

Melanoma conjuntival multifocal recidivado originado de nevus pigmentado preexistente

Recurrent multifocal conjunctival melanoma originated from preexisting pigmented nevus

Marcos Leandro Pereira¹, Dulcídio de Barros Moreira Júnior²

RESUMO

O melanoma conjuntival multifocal recidivado originado de nevus preexistente é extremamente raro, ocorrendo em uma pessoa para cinco milhões de habitantes. Seu estudo é de extrema relevância, devido sua potencial letalidade. Este estudo objetiva descrever um caso de melanoma conjuntival multifocal recidivado proveniente de nevus pigmentado preexistente ocorrido em Patos de Minas, MG. Este é um estudo de caso com revisão de literatura. O diagnóstico histopatológico e o estadiamento precoce da lesão conjuntival é de fundamental importância para designar a conduta frente ao paciente. O procedimento terapêutico mais utilizado nos dias atuais é a excisão cirúrgica com crioterapia adjuvante associada à mitomicina C. O prognóstico do melanoma conjuntival multifocal recidivado originado de nevus preexistente é o pior dentre todos os melanomas oculares, apresentando alta taxa de mortalidade, 12% a 20% em 5 anos e 30% em 10 anos de desenvolvimento patológico.

Descritores: Melanoma; Neoplasias da conjuntiva; Nevo melanocítico; Recidiva; Membrana amniótica; Relatos de casos

ABSTRACT

Recurrent multifocal conjunctival melanoma originated from preexisting nevus is extremely rare: it occurs in one out of five million individuals. The investigation of this disease is extremely important due to its potential lethality. Thus, this study aims to describe a case of recurrent multifocal conjunctival melanoma originated from preexisting pigmented nevus, which occurred in the city of Patos de Minas, state of Minas Gerais. This is a case study and literature review. Histopathological diagnosis and early staging of the conjunctival lesion is a key element on how to approach the patient. The treatment procedure most commonly used today is surgical excision with adjuvant cryotherapy and mitomycin C. The prognosis of recurrent multifocal conjunctival melanoma originated from preexisting nevus is the worst of all ocular melanomas, with high mortality rate: 12% to 20% within 5 years and 30% within 10 years of pathological development.

Keywords: Melanoma; Conjunctival neoplasms; Melanocytic nevus; Recurrence; Amniotic membrane; Case reports

¹Biólogo, Especialista em Saúde Pública e da Família, Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM) – Patos de Minas (MG), Brasil;

²Cirurgião Geral do Hospital Regional Antônio Dias da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais; Professor assistente de Técnica Operatória e Cirurgia I e II do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM) – Patos de Minas (MG), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesses

Recebido para publicação em 2/8/2012 - Aceito para publicação em 21/1/2013

INTRODUÇÃO

As neoplasias da conjuntiva representam um amplo espectro de lesões benignas e malignas algumas capazes de diminuir a acuidade visual e outras de agressiva malignização, podendo até mesmo, ou, raramente levar ao óbito^(1,2).

Existe uma grande variedade de neoplasias e lesões pseudoneoplásicas originadas a partir do sistema melanógeno. Cumpre-se dizer que o melanoma conjuntival, tumor maligno agressivo, embora raro, se desenvolve a partir de uma melanose primária adquirida, um nevo melanocítico, tecido normal ou conjuntiva palpebral^(3,4), podendo ser congênito ou surgir nas primeiras décadas de vida. Tem sido associado a condições sistêmicas, tais como síndrome FAM-M, xeroderma pigmentoso e neurofibromatose, e ainda, a exposição à radiação solar é considerado um importante fator de risco⁽⁵⁾.

Os nevus conjuntivais podem ser pigmentados ou apigmentados. Eles representam melanócitos que migram para a esclera, a episclera ou a substância própria, mas não atingem o epitélio. Esse tipo de lesão é, geralmente, multifocal e foi demonstrado que recorre quando excisado⁽⁶⁾.

