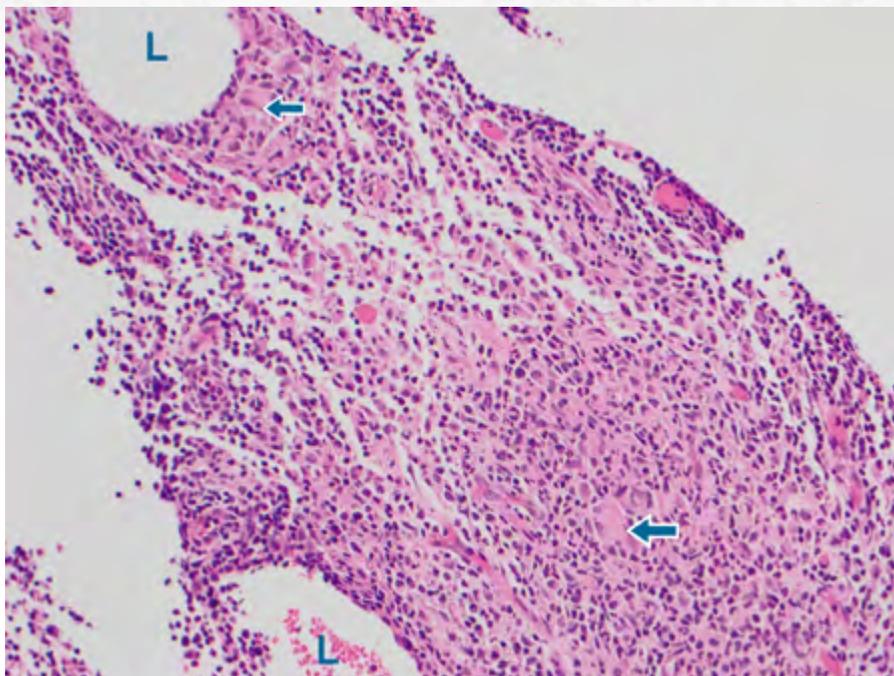


Figura 26.1

26.1.2 Carcinoma Basocelular (CBC)

O CBC é o tumor maligno mais comum das pálpebras e representa mais de 90% de todos os tumores malignos dessa região. A radiação ultravioleta corrente da exposição ao sol é o principal fator causal do CBC. Imunossupressão também é considerado um fator de risco. Ocorre principalmente na pálpebra inferior seguida do canto medial.

26.1.3 Carcinoma Sebáceo (CSeb)

O **CSeb** é um tumor incomum, representa apenas 0,2-0,7% de todos os tumores palpebrais e 5% de todas os tumores malignos palpebrais. Ocorre de novo ou associado à Síndrome de Muir-Torre e as pálpebras são o local mais afetado. A neoplasia surge de glândulas sebáceas, como as glândulas meibomianas no tarso, as glândulas de Zeis dos cílios, a carúncula e a pele da sobrancelha.

É mais frequente no sexo feminino, entre os 57 e 72 anos e ocorre com maior frequência na pálpebra superior, provavelmente devido à presença de um número maior de glândulas meibomianas. Em aproximadamente 10% dos casos é multicêntrico. É conhecido como um “grande mímico”, pois clinicamente pode simular uma doença inflamatória (calázio, blefarite, blefaroconjuntivite) ou outros tumores (CBC, CEC) (Figuras 26.2 a 4).



Figura 26.2



Figura 26.3

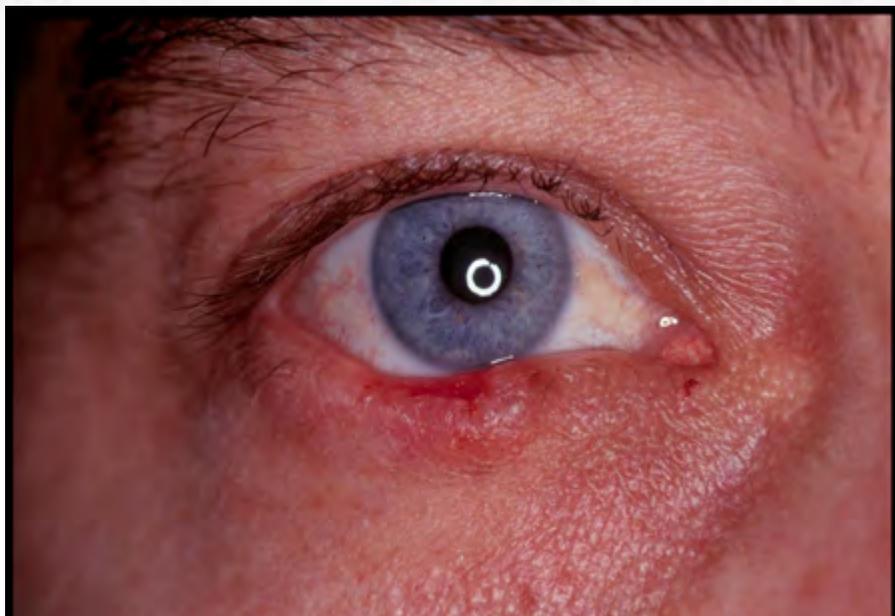


Figura 26.4

Quando associado a síndrome de Muir-Torre, associa-se a outros tumores de glândula sebácea, queratoacantomas ou neoplasias viscerais primárias, mais comumente adenocarcinoma do cólon (47%) e neoplasias geniturinárias (21%). É de transmissão autossômica e dominante e acomete mais frequente os homens (2:1). Está associada a mutação nos genes de reparo do DNA presentes nos cromossomos 2p e 3p.

O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica com margens amplas, após um mapeamento com múltiplas biópsias para identificação da lesão de padrão pagetóide.

Quando há invasão orbital ou lesões difusas e volumosas em ambas as pálpebras, é indicada exenteração (Figura 26.5). A radiação está indicada somente quando a cirurgia não pode ser realizada.

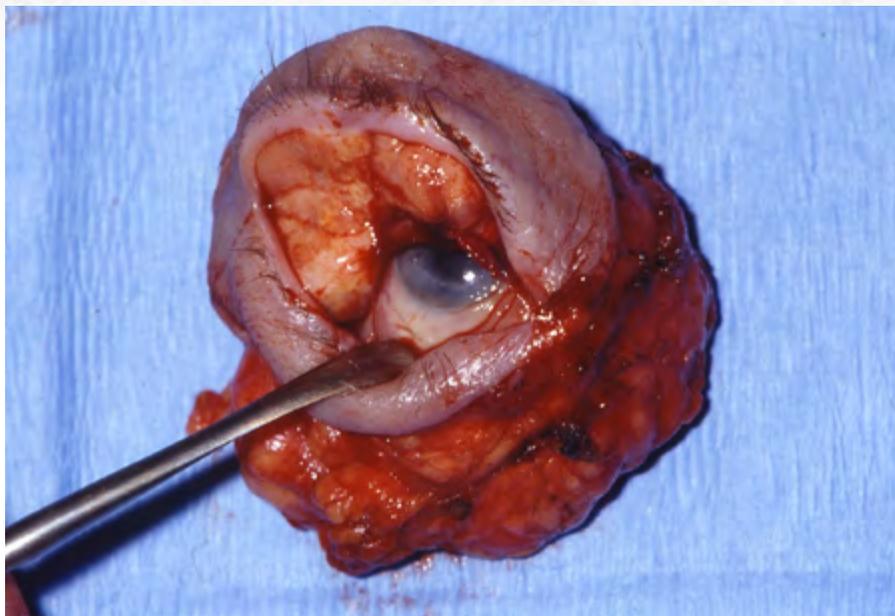


Figura 26.5

Quando o diagnóstico é precoce e a cirurgia é realizada em estágios iniciais, o prognóstico do CSeb é bom. As recidivas ocorrem em um terço dos casos e tem potencial metastático, principalmente para linfonodos regionais.

Existem vários padrões morfológicos do CSeb (Figuras 26.6 e 7). A maior parte dos casos se apresenta em ninhos distintos de células neoplásicas (variante lobular), ou grupos grandes com eventual necrose central (comedocarcinoma). Um padrão papilar pode também estar presente e ser proeminente, e combinações de qualquer um desses subtipos morfológicos podem ocorrer (padrão misto).

O uso da imuno-histoquímica auxilia o diagnóstico e a adipofilina, um anticorpo monoclonal contra uma proteína na superfície de gotículas lipídicas intracelulares, é muito útil na identificação de lesões sebáceas (Figura 26.8) sendo 92% dos CSeb positivos para esse marcador.

