

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2. LESÕES EPITELIAIS</b> .....	<b>8</b>
A. Benignas .....	8
Quistos.....	8
Papilomas .....	9
Hiperplasia Pseudoepiteliomatosa.....	11
Disqueratose Intraepitelial Hereditária Benigna.....	13
Placa Queratótica .....	14
Queratose Folicular Invertida.....	15
B. Pré-Malignas.....	16
Queratose Actínica .....	16
Neoplasia intraepitelial da córnea e da conjuntiva (CIN).....	17
C. Malignas .....	21
Carcinoma de células escamosas .....	21
Carcinoma de células espinhosas.....	24
Carcinoma mucoepidermóide.....	25
<b>3. LESÕES CONGÊNITAS</b> .....	<b>27</b>
Dermóide límbico .....	28
Dermolipoma.....	30
Coristoma complexo.....	31
<b>4. LESÕES COM ORIGEM NAS GLÂNDULAS ANEXIAIS</b> .....	<b>32</b>
A. Benignas .....	32
Oncocitoma .....	32
Adenoma Pleomórfico.....	33

Siringoma.....	35
Adenoma Sebáceo.....	36
B. Malignas .....	37
Carcinoma sebáceo .....	37
Carcinoma adenóide quístico.....	39
Adenocarcinoma de glândulas sudoríparas .....	40
<b>5. LESÕES COM ORIGEM NOS TECIDOS MOLES .....</b>	<b>42</b>
Hemangioma .....	42
Linfangioma.....	43
Hemangiopericitoma.....	44
Angiossarcoma .....	44
Sarcoma de kaposi.....	45
Rabdomiossarcoma .....	46
Histiocitoma fibroso .....	47
Fibroma .....	48
Lipoma .....	49
Leiomiossarcoma.....	49
Osteoma .....	50
<b>6. LESÕES LINFÓIDES.....</b>	<b>51</b>
A. Benignas .....	51
Hiperplasia linfóide.....	51
B. Malignas .....	52
Linfoma.....	52
Leucemia .....	53
<b>7. TUMORES SECUNDÁRIOS .....</b>	<b>54</b>
<b>8. LESÕES INFLAMATÓRIAS QUE SIMULAM TUMORES.....</b>	<b>54</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>55</b>

### RESUMO

A conjuntiva é um local frequente de desenvolvimento de neoplasias e de lesões que as simulam. Os tumores conjuntivais representam um amplo espectro de lesões benignas, pré-malignas e malignas, algumas capazes de causar não sómente a perda da visão como, também, da vida. Por esse motivo, na abordagem destes tumores é essencial um correcto diagnóstico e tratamento.

As lesões não melanocíticas da conjuntiva podem ser congénitas ou adquiridas e ter uma origem epitelial, em glândulas anexas, nos tecidos moles, no tecido linfóide, podem ser tumores secundários ou, ainda, lesões inflamatórias que simulam tumores.

As lesões de origem epitelial podem ser benignas, pré-malignas ou malignas. As lesões benignas resultam de uma diferenciação celular anormal confinada ao epitélio e raramente progredem para a malignidade. São exemplos os quistos, os papilomas, a hiperplasia pseudoepiteliomatosa, a disqueratose intraepitelial hereditária benigna, a placa queratótica, e a queratose folicular invertida. São consideradas lesões epiteliais pré-malignas a queratose actínica e a neoplasia intra-epitelial da córnea e conjuntiva. Por fim, as lesões malignas incluem o carcinoma de células escamosas, o carcinoma de células espinhosas e o carcinoma mucoepidermóide.

As lesões da conjuntiva também podem ser resultantes de lesões congénitas benignas, como o dermóide límbico, dermolipomas e coristomas complexos.

Os tumores com origem em glândulas anexas podem ser benignos (oncocitoma, adenoma pleomórfico, siringoma e adenoma sebáceo) ou malignos (carcinoma sebáceo, carcinoma adenóide quístico ou adenocarcinoma de glândulas sudoríparas).

Observam-se, ainda, na conjuntiva, tumores com origem nos tecidos moles, como o hemangioma, linfangioma, hemangiopericitoma, angiossarcoma, sarcoma de Kaposi,

rabdomiossarcoma, histiocitoma fibroso, fibromas, lipomas, leiomiiossarcomas, osteomas, entre outros.

Há ainda a considerar as lesões de origem linfóide, tais como a hiperplasia linfóide (benigna), e os linfomas e leucemias (malignas).