A incidência de melanoma conjuntival é baixa, uma estimativa de 0,2 a 0,5: 1.000.000 na população caucasiana, sendo responsável por 2% dos tumores oculares⁽⁷⁾. Em uma amostra norte-americana de 4836 melanomas, apenas 5,2% do total comprometia estruturas oculares, deles 85% comprometia a úvea e 4,8% a conjuntiva. Observa-se, portanto, nos últimos anos, um aumento significativo da incidência na população masculina, enquanto permanece estável na população feminina⁽⁸⁾.

Indubitavelmente, o diagnóstico correto é crucial para a excisão precoce, o que está associado com um menor risco de doença metastática e a mortalidade associada ao tumor. O melhor método de diagnóstico utilizado para detecção de melanoma conjuntival é a biópsia excisional com análise histopatológica⁽⁹⁾.

Notou-se, portanto, em estudos prévios, que nos casos em que a excisão é insuficiente para se evitar recidivas, terapias adjuvantes como crioterapia, braquiterapia, quimioterapia e radioterapia podem ser utilizadas⁽¹⁰⁾. Além disso, verificou-se que a utilização da membrana amniótica tem alto valor na cicatrização das superfícies oculares após a exérese, uma vez que ajuda a reepitelização conjuntival, diminui a inflamação local pós-operatória, fornece substrato para repovoamento limbal em células estaminais e diminui cicatrizes⁽¹¹⁾.

Em 5 anos, o melanoma pode recidivar em 30% a 50% dos casos, em 10 anos a recidiva é de 38% a 51% e 65% após 15 anos, conforme o tipo de tratamento empregado. A excisão sem tratamento adicional está ligada a maiores índices de recorrência. Avaliar corretamente as margens cirúrgicas, o tipo de célula e a espessura é essencial, pois estes são importantes indicadores de prognóstico^(12,13). A taxa de mortalidade é de 12% a 20% em 5 anos e 30% em 10 anos⁽¹¹⁾.

Este estudo objetiva descrever um relato de caso de melanoma conjuntival multifocal recidivado proveniente de nevus pigmentado preexistente ocorrido no município de Patos de Minas, MG.

Trata-se de um relato de caso com revisão de literatura. Utilizaram-se artigos das bases de dados da BIREME, PUBMED e MEDLINE pesquisados pelos descritores: melanoma, neoplasias da conjuntiva, nevo melanocítico, recidiva e membrana amniótica.

Relato de caso

G. F. M., 40 anos, sexo masculino, casado, profissional da construção civil, natural da zona rural de Presidente Olegário, MG, procedente do município de Patos de Minas, MG.

Paciente previamente hígido, sem antecedentes pessoais e familiares para neoplasias oculares, procurou os serviços de oftalmologia pela primeira vez em 2001 queixando de irritação ocular devido a processo reacional no olho esquerdo (OE). Relata mácula hipocrômica em olho esquerdo desde o nascimento sem alteração até o momento. Observou crescimento da mácula em limbo do OE e alteração da coloração. Desta forma, devido à primeira hipótese de um melanoma conjuntival foi encaminhado para o Hospital das Clínicas de Uberlândia, MG para nova avaliação da equipe da oftalmologia.

Realizou-se biópsia diagnóstica, identificando em análise anatomopatológica um melanoma multifocal conjuntival. Na ocasião foram efetuadas cinco exéreses para extração de neoplasia. Não foi submetido à quimioterapia nem à radioterapia, sendo solicitado apenas acompanhamento clínico, haja vista não haver alterações das sensações visuais.

Retornou aos serviços de oftalmologia para reavaliação das estruturas oculares em 2005. No episódio foi encontrado lesão de limbo em olho esquerdo (OE), pigmentada, com neovasos atingindo córnea com pigmentos planos difusos (figura 1).