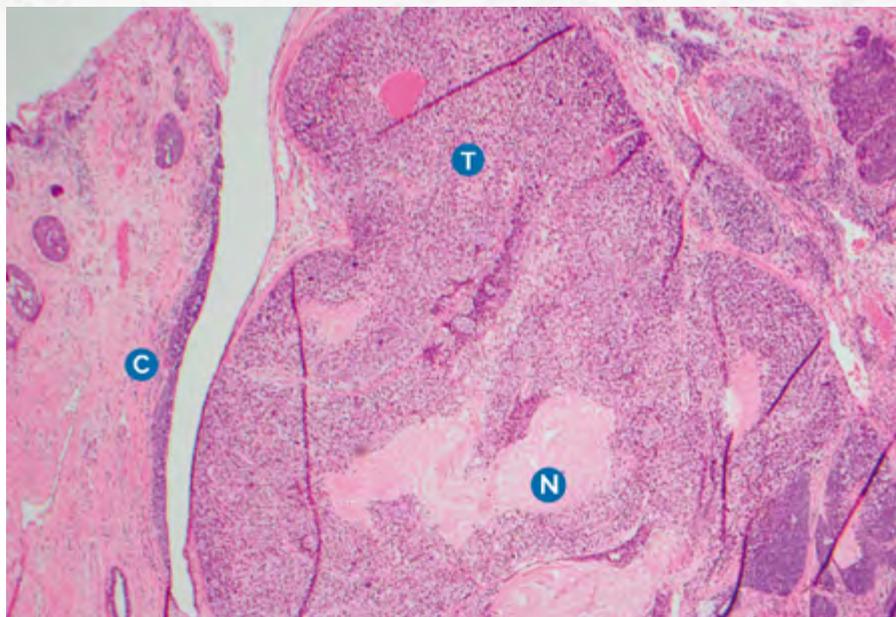


Figura 26.6

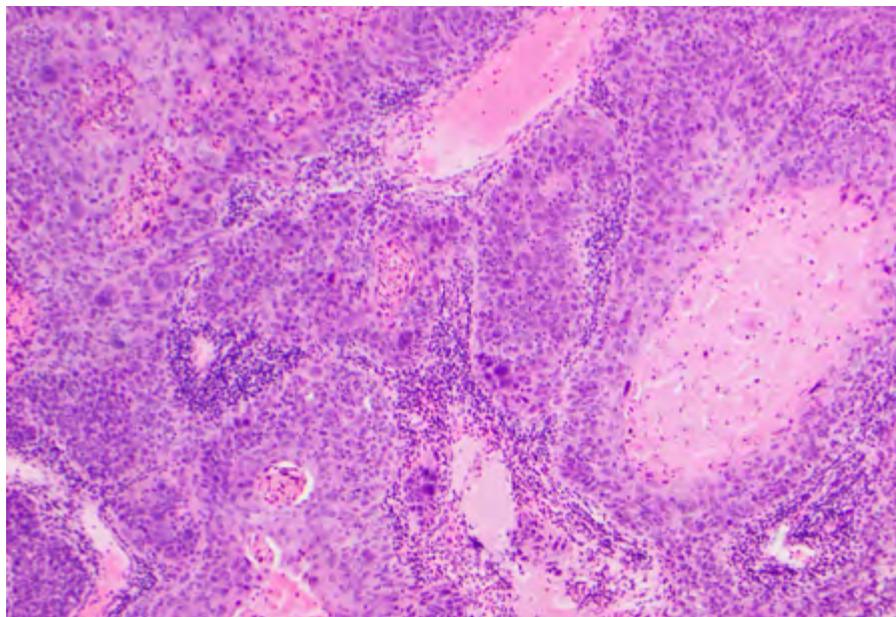


Figura 26.7

26.2 Conjuntiva

26.2.1 Pterígio

Pterígio ou pinguécula (quando não há comprometimento da córnea), pode ser causado por exposição prolongada à luz solar ou ao vento. Inflamação, e exposição ao pó. Sua incidência é variável de acordo com a região com uma prevalência geral de 12%, sendo frequente na China (53%) e raro na Arábia Saudita (0,07%). Se caracteriza por um crescimento elevado, em forma de cunha, da conjuntiva com ou sem extensão à córnea.

Acomete os indivíduos de meia idade ou idosos, afeta ambos os lados da córnea, mais comumente do lado nasal. Ele geralmente causa irritação, vermelhidão

Um exame com lâmpada de fenda é geralmente adequado para o diagnóstico. No entanto, em alguns casos, a lesão deve ser excisada e examinada histopatologicamente para se fazer o diagnóstico com precisão e diferenciar de outras patologias com aspecto clínico semelhante.

A proteção dos olhos com óculos de sol, o uso de chapéu e lubrificação são a melhor maneira de reduzir os sintomas. Colírios vasoconstritores e colírios ou pomadas lubrificantes podem aliviar os sintomas. Porém, em alguns casos, o tratamento medicamentoso não é suficiente ou eficaz, e a remoção cirúrgica se faz necessária. Apesar de ser considerada uma lesão benigna eventualmente ocorre recidiva ou a ocorrência de neoplasia intra-epitelial conjuntival.

Microscopicamente é constituído por um tecido fibrovascular, colágeno, estruturas fibrilares basofílicas e vasos sanguíneos, associado a infiltrado inflamatório agudo ou crônico. O epitélio é o mesmo da conjuntiva normal, composto de 2-5 camadas de células cuboidais sem atipias, com células calciformes. Podemos observar metaplasia escamosa com perda de células calciformes, assim como acantose ou atrofia do epitélio.

26.2.2 Neoplasia Intra-epitelial Conjuntival (NIC)

Neoplasia intra-epitelial conjuntival, displasia conjuntival ou neoplasia escamosa da superfície ocular, é uma lesão pré-maligna, precursora do Carcinoma epidermóide ou carcinoma de células escamosas. Os fatores de risco incluem exposição à luz ultravioleta, infecção por papilomavírus humano (HPV), imunossupressão (HIV / AIDS), tabagismo, exposição a produtos petrolíferos e predisposição genética como o xeroderma pigmentoso. O HPV 6 e 8 estão associados a proliferações escamosas benignas e o 16 e 18 são mais frequentemente encontrados em lesões malignas e pré-malignas.

A incidência varia de acordo com o país, de 0,1 casos por 100.000 por ano na África a 1,9 casos por 100.000 na Austrália. É a terceira lesão conjuntival mais comum em adultos (após pterígio e nevo).

Na alta latitude norte afeta principalmente homens idosos, perto do equador homens e mulheres são igualmente afetados em uma idade mais jovem. Acontece mais precocemente e é mais agressivo em pacientes com xeroderma pigmentoso e HIV.

Em geral localiza-se na conjuntiva exposta ao sol, na área do limbo, onde residem as células totipotentes mais ativas, como uma lesão gelatinosa esbranquiçada, plana, elevada ou em placa.

A tomografia de coerência óptica (OCT) tem sido empregada como uma modalidade de diagnóstico in vivo na detecção de NIC. Existem características distintas do NIC, como hiper-refletividade, epitélio espessado e transição abrupta do tecido normal para o anormal observado na OCT de alta resolução que o diferencia de outras lesões conjuntivais, como o pterígio.

O tratamento com interferon- α 2b (IFN α 2b), mitomicina C tópica (MMC) e o 5- fluorouracil (5-FU) têm boa eficácia, podem ser injetados sub-conjuntivamente ou usado topicamente como um colírio.

As lesões de NIC e carcinoma de células escamosas envolvendo o limbo devem ser excisadas com pelo menos uma margem conjuntival não envolvida de 3-4 mm. Uma margem conjuntival grande é importante, pois o tecido aparentemente não envolvido clinicamente ainda pode conter células displásicas. A crioterapia tem-se mostrado eficaz, ampliando efetivamente as margens cirúrgicas. Margens positivas ou se houver alguma preocupação com doença residual, a quimioterapia tópica pode ser usada após a excisão.

A taxa de recorrência de NIC após excisão cirúrgica pode ocorrer em mais da metade dos casos e vários anos após a cirurgia.

Microscopicamente o epitélio escamoso é espessado com perda da maturação e desorganização celular. As células têm núcleo grande, alta relação núcleo-citoplasma, membrana nuclear irregular, cromatina mal distribuída e nucléolo evidente (Figuras 26.9 e 10). Começa nas camadas basais e se estende em direção à superfície, acometendo o 1/3 basal, 2/3 basais, ou mais que 2/3 do epitélio, o que leva a classificação de NIC em grau I, II ou III, sendo que o carcinoma in situ envolve o epitélio inteiro.