Alguns tumores com origem em estruturas como a pele palpebral, canal naso-lacrimal, globo ocular, órbita ou seios podem estender-se para a conjuntiva, originando aí lesões secundárias, assim como algumas lesões inflamatórias, como o chalázio, podem simular tumores conjuntivais.

Este artigo é uma revisão bibliográfica sobre lesões não melanocíticas da conjuntiva, incidindo sobre as suas características clinico-patológicas e sobre o seu tratamento, com o objectivo de aumentar o conhecimento sobre o diagnóstico diferencial e obter uma correcta abordagem terapêutica dos tumores da conjuntiva.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Conjuntiva • Tumores da conjuntiva benignos • Tumores da conjuntiva malignos • Tumores da conjuntiva pré-malignos • Tumores não melanocíticos da conjuntiva

## ABSTRACT

The conjunctiva is a frequent site for the development of tumors and tumor-simulating lesions. Conjunctival tumors represent a broad spectrum of benign, premalignant and malignant lesions, some leading not only to loss of vision but also being life-threatening. Therefore, in the approach of these tumors is essential a correct diagnosis and treatment.

Non-melanocytic lesions of the conjunctiva can be congenital or acquired and have an epithelial, adnexal glands, soft tissue or lymphoid tissue origin, or may be secondary tumors, or even tumor-simulating inflammatory lesions.

The lesions of epithelial origin may be benign, premalignant or malignant. The benign lesions result from an abnormal cell differentiation confined to the epithelium and rarely progress to malignancy. Examples include cysts, papillomas, pseudoepitheliomatous hyperplasia, the hereditary benign intraepithelial dyskeratosis, the keratotic plaque, and inverted follicular keratosis. The epithelial lesions that are considered to be premalignant are the actinic keratosis and corneo-conjunctival intraepithelial neoplasia. Finally, malignant lesions include squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma and mucoepidermoid carcinoma.

Conjunctival lesions can also be congenital benign lesions, such as the limbic dermoid, dermolipoma and complex choristoma.

Tumors originating from adnexal glands may be benign (oncocyoma, pleomorphic adenoma, syringoma and sebaceous adenoma) or malignant (sebaceous carcinoma, adenoid cystic carcinoma or sweat gland adenocarcinoma).

Tumors originated in the soft tissues, as the hemangioma, lymphangioma, hemangiopericytoma, angiosarcoma, Kaposi's sarcoma, rhabdomyosarcoma, fibrous

histiocytoma, fibroma, lipoma, leiomyosarcoma, osteomas, among others, are also observed in the conjunctiva.

Lesions of lymphoid origin, such as lymphoid hyperplasia (benign), lymphomas and leukemias (malignant) have to be considered.

Some tumors originating in structures such as the eyelid skin, nasolacrimal duct, eyeball, orbit and sinuses can extend to the conjunctiva causing secondary tumors there, as well as some inflammatory lesions, such as chalazia can simulate conjunctival tumors.

This article review the literature about non-melanocytic lesions of the conjunctiva covering their clinic-pathological features and their treatment, with the purpose of increasing knowledge about the differential diagnosis and obtain a correct therapeutic approach for tumors of the conjunctiva.

#### **KEY-WORDS**

Benign conjunctival tumors • Conjunctiva • Malignant conjunctival tumors • Non-melanocytic conjunctival tumors • Premalignant conjunctival tumors

## 1. INTRODUÇÃO

Os tumores não melanocíticos da conjuntiva compreendem um amplo espectro de lesões que vão desde lesões benignas, como o dermóide límbico ou o papiloma, a lesões agressivas malignas que podem ameaçar a vida, como o sarcoma de Kaposi ou o carcinoma mucoepidermóide. As lesões podem ser agrupadas em duas grandes categorias: lesões congénitas ou lesões adquiridas. As adquiridas são posteriormente subdivididas, com base na sua origem, como sendo epiteliais, com origem em glândulas anexas, nos tecidos moles, em tecido linfóide, em estruturas adjacentes que invadem a conjuntiva, ou como lesões que não sendo tumorais podem simular uma neoplasia.

O diagnóstico diferencial destes tumores é baseado não só nas características clínicas e histopatológicas das lesões, como também nos antecedentes do próprio doente. Um correcto diagnóstico e tratamento requerem um amplo conhecimento da anatomia da conjuntiva, assim como o conhecimento dos princípios gerais de tratamento dos tumores (Shields and Shields 2004).