Realizou-se exérese de tecido de formato irregular medindo em conjunto 0,7x0,5x0,3 cm de cor castanha (figura 2), de consistência elástica que foi encaminhado para estudo anatomopatológico (figura 3), sendo diagnosticado melanoma maligno multifocal recidivado medindo 2 mm em extensão e 0,5mm de espessura no foco maior, infiltrando o córion e comprometendo margem profunda, estadiou-se pT2 pNx pMx.

Em 2008, foram observadas metástases por contiguidade em estruturas pericorneais, quando então foi submetido aos exames de cintilografia óssea, USG de abdome, RX de tórax, exames laboratoriais complementares, estes sem alterações. Foi realizada outra biópsia conjuntival com retalho de tegumento que

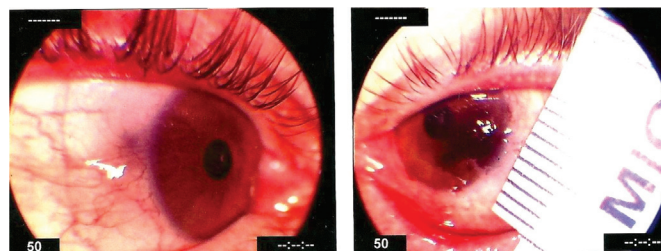


Figura 1: Retinografia digital (A) Olho direito (OD) – conjuntiva, esclera, córnea e úvea sem alterações; (B) Olho esquerdo (OE) – lesão pigmentada em limbo com presença de neovasos, acometendo córnea com pigmentados planos difusos



Figura 2: Lesão retirada por exérese em OE (macroscopia)

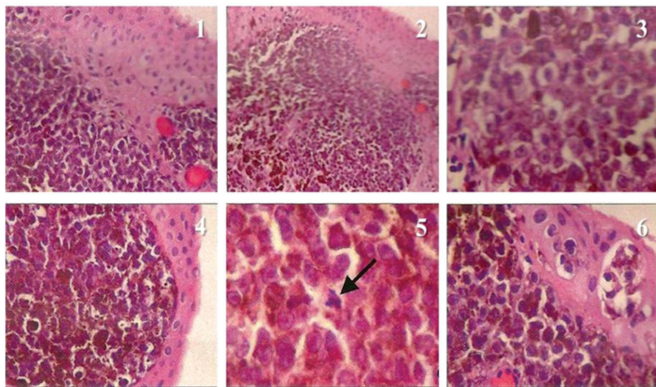


Figura 3: Estudo histopatológico de lesão após excisão – Mucosa revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado (1); com ninhos grandes expandidos (2); de células de núcleos volumosos, vesiculosos, nucléolos proeminentes (3); cariotecas lisas e citoplasmas pouco amplos com abundante pigmento de melanina (4); Há raras figuras e mitose (5); Os ninhos possuem aspecto infiltrativo e estendendo para camadas superiores do epitélio (6) e para a margem profunda

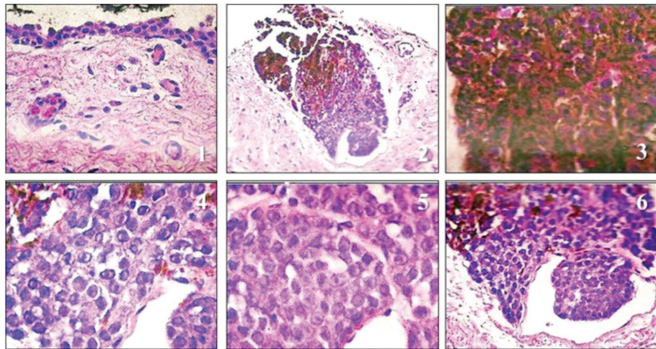


Figura 4: Estudo histopatológico de nova excisão – Mucosa de epitélio escamoso, sem proliferação juncional de melanócitos (1); no estroma presença de dois focos de proliferação melanocítica (2); Os melanócitos apresentam citoplasmas repletos de pigmento negro com aspectos de melanoma (3); As células neoplásicas apresentam dimensões variadas e com moderada alteração de volume com citoplasmas pouco abundantes e basofílicos e com núcleos vesiculosos com grandes nucléolos (4 e 5); no foco maior de melanoma encontra-se neoplasia na luz de vaso que passa ao seu lado com aspecto de capilar sanguíneo

mede 0,4x0,2x0,1 cm com mancha leve hipercrítica que mede 2 mm e que parece comprometer uma das margens laterais de ressecção. Ao anatomopatológico apresentou mucosa do fundo de saco conjuntival esquerdo com proliferação melanocítica atípica (figura 4).