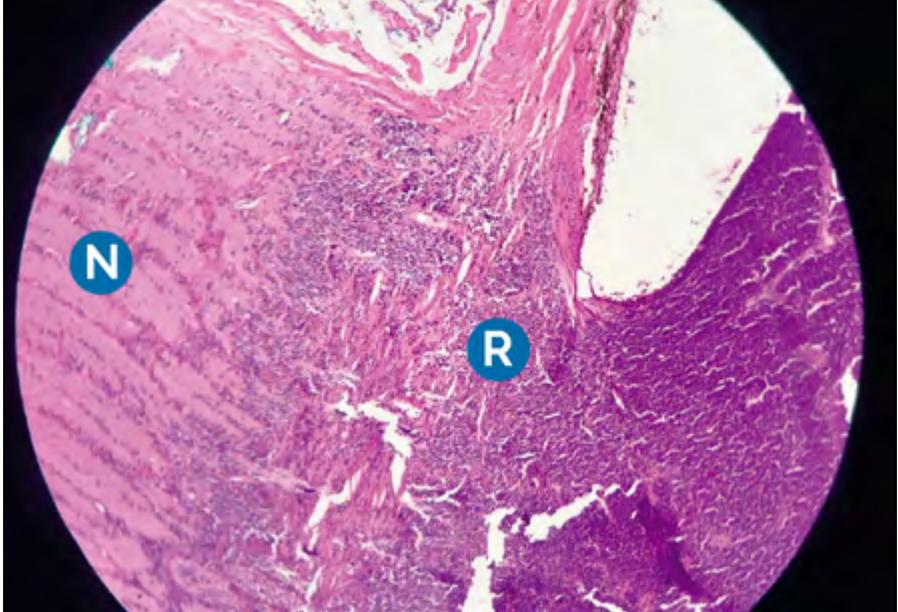


Figura 26.9

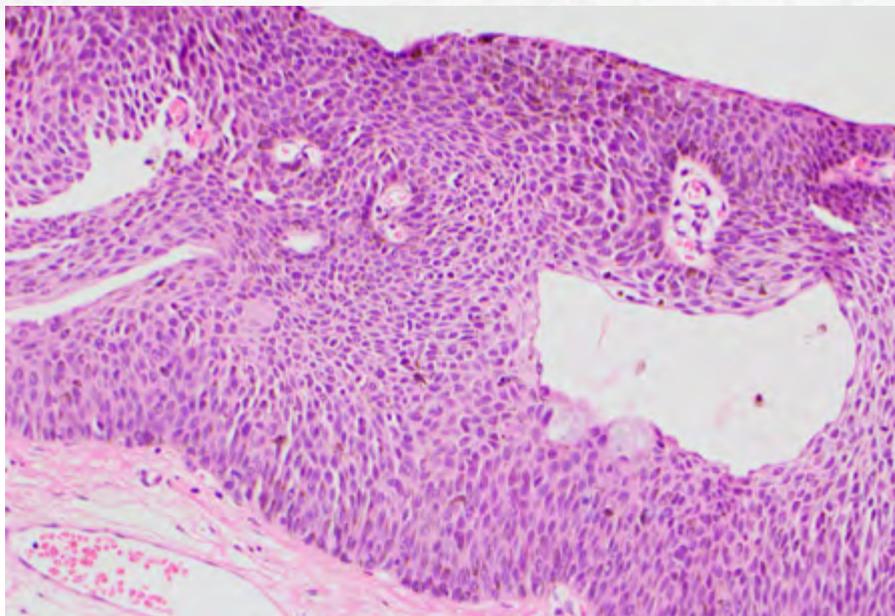


Figura 26.10

26.2.3 Carcinoma de células escamosas ou Carcinoma epidermóide (CEC)

O CEC é a neoplasia maligna mais comum da conjuntiva, com uma incidência anual de 1-2,8 por 100.000. Acomete principalmente populações caucasianas, velhos sendo os fatores de risco os mesmos do NIC, além de radiação, tabagismo, HPV, arsênico e exposição a hidrocarbonetos policíclicos. Pacientes com HIV / AIDS pode iniciar-se em idade mais jovem e apresentar um curso mais agressivo.

É em geral assintomático inicialmente, mas seu crescimento ocasiona vermelhidão, dor, coceira, queimação, lacrimejamento, sensibilidade à luz, visão dupla ou reduzida.

O diagnóstico geralmente é feito por biópsia e por Tomografia Computadorizada (no caso de CEC invasivo, para se avaliar a extensão do tumor).

O tratamento recomendado depende do tamanho e extensão do câncer. Em geral, o tratamento do CEC conjuntival é por excisão cirúrgica seguida de crioterapia. O CEC conjuntival pode recorrer em até 40% dos casos em período de 8 a 22 meses. Tratamento com irradiação, mitomicina C tópica e remoção do conteúdo da órbita ou exanteração são outros métodos de tratamento (Figuras 26.11 e 12). A biópsia do linfonodo sentinela também pode ser apropriada dependendo do estágio da doença. A radiação pode ser considerada como terapia adjuvante em certos casos que foram resistentes para outras modalidades de tratamento.

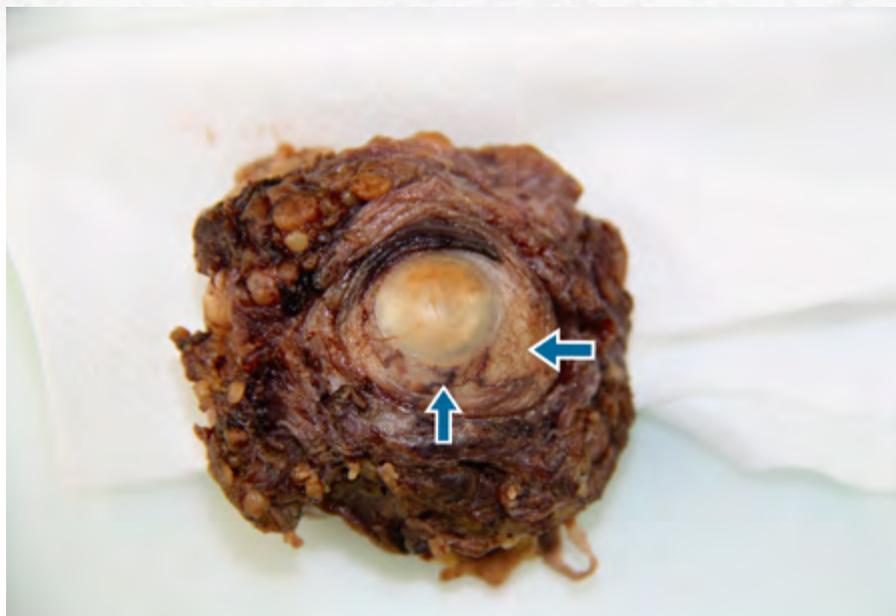


Figura 26.11



Figura 26.12

O CEC tem agressividade local, mas raramente metastatiza.

Macroscopicamente se caracteriza por um crescimento de aspecto gelatinoso, translúcido ou granuloso na conjuntiva, ou como projeção papilar ou exóftica. Ocasionalmente, pode ter uma coloração enegrecida como o melanoma (em indivíduos fortemente pigmentados) (Figura 26.13).

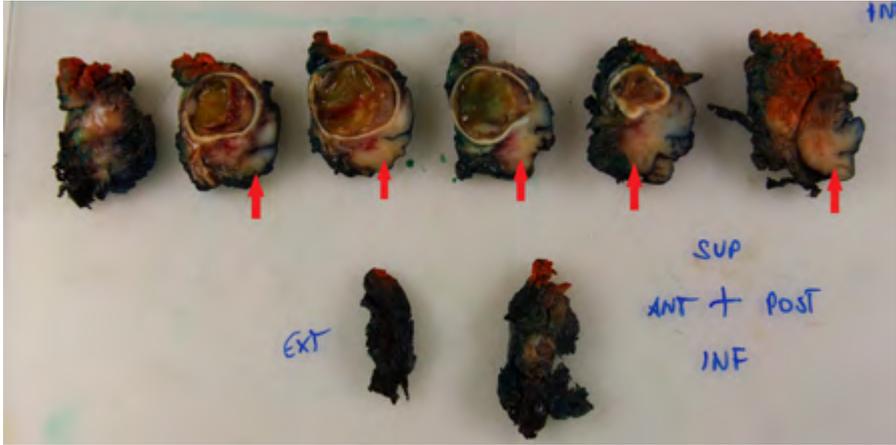


Figura 26.13

Microscopicamente o epitélio escamoso é espesso com perda de maturação e desorganização celular, eventualmente queratinizado. As células têm núcleos grandes, alta relação núcleo-citoplasma, membrana nuclear irregular, cromatina mal distribuída, e nucléolo proeminente. Há a presença de atipias em toda a espessura do epitélio com células tumorais ou ninhos individuais que invadem e se estendem até o estroma subjacente (Figura 26.14). A presença de pigmento dentro de células benignas e malignas pode simular uma lesão de origem melanocítica.