A conjuntiva é semelhante a outras membranas mucosas e cobre a superfície interna da pálpebra e a esclera anterior, terminando a nível do limbo córneo-escleral. Contribui para a formação do filme lacrimal através da produção de muco e o seu epitélio e secreções formam uma importante barreira contra os corpos estranhos e os agentes infecciosos (Chi and Baek 2006). É formada por um estroma rodeado por um epitélio. O epitélio é um epitélio escamoso estratificado, ou epitélio colunar estratificado, não queratinizado, com células caliciformes nele incorporadas. O estroma é formado por tecido conjuntivo fibrovascular contendo vasos sanguíneos, nervos e linfáticos. Existem regiões especiais na conjuntiva, que são a prega semilunar e a carúncula. A primeira é uma prega de conjuntiva orientada verticalmente, localizada na porção média da conjuntiva bulbar. Já a segunda localiza-se no canto interno e

contem estruturas conjuntivais e estruturas cutâneas, sendo constituída por epitélio escamoso estratificado não queratinizado que cobre um estroma com fibroblastos, melanócitos, glândulas sebáceas, folículos pilosos e fibras musculares estriadas.

As neoplasias da conjuntiva podem ter origem no estroma ou no epitélio e, a nível da carúncula, podem ainda surgir tumores semelhantes aos encontrados na pele.

De acordo com os dados da Unidade de Oncologia Ocular dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), colhidos entre 1989 e 2004, os tumores não melanocíticos corresponderam a cerca de 66,9% dos tumores conjuntivais. Torna-se, portanto, importante fazer um correcto diagnóstico diferencial das lesões não melanocíticas, não só pela sua maior incidência comparativamente às melanocíticas, mas também pela importância na distinção entre as lesões benignas, que terão um bom prognóstico, e as malignas que necessitam de uma terapêutica mais agressiva.

## 2. LESÕES EPITELIAIS

### A. Benignas

#### QUISTOS

Os quistos conjuntivais são inclusões da superfície epitelial que podem surgir no estroma da conjuntiva, de modo espontâneo ou secundariamente a um traumatismo, processo inflamatório ou incisão cirúrgica (Fig.1). São mais comuns em adultos e podem ter qualquer

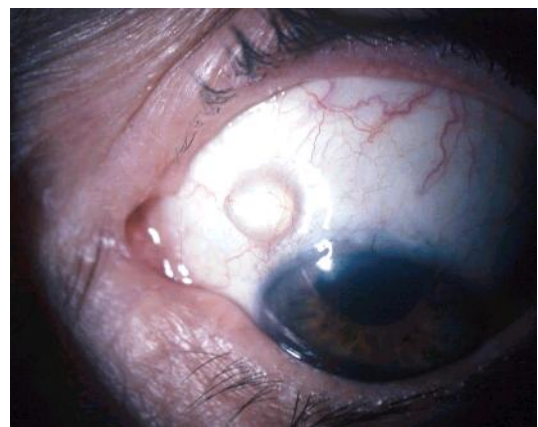
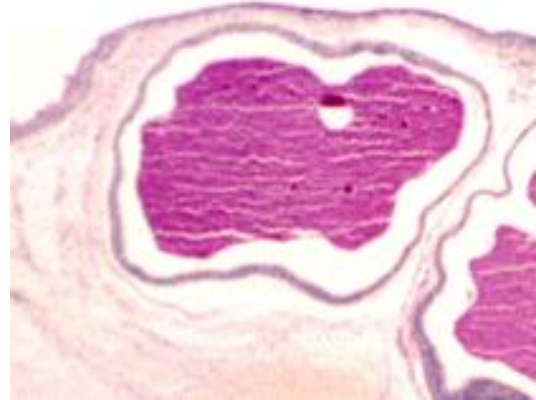


Fig. 1: Quisto da conjuntiva – aspecto macroscópico



localização (Dutton et al. 2006). Geralmente são assintomáticos.

Histologicamente são delimitados por um epitélio conjuntival (epitélio não queratinizado) que pode conter algumas células calciformes. Os quistos tipicamente contêm no seu interior restos celulares e células inflamatórias crônicas dispersas numa matriz mucinosa (Fig.2).