Em 2011, apresentou lesão no fundo de saco conjuntival em olho esquerdo. Submeteu-se a outra exérese, sendo retirado fragmento ovóide, castanho amarelado, brilhante, de consistência elástica, aos cortes apresenta tecido macio, branco-acizentado de 0,6x0,4x0,3 cm (figura 5). Em exame anatomopatológico, melanoma maligno (recidivado clinicamente), tipo propagação superficial, comprometendo as margens de excisão cirúrgica (figura 6).

O paciente está em acompanhamento dos serviços de oftalmologia até os dias atuais. Realizou reconstrução da superfície ocular com membrana amniótica. Nos últimos dias relata perda de visão e diplopia, está em processo de reabilitação, foi prescrito lentes de correção visual com 4 graus de dioptria e aguarda avaliação clínica periódica.

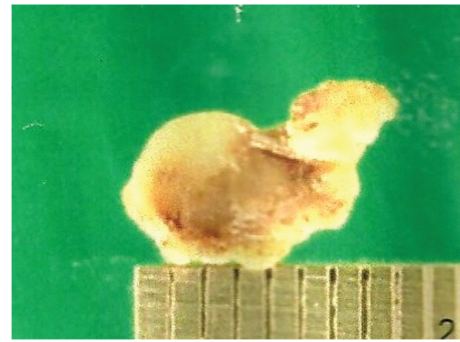


Figura 5 – Estrutura ovóide retirada em exérese no olho esquerdo. (Macroscopia).

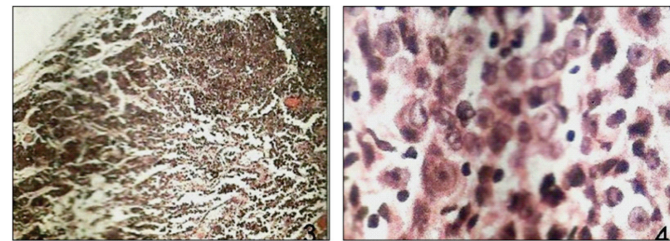


Figura 6: Estudo histopatológico de terceira lesão – Neoplasia maligna constituída por ninhos de células poligonais que apresentam núcleos volumosos, vesiculosos, com nucléolos proeminentes e citoplasmas eosinófilos, pouco amplos, de limites indistintos; os blocos apresentam limites infiltrativos adjacentes e tecido conjuntivo frouxo.

DISCUSSÃO

O melanoma ocular é o tipo mais frequente depois do melanoma cutâneo. O melanoma ocular acomete o trato uveal e a conjuntiva⁽³⁾.

Cada tipo de melanócito pode originar inúmeras lesões pigmentadas. Dentre as derivadas dos melanócitos dendríticos estão a melanose pigmentada benigna, melanose secundária adquirida da conjuntiva e melanose primária adquirida. Das lesões oriundas dos melanócitos fusiformes estão presentes os nevus de Ota, os nevus conjuntivais e derivados de células névicas⁽¹⁴⁾.

O melanoma é uma neoplasia maligna que se apresenta sob três formas clínicas distintas: 1) melanoma com melanose primária adquirida; 2) melanoma sem melanose primária adquirida e 3) melanoma derivado de nevus preexistente, sendo esse muito raro⁽¹²⁾, e foco deste estudo.