26.2.4 Lesão melanocítica

26.2.4.1 Nevos

O nevo representa mais de 30% das lesões conjuntivais, comum em jovens, com uma média idade de apresentação de cerca de 32 anos. Geralmente aparecem na infância e se assemelham aos da pele. São classificados como juncionais, compostos ou sub-epiteliais. Os juncionais são mais comuns na infância, os compostos na adolescência e adultos jovens, e os sub-epiteliais em pacientes mais velhos.

Comprometem a conjuntiva interpalpebral, perto do limbo, e permanecem relativamente estacionários ao longo da vida. Podem aparecer primeiro como uma massa séssil não pigmentada que se torna progressivamente mais escura.

Não necessitam tratamento se clinicamente estáveis. Recomenda-se excisão ou re-biopsia nas alterações de tamanho ou cor, recorrência ou em outras condições clínicas que sugiram malignidade.

O nevo é uma lesão benigna, podendo recorrer em alguns casos de incisão incompleta.

Microscopicamente algumas características diferem dos nevos na pele. Nevos compostos e sub-epiteliais são frequentemente associados a um infiltrado inflamatório mononuclear substancial no estroma conjuntival, e em muitos casos observamos a presença de cistos de inclusão epitelial (Figura 26.15 e 16). Ocasionalmente, o aumento desses cistos epiteliais pode levar à suspeita clínica de malignidade conjuntival. Em alguns casos, podemos observar hiperplasia epitelial associada, o que não deve ser confundida com carcinoma espinocelular invasivo.

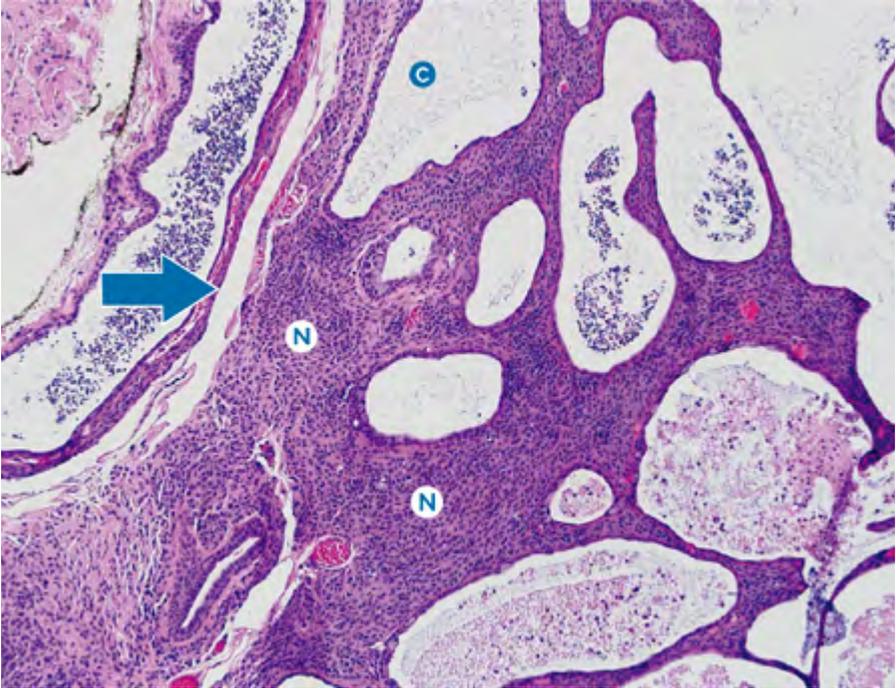


Figura 26.15

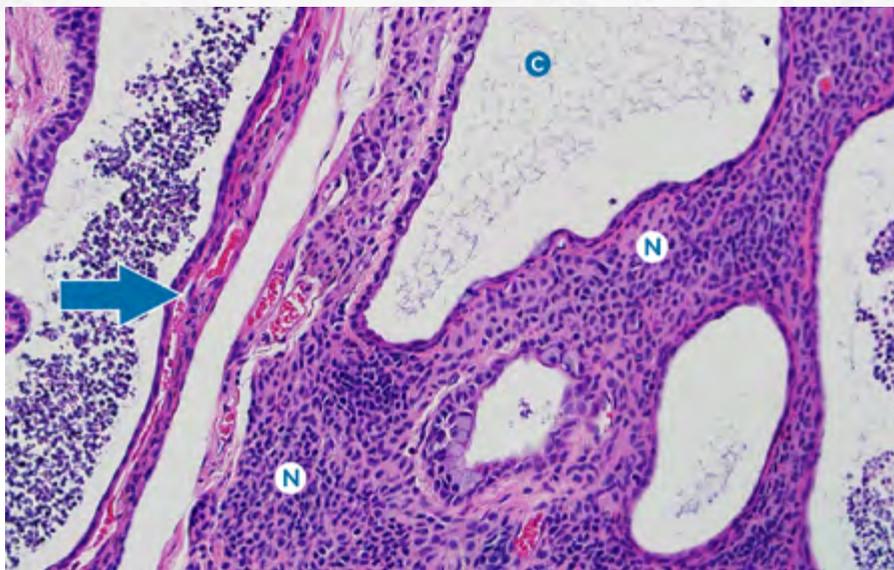


Figura 26.16

26.3 Trato Uveal

26.3.1 Melanoma Uveal

O melanoma uveal é classificado em melanoma da coróide (o mais comum), melanoma da íris (melhor prognóstico) e melanoma do corpo ciliar (pior prognóstico). Fatores de risco são pacientes de olhos claros e pele clara. Pessoas com a chamada síndrome do nevo displásico correm maior risco de desenvolver melanoma

O melanoma uveal é raro, com uma incidência que varia de 5-8 casos por milhão e embora raro, é o câncer primário do olho mais comum em adultos.

Pode ser assintomático ou a depender da localização e tamanho causar efeitos secundários à retina, como visão turva, visão dupla (diplopia), irritação, dor, percepção de flashes de luz nos olhos (fotopsia), redução no campo total da visão e perda da visão.

No exame de fundo de olho, o melanoma coroidal tem forma de cúpula ou cogumelo, mas também pode ocorrer em forma difusa, com coloração cinza a marrom esverdeada. O ultrassom é útil pois, pode determinar o tamanho, localização, tamanho e grau de extensão extraocular, o que é necessário para o estadiamento e a escolha do tratamento.

O tratamento depende do estágio da doença (Figura 26.23), tamanho do tumor, localização específica dentro do olho, a presença ou ausência de sintomas, idade e saúde geral do indivíduo, sendo as principais opções a radioterapia ou cirurgia.

Espessura (mm)						
>15					4	4
12.1-15.0			3	3		4
9.1-12.0		3	3	3	3	4
6.1-9.0	2	2	2	2	3	4
3.1-6.0	1	1	1	2	2	3
≤3.0	1	1	1	1	2	2
	≤3.0	3.1-6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15.0	15.1-18.0
	Maior diâmetro basal (mm)					

Figura 26.23

De 30-50% dos pacientes com melanoma uveal irão desenvolver metástase em até 10 anos do diagnóstico, independentemente do tipo de tratamento aplicado sendo a sobrevida média após a metástase de 6 a 12 meses.

As características citogenéticas do tumor são importantes para definição do prognóstico. A perda do cromossomo 3 e o ganho de 8q estão associados a mau prognóstico e desenvolvimento de metástases.

No laboratório, é recomendado fazer a transiluminação (em um local escuro) com uma fonte de luz focal para se identificar a localização do tumor intraocular (Figuras 26.17 e 18). Além disso, o tecido adjacente e o tecido conjuntivo devem ser cuidadosamente examinados quanto à evidência de extensão extraocular do tumor.

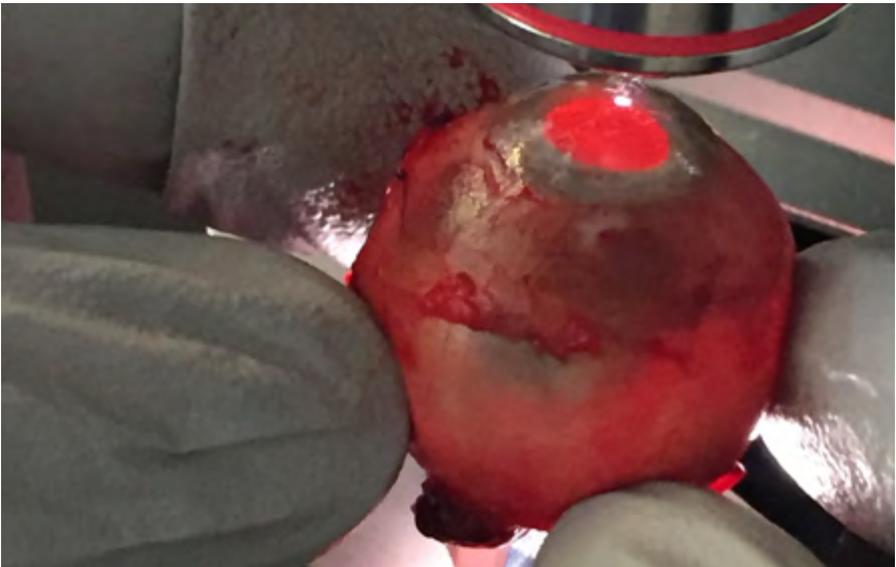


Figura 26.17



Figura 26.18

Ao contrário dos retinoblastomas, o melanoma uveal geralmente se espalha através dos canais emissários esclerais (veias vorticosas), mas raramente se estendem para o nervo óptico. São unilaterais e solitários, com quantidade variável de pigmentação marrom-escura a preta e alguns são amelanóticos (Figuras 26.19 e 26.20).