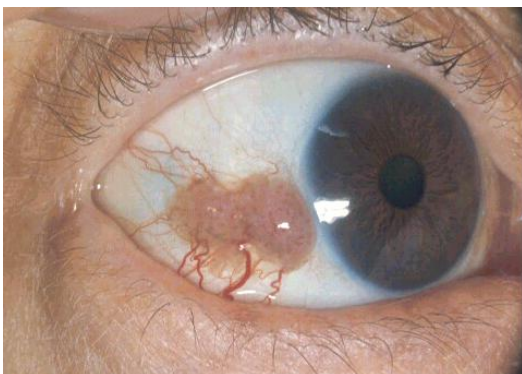


**Fig. 2:** Quisto da conjuntiva – aspecto histopatológico

Devido à sua localização num local exposto e à reduzida espessura das suas paredes, podem infectar. Segundo Shields and Shields (2004) estas lesões podem ser apenas vigiadas ou completamente excisadas.

## PAPILOMAS

O papiloma conjuntival é um tumor benigno do epitélio escamoso estratificado da conjuntiva, muito frequente. Pode surgir em crianças ou adultos, mas é mais frequente entre os 20 e os 39 anos de idade. A sua prevalência aumentada no sexo masculino, comparativamente com o sexo feminino, foi demonstrada por Sjö et al. (2001).



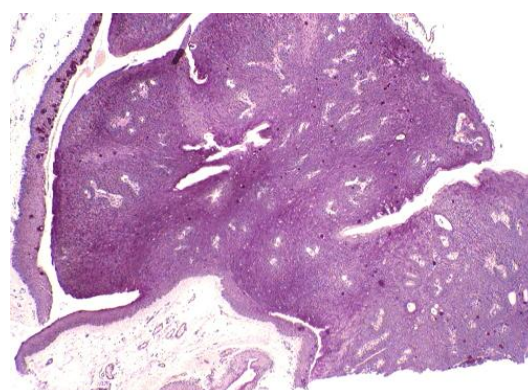
**Fig. 3:** Papiloma da conjuntiva – aspecto macroscópico

Surge como um eixo de tecido fibrovascular cor-de-rosa com tendência para se localizar na conjuntiva medial e inferior. Pode ter um padrão de crescimento exofítico, invertido ou misto. A forma exofítica pode ser sésil ou pediculada (Fig.3), sendo que os

primeiros são descritos como tendo uma aparência esponjosa e carnuda e os segundos como assemelhando-se a uma couve-flor. Os papilomas invertidos da conjuntiva são muito raros (Sjö et al. 2000).

Em crianças, a lesão é geralmente pequena, múltipla e localizada no fórnix inferior. Por outro lado, nos adultos, a lesão tende a ser solitária, mais extensa e muitas vezes cobre toda a superfície da córnea, simulando um carcinoma de células escamosas.

Histologicamente a lesão apresenta numerosos eixos vasculares papilares, delimitados por um epitélio acantótico (Fig.4). Pode ser observada displasia, mas é rara a progressão para carcinoma.



**Fig. 4:** Papiloma da conjuntiva – aspecto histopatológico

No que diz respeito à sintomatologia, estas lesões podem surgir de modo assintomático,

ou com uma sensação de corpo estranho, uma produção crônica de muco ou, ainda, uma incapacidade de fechar as pálpebras na sua totalidade.

A sua etiologia não é conhecida, no entanto, têm sido associados à infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) dos tipos 6, 11 e 16, assim como à exposição a radiações ultravioletas (UV), à imunodeficiência e ao fumo de tabaco. Os tipos 16 e 18 do HPV têm sido encontrados também em tecido conjuntivo normal. O HPV é um papovavírus oncogénico com cadeia dupla de DNA que infecta queratinócitos e causa tumores epiteliais escamosos hiperproliferativos benignos e malignos. Os tipos 6 e 11 são classificados como tipos de baixo risco, porque raramente progridem para neoplasia invasiva, enquanto que os tipos 16, 18, 31 e 33 são considerados de alto risco, por se associarem a displasia epitelial e carcinoma de células escamosas (Keizer and Wolff-Rouendaal 2003).

Em crianças, as lesões são manifestações típicas de uma infecção por HPV adquirida durante a passagem pelo canal de parto. Já nos adultos, o papiloma é muitas vezes associado a lesões ano-genitais, sendo a transmissão mais frequente por contacto sexual ou auto-inoculação (Buggage et al. 2002).