Os melanomas conjuntivais, geralmente, surgem a partir da quinta década de vida, se observa de forma excepcional em menores de 20 anos, a maioria dos pacientes são de etnia branca, nesta condição o paciente apresentava 28 anos quando o melanoma teve seu início, o que amplia a raridade desta patologia. Os tumores podem se recidivar a partir de um nevo preexistente, sendo mais comum de uma melanose primária adquirida. A metástase ocorre por contiguidade, como descrito neste caso, ou por disseminação através da via linfática⁽¹¹⁾.

O exame histopatológico da conjuntiva se mostrou um procedimento simples, que forneceu informações valiosas no estudo das lesões oculares externas. Nesse sentido, o método pode ser considerado eficaz, confiável e de fácil execução. É por meio da imunohistoquímica que se identificam os tipos celulares encontrados em cada lesão⁽¹⁵⁾, indicando células do sistema melanocítico na lesão.

No histopatológico realizado foram encontradas células poliédricas associadas às células globosas (figuras 3, 4 e 5). No

melanoma conjuntival são identificados quatro tipos celulares distintos: células epitelióides grandes, células epitelióides poliédricas, células em eixo e células globosas. É frequente visualizar a combinação entre os tipos celulares em um mesmo melanoma⁽¹⁴⁾. As células melanocíticas são altamente invasíveis e podem comprometer a esclera, a episclera e se estender intraocularmente, como mostrado na figura 6.

O estadiamento inicial do caso apresentado foi pT2 pNx pMx. Assim, é um tumor de conjuntiva bulbar, ocupando mais do que um quadrante e 2 mm ou menos de espessura com linfonodos regionais não palpáveis, sem metástase. Esta definição aponta que a excisão foi retirada de uma lesão jovem, que não acometeu linfonodos regionais sem disseminação para outros tecidos⁽¹⁶⁾.

Não foi realizado tratamento quimioterápico ou radioterápico, uma vez que os mesmos não oferecem benefícios durante o tratamento. Entretanto, foi associado à exérese o uso de adjuvantes (Mitomincina C). Atualmente, a excisão local associada à crioterapia e, mais recentemente, mitomicina C é amplamente aceita como evidência de tratamento primário^(17,18).

Após a análise de inúmeras técnicas, que tem por prioridade a melhoria da interface conjuntiva-córnea, verifica-se, portanto, o uso de mucosa oral⁽¹⁹⁾, transplante conjuntival autólogo, membrana amniótica^(20,21), transplante conjuntival associado ao transplante de limbo, transplante lamelar e aplicação de mitomicina C⁽²²⁾. O grande objetivo da reparação conjuntival, além do processo cicatricial, é de que haja a recuperação da funcionalidade do tecido ocular, mantendo a homeostasia.

A membrana amniótica é constituída por uma camada espessa de colágeno, membrana basal de laminina e colágeno tipo IV⁽²³⁾. Esta composição promove a cicatrização nos defeitos epiteliais persistentes por facilitar a adesão e migração de células epiteliais basais. Acrescenta, ainda, que apresenta excelente ação angiogênica, cicatricial, anti-inflamatória e antimicrobiana. Os autores citados anteriormente conjecturam que a membrana amniótica não induz rejeição imunológica, por não expressar antígenos de histocompatibilidade (HLA - A, B ou DR)⁽²⁴⁾.

A taxa de recidiva em 5 anos foi descrita de diferentes maneiras conforme os trabalhos realizados previamente, sendo identificadas recidivas em 26%⁽¹³⁾, 52%⁽¹⁸⁾ e 60,7%⁽⁸⁾, esta diferença pode ser explicada pelo percentual de tumores tratados com adjuvante terapia nos distintos estudos.

O prognóstico do melanoma conjuntival multifocal recidivado originado de nevus preexistente é o pior dentre todos os melanomas oculares, apresentando alta taxa de mortalidade, 12% a 20% em 5 anos e 30% em 10 anos de desenvolvimento patológico⁽²⁰⁾.