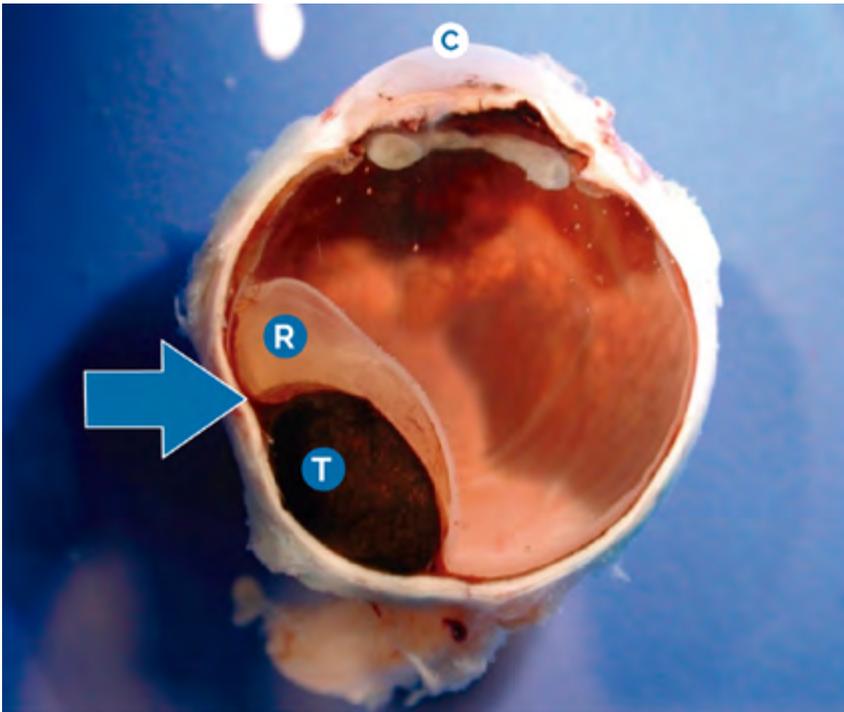


Figura 26.19



Figura 26.20

A classificação principal de melanoma uveal (*Revised Callender Classification*) reconhece três tipos de células, células fusocelulares do tipo A, consideradas benignas, células fusiformes tipo B, que são células malignas e o terceiro tipo de célula, epitelióide, poligonais (Figuras 26.21 e 26.22). As células fusocelulares de tipo A (células névicas) e B crescem de maneira coesa. A maioria dos melanomas uveais contém número variável de células fusiformes A e B e células epitelióides. Necrose pode ser identificada em alguns casos.

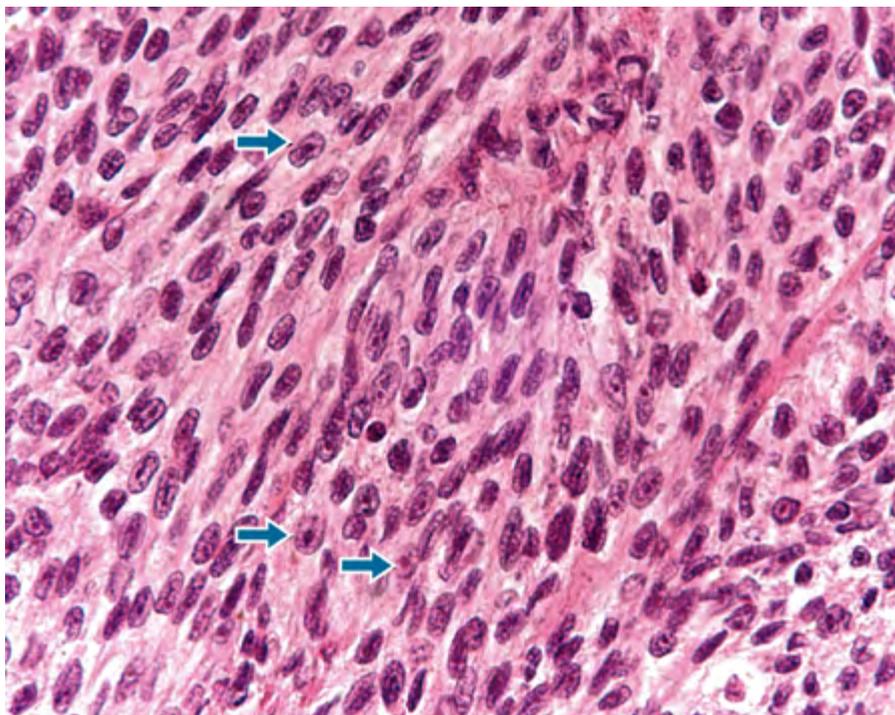


Figura 26.21

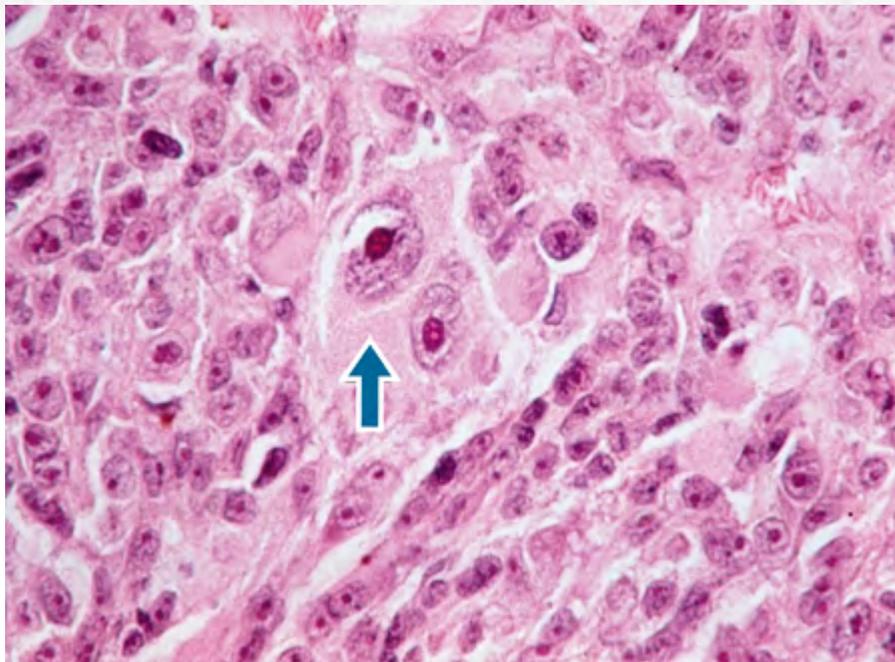


Figura 26.22

O prognóstico do melanoma uveal está relacionado a fatores genéticos e histopatológicos que incluem tamanho do tumor, extensão extra-escleral, tipo de célula, atividade mitótica, infiltração linfocitária e arcos fibrovasculares.

A taxa de mortalidade em 10 anos dos tumores intraoculares pequenos (< 11 mm) é de 19% e naqueles maiores (> 15 mm) é de 65%. Em relação ao tipo celular a taxa de mortalidade em 15 anos dos melanomas compostos por células fusocelulares B é de 20%, melanomas de células mistas (combinação de células fusiformes e epitelióides), 60% e os melanomas epitelióides puros de 75%.

26.3.2 Metástases para o trato Uveal

Metástases no trato uveal são os tumores malignos intraoculares mais comuns. Sendo altamente vascularizado é um sítio frequente de metástases sendo os mais frequentes os tumores primários da mama, pulmão, rim, trato gastrointestinal e melanoma de pele. Acometem a coróide (90%), íris (8%) e o corpo ciliar (2%). Em geral, o câncer primário foi detectado antes (67%) ou depois (18%) do tumor uveal.

Apesar do excelente controle local das metástases uveais com métodos de teleterapia, braquiterapia, quimioterapia, entre outros, com resultados visuais geralmente favoráveis, o prognóstico é bastante reservado sendo a sobrevivência em 1 ano de 57%.

O aspecto microscópico depende do tumor primário. O estudo imuno-histoquímico

pode ajudar a identificar ou confirmar o sítio primário do tumor. Em relação ao melanoma, pode-se diferenciar o tumor metastático de lesão primária através da mutação do gene BRAF, muito frequente no melanoma cutâneo e ausente no melanoma uveal.

26.4 Retina

26.4.1 Retinoblastoma

Em 1971, Knudson descreveu o mecanismo de “double hit” para a gênese do tumor em pacientes com retinoblastoma. Isto é, para o desenvolvimento da neoplasia é necessária a perda de função de ambas as cópias do gene responsável pelo desenvolvimento normal da retina. O gene do retinoblastoma é chamado gene Rb, localizado no cromossomo 13q14.2. A mutação inicial inativa uma cópia do gene. Essa mutação pode ocorrer em células somáticas ou germinativas. A segunda mutação ocorre em células somáticas na retina em desenvolvimento.

Se a primeira mutação ocorre nas células da linha germinativa, isto é, onde todas as células do corpo carregam uma cópia mutada do gene do retinoblastoma, o paciente apresenta a forma hereditária de retinoblastoma. Estes pacientes representam aproximadamente 40% de todos os casos de retinoblastoma. Em 90% dos casos, isso representa uma nova mutação sem histórico familiar de retinoblastoma. Essas crianças apresentam retinoblastoma em idade mais jovem, o que é explicado pelo fato de todas as células já terem o “primeiro hit” ou a primeira alteração. A herança germinativa (retinoblastoma hereditário) predispõe a tumores bilaterais e multifocais. Estes pacientes também têm um risco significativamente maior de outros tumores secundários, incluindo tumores neuroectodérmicos primitivos no cérebro (os chamados “retinoblastoma trilateral”). Finalmente, há uma chance de 45% de que seus filhos desenvolvam retinoblastoma, porque essa característica é herdada de maneira autossômica dominante, com 90% de penetração. Por isso a determinação do tipo de mutação, germinativa ou somática é importante para a condução desses pacientes.

O retinoblastoma é a neoplasia intraocular mais comum em crianças, responsável por 6,1% de todos os cânceres em crianças com menos de 5 anos de idade e deve sempre ser considerado frente a um quadro de leucocoria (Figura 26.24), olhos vermelhos ou quadro semelhante à celulite. Se apresenta como massa nodular única ou múltipla, de coloração branca ou creme, geralmente com vasos sanguíneos intra-lesionais proeminentes.

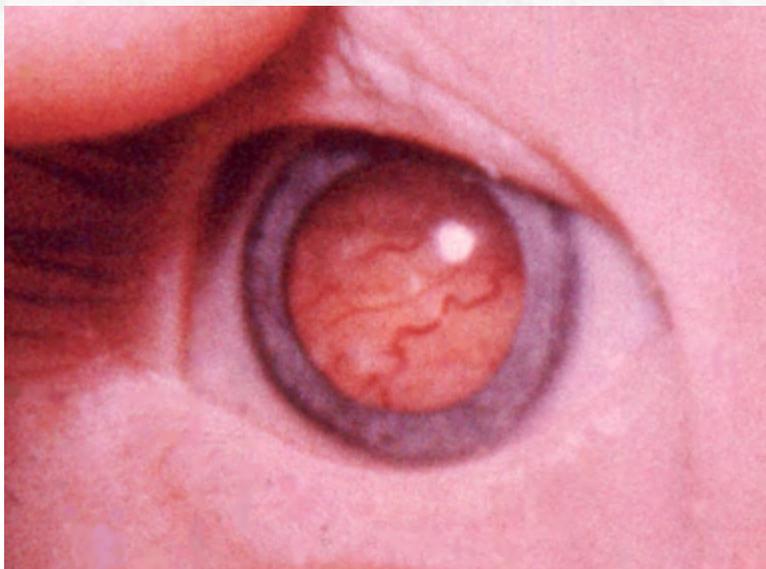


Figura 26.24

Os diagnósticos diferenciais são a catarata, doença de Coats, vasculatura fetal persistente, retinopatia da prematuridade, descolamento de retina, toxocaríase, coloboma coroidal, hemorragia vítrea, fibras do nervo retiniano mielinizado e outros tumores da retina como hamartoma astrocítico.

A ultrassonografia é usada para determinar a altura e a espessura do tumor, além de observar a extensão das calcificações intra lesionais, patognomônica do retinoblastoma.

A tomografia computadorizada não deve ser utilizada em pacientes com retinoblastoma hereditário, pois a emissão de radiação pode causar um tumor secundário nessas crianças. Porém, ela pode ajudar a demonstrar a presença ou ausência de depósitos de cálcio e a definir o tamanho do tumor. Recomenda-se ressonância magnética para estadiamento inicial, para avaliar o envolvimento do nervo óptico e a extensão extraocular do retinoblastoma, e para descartar a presença de um possível tumor neuroectodérmico primitivo cerebral concomitante.

As prioridades no tratamento do retinoblastoma são preservar a vida, preservar o globo e preservar a visão, nessa ordem. Minimizar os efeitos colaterais e as complicações do tratamento também é importante. A enucleação continua sendo o tratamento definitivo do retinoblastoma intraocular, principalmente na maioria dos pacientes que apresentam doença unilateral avançada com mau prognóstico visual. As modalidades de tratamento que podem ser bem-sucedidas incluem quimioterapia sistêmica com modalidades de consolidação focal e quimioterapia intra-arterial. Para tumores pequenos, a terapia de consolidação focal sozinha pode ser eficaz. Isso inclui crioterapia, foto coagulação a laser, hipertermia e placa de irradiação. A radioterapia por feixe externo é recomendada, mas deve ser evitada em crianças com menos de 12 meses. A quimioterapia intra-vítrea é uma nova opção de tratamento.

O prognóstico do retinoblastoma depende do estadiamento clínico (Figura 26.30).

Figura 26.30

No laboratório, assim como no exame do melanoma uveal, é recomendado fazer a transluminação (em um local escuro) com uma fonte de luz focal para se identificar a localização do tumor intraocular (Figuras 26.17 e 18).



Figura 26.17

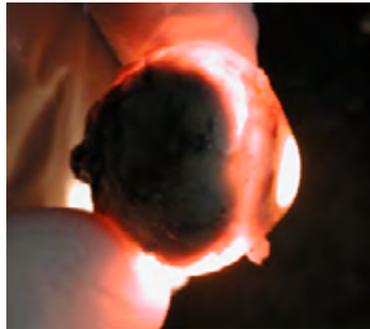


Figura 26.18

Os retinoblastomas geralmente são brancos cremosos com áreas de calcificação esbranquiçadas e regiões necróticas amareladas (Figura 26.25). Podem crescer para dentro em direção à cavidade vítrea (retinoblastoma endofítico), para fora em direção à coróide (retinoblastoma exofítico) ou em um padrão endofítico e exofítico misto. O tumor frequentemente se espalha intra-ocularmente, produzindo múltiplas “sementes” na retina e vítreo que são frequentemente aparentes no exame macroscópico.

A aparência microscópica dos retinoblastomas varia com o grau de diferenciação. Células pequenas e pouco diferenciadas, com citoplasma escasso e núcleos hiper cromáticos, constituem a maior parte de muitos retinoblastomas. As células tumorais podem apresentar rosetas com um lúmen central contendo glicosaminoglicano que é delineado por um círculo eosinofílico distinto composto por barras terminais (rosetas de Flexner-Wintersteiner). Um outro tipo de roseta encontrada mostra células dos retinoblastomas sem um lúmen bem definido (rosetas de Homer Wright). Este tipo de roseta também é encontrado em outros tipos de tumores como neuroblastomas e meduloblastomas. Algumas células tumorais bem diferenciadas exibem diferenciação de fotorreceptores em padrões remanescentes da flor de lis (fleurette) (Figuras 26.26 a 28).