Portanto, cumpre-se ressaltar que o melanoma conjuntival multifocal recidivado originado de nevus preexistente é extremamente raro, já que ocorre em uma pessoa para cinco milhões de habitantes, sendo um estudo de extrema relevância, devido à sua potencial letalidade. O diagnóstico histopatológico e o estadiamento precoce da lesão conjuntival é de extrema importância para designar a melhor propedêutica, com os melhores prognósticos.

REFERÊNCIAS

- Kato ET, Macruz E, Morais L, Sabrosa NA, Holzchuh N, Alves MR, et al. Tumores conjuntivais: ocorrência na clínica oftalmológica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. *Rev Bras Oftalmol.* 1996;55(12):921-5.
- Santo RM. Tumores conjuntivais. In: Alves MR, Kara-José N. *Conjuntiva cirúrgica.* São Paulo: Roca; 1999. p.125-7.
- Shields CL. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:471-92.
- Shields JA, Shields CL, DePotter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol.* 1999;115(6):808-15. Comment in *Arch Ophthalmol.* 1999;117(8):1098-9.
- Cohen V, Papastefanou VP, Tsimpida M. Conjunctival melanocytic lesions. *Ot Cet Continuing Education.* May. 2011.
- Oliveira EC, Ramos GZ, Afonso VC, Souza LB. Estudo retrospectivo da utilização do transplante de membrana amniótica em um serviço terciário de Oftalmologia. *Rev Bras Oftalmol.* 2008;67(4):165-71
- Yu GP, Hu DN, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):800-6.
- Missotten GS, Keijsers S, De Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(1):75-82.
- Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control.* 2004;11(5):310-6. Review.
- Lim M, Tatla T, Hersh D, Hungerford J. Patterns of regional head and neck lymph node metastasis in primary conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(12):1468-71.
- Novais GA, Karp CL. Diagnosis and management of conjunctival melanoma [Internet]. *Ophthalmic Pearls.* 2010; jul/aug. Available from: http://www.aao.org/publications/eyenet/201007/upload/37_Pearls_FF_copy.pdf
- Gómez Cabrera CG, Falcón Márquez I, Villamil Martínez V, Padilla González CM. Lesiones pigmentadas de párpado y conjuntiva. *Rev Cuba Oftalmol.* 2002;15(1):57-61.
- Werschnik C, Lommatzsch PK. Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(3):248-55.
- Farber M, Schutzer P, Mihm MC. Pigmented lesions of the conjunctiva. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(6 Pt 1):971-8. Comment in *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt1):145.
- Lima CG, Veloso JC, Tavares AD, Jungman P, Vasconcelos AA. Método citológico e histopatológico no diagnóstico das lesões da conjuntiva: estudo comparativo. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(5):623-6.
- Furdova A, Pesko K, Strmen P, Kobzova M. Conjunctival nevus and melanoma. *Bratisl Lek Listy.* 2007;108(7):287-291.
- DePotter P, Shields CL, Shields JA, Menduke H. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(10):624-30.
- Molgó Novell M, Salomone Bustamante C, Silva Parada P, González Bombardiere S, Flores Pérez JC. Melanoma conjuntival: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Cután Ibero Lat Am.* 2006;34(2):71-6.
- Siegel R. Buccal mucous membrane grafts in treatment of burns of the eye. *Arch Ophthalmol.* 1944;32(2):104-8.
- Honavar SG, Bansal AK, Sangwan VS, Rao GN. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology.* 2000;107(5):975-9.
- Kim JS, Kim JC, Na BK, Jeong JM, Song CY. Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res.* 2000;70(3):329-37.
- Golchin B, Butler TK, Robinson LP, Weichsler AW, Sutton G, Robinson DI, et al. Long-term follow-up results of lamellar keratoplasty as a treatment for recurrent pterygium and for scleral necrosis induced by beta-irradiation. *Cornea.* 2003;22(7):612-8.
- Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(3):235-40.
- Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT, Gao YY, Baradaran-Rafii A. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology.* 2005;112(5):896-903.