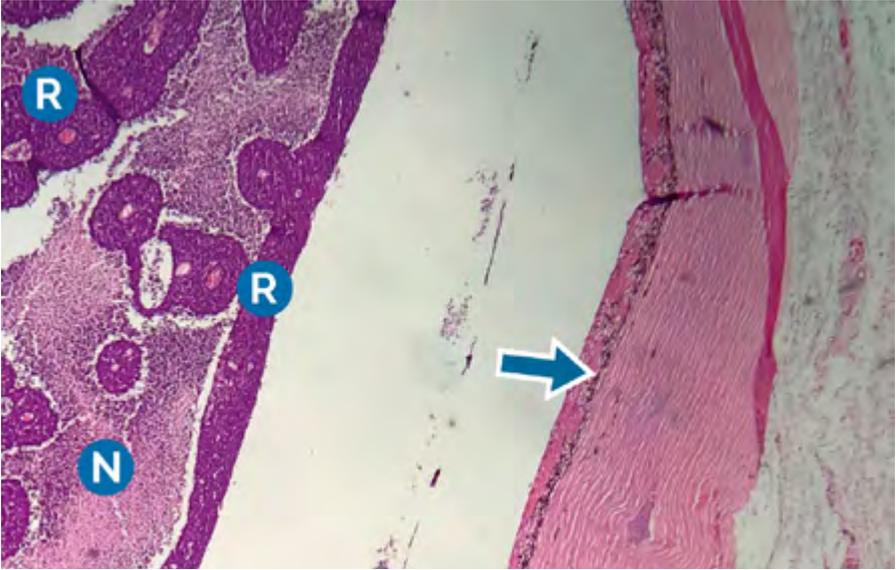


Figura 26.26

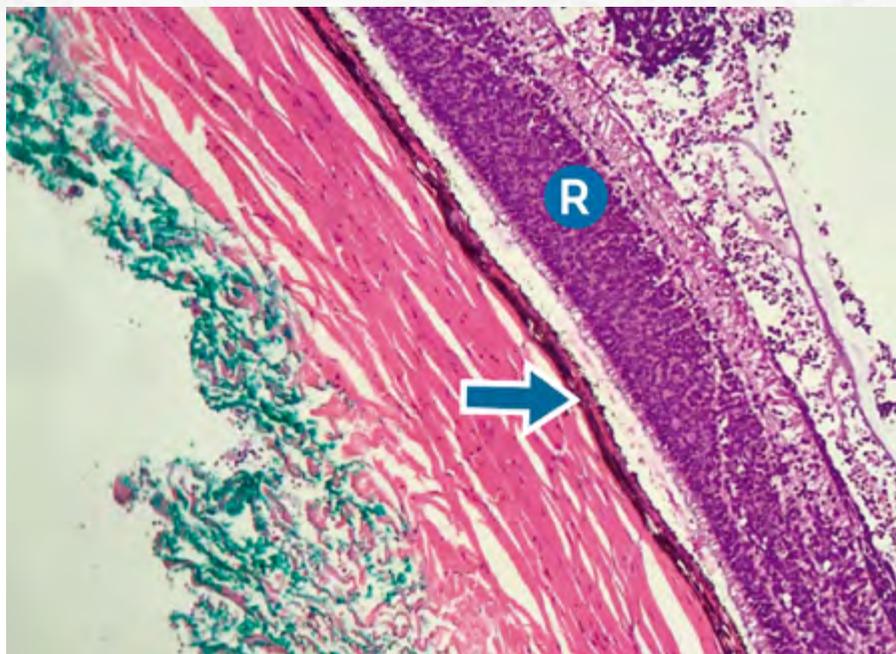


Figura 26.27

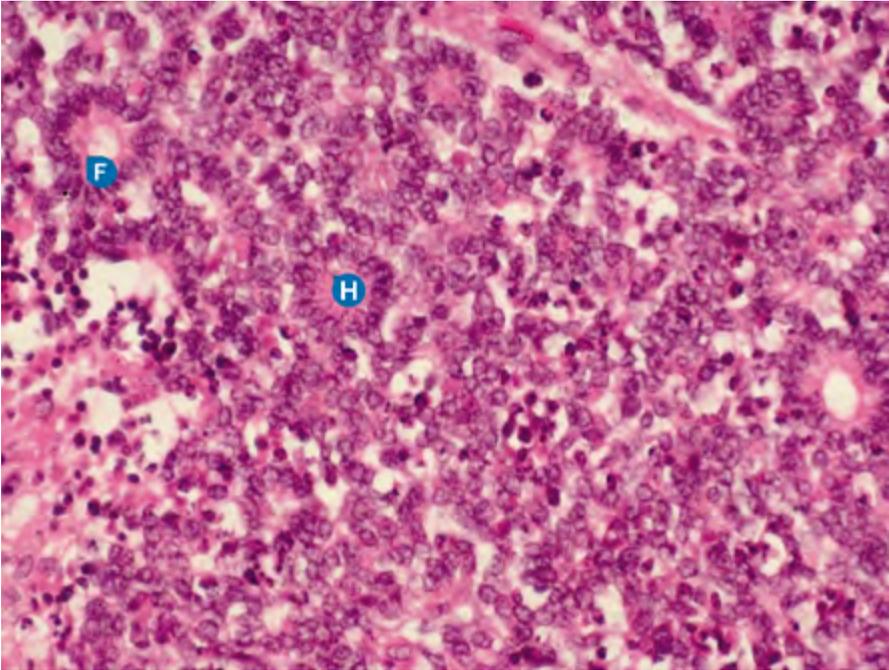


Figura 26.28

A necrose é comumente encontrada em retinoblastomas, e geralmente circunda núcleos de células tumorais viáveis perivasculares. Focos proeminentes de calcificação são comuns nessas regiões necróticas.

Os retinoblastomas podem invadir o nervo óptico e podem se estender para o cérebro, ou células neoplásicas podem atingir o líquido cefalorraquidiano ao penetrar no espaço subaracnóideo ao redor do nervo óptico (Figura 26.29). Assim, o patologista deve prestar muita atenção à margem cirúrgica de ressecção do nervo óptico nos olhos enucleados por suspeita de retinoblastomas. A extensão da invasão do nervo óptico em relação à lâmina cribrosa se correlaciona diretamente com o prognóstico. Os retinoblastomas raramente se espalham extraocularmente através dos canais esclerais que contêm vasos sanguíneos e nervos (canais emissários), mas a disseminação geralmente é vista através do nervo óptico e da coróide. Características prognósticas importantes incluem avaliação do nervo óptico, invasão da coróide e extensão extraocular. Outras características incluem tamanho do tumor, semeadura do vítreo, grau de diferenciação, envolvimento do segmento anterior e padrão de crescimento. A invasão da coróide às vezes pode ser causada artificialmente pelo deslocamento das células durante o exame macroscópico. Invasão coroidal verdadeira pode ser definida como focal (ninho sólido <3,0 mm de diâmetro máximo - largura ou espessura, não atingindo a esclera) ou invasão coroidal maciça (diâmetro do foco tumoral maior de 3 mm ou que invade a esclera).

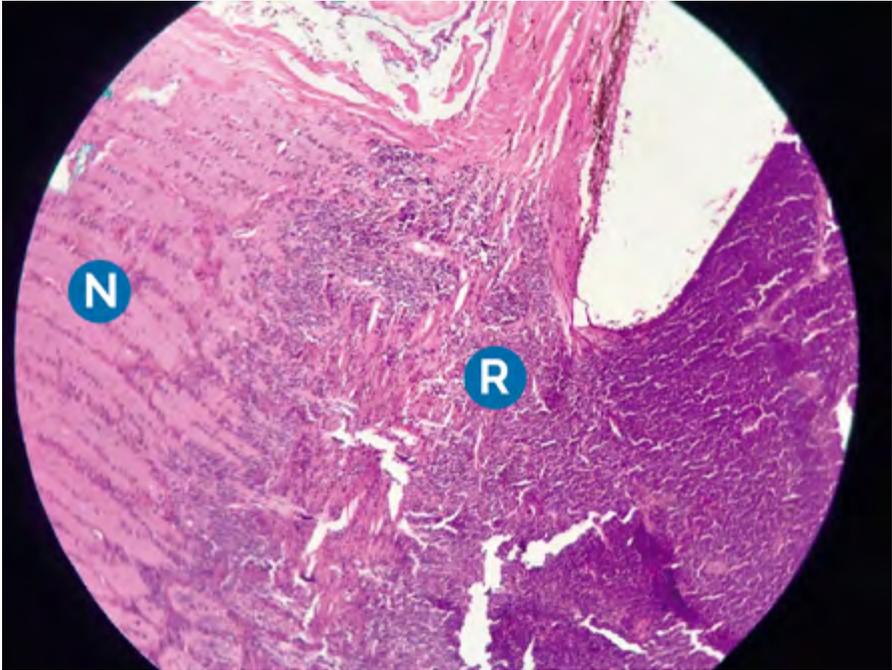


Figura 26.29

Referências Bibliográficas

1. Mills SE. Sternberg Diagnostic Surgical Pathology 6th Edition. Wolters Kluwer: 2015.
2. Pereira PR, Odashiro AN, Rodrigues-Reyes AA, Correa ZM, de Souza Filho JP, Burnier MN Jr. Histopathological review of sebaceous carcinoma of the eyelid. *J Cutan Pathol*. 2005;32:496-501.
3. Fernandes BF, Nikolitch K, Coates J, Novais G, Odashiro A, Odashiro PP, Belfort RN, Burnier MN Jr. Local chemotherapeutic agents for the treatment of ocular malignancies. *Surv Ophthalmol*. 2014;59:97-114.
4. Pe'er J. Ocular surface squamous neoplasia: evidence for topical chemotherapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;55:9-21.
5. Kao A, Afshar A, Bloomer M, Damato B. Management of Primary Acquired Melanosis, Nevus, and Conjunctival Melanoma. *Cancer Control*. 2016;23:117-25.
6. Pereira PR, Odashiro AN, Lim LA, Miyamoto C, Blanco PL, Odashiro M, Maloney S, De Souza DF, Burnier MN Jr. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1669-82.
7. Shields CL, Welch RJ, Malik K, Acaba-Berrocá LA, Selzer EB, Newman JH, Mayro EL, Constantinescu AB, Spencer MA, McGarrey MP, Knapp AN, Graf AE, Altman AJ, Considine SP, Shields JA. Uveal Metastasis: Clinical Features and Survival Outcome of 2214 Tumors in 1111 Patients Based on Primary Tumor Origin. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018;25:81-90.
8. Correa ZM, Berry JL. Review of retinoblastoma [American Academy of Ophthalmology web site]. Available at: [Link](#). Accessed October 15, 2019.

Legenda das figuras

- **Figura 26.1:** Foto histopatológica de um calázio. O calázio é composto por diversas células inflamatórias como neutrófilos e linfócitos, macrófagos que por vezes se agrupam em células gigantes (setas) e lipogranuloma (L).
- **Figura 26.2:** Foto clínica de um carcinoma sebáceo. Lesão nodular na pálpebra superior em um paciente idoso, de coloração amarelada-marrom. Notar a presença de madarose (perda de cílios), que é característica de um tumor maligno na pálpebra que invade folículos pilosos.
- **Figura 26.3:** Foto clínica de um carcinoma sebáceo, com apresentação de forma difusa e aspecto inflamatório. O carcinoma sebáceo é conhecido por mimetizar doenças inflamatórias, neste caso uma blefarconjuntivite.
- **Figura 26.4:** Foto clínica de um carcinoma sebáceo na pálpebra inferior, neste caso simulando um calázio.

- **Figura 26.5:** Foto macroscópica de um produto de exanteração por carcinoma sebáceo. A lesão é amarelada e com grande extensão para a órbita. Neste caso, uma cirurgia radical como a exanteração é necessária para a excisão completa da lesão.
- **Figura 26.6:** Foto histopatológica do carcinoma sebáceo. O tumor (T) é extenso com focos de necrose (N). Note que o tumor está em íntimo contato com a conjuntiva (C).
- **Figura 26.7:** Foto histopatológica do carcinoma sebáceo. Note que o tumor é composto por células atípicas, com núcleos de variados tamanhos e formas (pleomorfismo) e cromatina densa (hipercromáticos).
- **Figura 26.8:** Foto imuno-histoquímica do carcinoma sebáceo com o anticorpo Adipofilina. O anticorpo adipofilina é positivo em células com diferenciação sebácea.
- **Figura 26.9:** Foto histopatológica de uma neoplasia intra-epitelial conjuntival. O tumor (T) mostra um aumento da celularidade do epitélio. Note a diferença em espessura do epitélio da conjuntiva normal adjacente ao tumor (seta preta). Esta é uma lesão pré-neoplásica, isto é, ela não invade a membrana basal do epitélio (seta vermelha) e por isso não apresenta capacidade de metástase.
- **Figura 26.10:** Foto histopatológica em maior aumento da neoplasia intra-epitelial conjuntival. O tumor é composto por células atípicas com núcleos aumentados de tamanho e cromatina densa.
- **Figura 26.11:** Foto macroscópica de um produto de exanteração por carcinoma epidermóide da conjuntiva. Note o tumor (setas) esbranquiçado, extenso, acometendo grande parte da conjuntiva.
- **Figura 26.12:** Foto macroscópica de outro produto de exanteração por carcinoma epidermóide da conjuntiva. Neste caso, o tumor (T) é extenso e invade a córnea (C).
- **Figura 26.13:** Foto dos cortes macroscópicos da peça de exanteração. As margens cirúrgicas da peça são coloridas com tintas de cores diferentes para orientação durante o exame microscópico (ex. Margem superior em azul, margem inferior em verde, margem posterior em preto, etc.). São então realizados cortes subsequentes para a análise macroscópica da extensão do tumor (setas).
- **Figura 26.14:** Foto histopatológica do carcinoma epidermóide do caso apresentado na Figura 26.12. O tumor (T) invade a esclera (E).
- **Figura 26.15:** Foto histopatológica de um nevo conjuntival. Note as células névicas (N) com formação de cistos epiteliais (C), adjacente à conjuntiva normal (seta).
- **Figura 26.16:** Maior aumento da Figura 26.15. Note as células névicas (N) que são pequenas, homogêneas, sem atipias citológicas. Os cistos epiteliais (C) que acompanha o nevo são compostos por um epitélio similar ao da conjuntiva normal (seta).

- **Figura 26.17:** Foto do procedimento de transiluminação em um exame macroscópico de enucleação, por um tumor intraocular (no caso, um melanoma uveal). Uma fonte de luz é necessária para se iluminar através da córnea. Assim, a sombra formada no interior do olho indica o local e a extensão do tumor, o que orienta os cortes macroscópicos.
- **Figura 26.18:** Foto mostrando a sombra formada pelo tumor durante o exame de transiluminação.
- **Figura 26.19:** Foto macroscópica de um produto de enucleação já seccionado, mostrando um tumor (T) pigmentado elevado. Este é um melanoma uveal. O tumor está localizado na coroide em região posterior, entre a retina (R) que está descolada e a esclera (seta). Note a córnea localizada na região anterior do globo ocular.
- **Figura 26.20:** Foto macroscópica de outro melanoma uveal. Neste caso, o tumor (T) está localizado na região anterior do globo ocular, próximo à córnea (C). De acordo com a localização, este melanoma uveal tem origem provável no corpo ciliar ou íris (nesta foto não conseguimos fazer esta distinção).
- **Figura 26.21:** Foto histopatológica de um melanoma uveal composto por células fusiformes. As células neoplásicas possuem núcleo alongado (fusiforme), com cromatina irregular e nucléolo eosinofílicos (vermelho-rosa na coloração H&E) proeminente (setas).
- **Figura 26.22:** Foto histopatológica de um melanoma uveal composto de células fusiformes e células epitelióides. As células epitelióides (seta) são maiores, com núcleos arredondados, citoplasma amplo e nucléolo proeminente. As células epitelióides mostram uma perda da coesividade com as células vizinhas. As células epitelióides são mais malignas que as células fusiformes com maior capacidade de metástases.
- **Figura 26.23:** Esquema que mostra o estadiamento do melanoma uveal da coroide e corpo ciliar. O estadiamento T é baseado na espessura e no maior diâmetro basal do tumor.
- **Figura 26.24:** Foto clínica de uma criança com retinoblastoma. Após a dilatação do olho, a foto mostra uma massa esbranquiçada intraocular.
- **Figura 26.25:** Foto macroscópica de um produto de enucleação por um retinoblastoma. Note o tumor esbranquiçado intraocular preenchendo grande parte da cavidade intraocular.
- **Figura 26.26:** Foto histopatológica de um retinoblastoma. Note que o retinoblastoma (R) é composto por células homogêneas basofílicas (azuladas na coloração H&E), com extensas áreas de necrose (N). Neste exemplo, o tumor não invade a coróide (seta).
- **Figura 26.27:** Foto histopatológica em maior aumento da Figura 26.26. Note que as células do retinoblastoma (R) são homogêneas e basofílicas. A coróide que não está invadida neste exemplo, normalmente possui pigmento de melanina que pode ser visto como um pigmento marrom (seta).

- **Figura 26.28:** Foto histopatológica do retinoblastoma. O retinoblastoma é um tumor composto por células pequenas, redondas e azuis, com núcleos grandes e hipercromáticos. Estas células se reproduzem rapidamente, em alta velocidade. Em geral, eles possuem rosetas (arranjos que lembram uma “roda”) que por vezes possuem um lúmen central (F) (rosetas de Flexner-Wintersteiner) ou sem lúmen central (H) (rosetas de Homer-Wright).
- **Figura 26.29:** O retinoblastoma (R) é bastante conhecido por invadir o nervo ótico (N). A invasão do nervo ótico é indicativa de pior prognóstico.
- **Figura 26.30:** Foto mostrando o estadiamento patológico do retinoblastoma.