Nos doentes com pequenas lesões sésseis e/ou assintomáticas, o tratamento é limitado à observação, devido à elevada taxa de resolução e recorrência. No que diz respeito às lesões de maiores dimensões e sintomáticas, os doentes devem ser tratados cirurgicamente com posterior crioterapia, uma vez que a recorrência é frequente se a totalidade da lesão não for removida (Falco et al. 2007). No período pós-cirúrgico, pode haver também recorrência dos papilomas ou papilomatose múltipla, devido à disseminação de partículas virais durante a cirurgia (Yuen et al. 2002). Assim, terapêuticas adicionais para essas recorrências como a mitomicina C, o 5-fluorouracilo, a cimetidina ou o interferão  $\alpha$ -2 $\beta$  podem ser utilizados, tendo a sua eficácia demonstrada em vários estudos realizados.

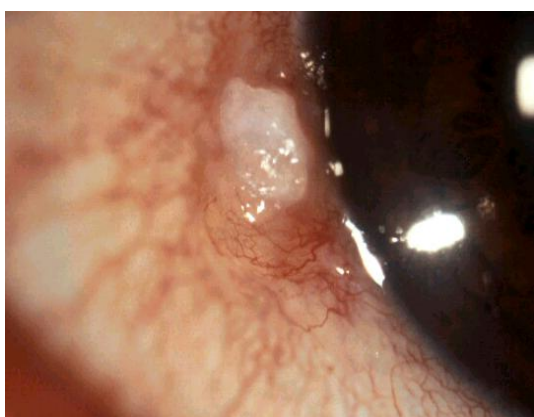
Têm vindo a ser desenvolvidas vacinas para o HPV, com potencial profilático e terapêutico. Este tratamento poderá vir a beneficiar doentes com múltiplas recorrências do papiloma conjuntival e doentes com tumores malignos associados com o HPV, tais como o carcinoma da conjuntiva e o tumor de células escamosas do aparelho lacrimal (Sjö et al. 2001).

### **HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA**

A conjuntiva pode ser local de origem de lesões inflamatórias reactivas e benignas das células epiteliais, as quais clinica e histopatologicamente podem simular um carcinoma - a hiperplasia pseudoepiteliomatosa ou hiperplasia pseudocarcinomatosa.

A hiperplasia pseudoepiteliomatosa pode surgir a partir de uma inflamação crónica pré-existente do estroma, sobre um pterígio ou uma pingüécua, ou ainda num local de um corpo estranho prévio (Shields and Shields 2008).

Uma variante desta hiperplasia é o queratoacantoma. Apesar de também ser considerada uma lesão benigna, há quem acredite tratar-se de uma variante do carcinoma de células escamosas.



**Fig. 5:** Hiperplasia pseudoepiteliomatosa da conjuntiva – aspecto macroscópico

Clinicamente a hiperplasia pseudoepiteliomatosa é uma lesão rapidamente progressiva que pode surgir como uma massa elevada com hiperqueratose, semelhante ao queratoacantoma da pele (Fig.5). É importante diferenciar esta lesão do carcinoma de células escamosas da conjuntiva. Em geral, a hiperplasia tem um início mais rápido e uma

mais rápida progressão (Shields and Shields 2008).

A nível histológico, o epitélio conjuntival pode tornar-se acantótico, paraqueratótico e/ou hiperqueratótico (Fig.6). Figuras mitóticas podem estar presentes, mas a atipia é geralmente deficiente. O espessamento epitelial ou leucoplasia pode levantar a suspeita que um carcinoma de células escamosas se está a desenvolver nestas lesões pré-existentes.



**Fig. 6:** Hiperplasia pseudoepiteliomatosa da conjuntiva – aspecto histopatológico

O tratamento desta lesão é a excisão completa e crioterapia, uma vez que esta é difícil de ser diferenciada tanto clínica como histologicamente do carcinoma (Shields and Shields 2004). O prognóstico é excelente.

### DISQUERATOSE INTRAEPITELIAL HEREDITÁRIA BENIGNA

13

A disqueratose intraepitelial hereditária benigna (HBID) é uma doença rara, de transmissão autossômica dominante, encontrada em 22-34% dos Índios *Haliwa*, uma tribo consanguínea tri-racial (Índios Americanos, Caucasianos e Afro-Americanos) que vive nos países de Halifax e Warren, na Carolina do Norte (Cummings et al. 2008). Também foi descrita noutras áreas dos E.U.A., em doentes sem antepassados Haliwa.

As manifestações oculares mais comuns da HBID são as placas epiteliais elevadas, bilaterais, de cor variando entre branco e cinzento, na conjuntiva peri-límbica nasal ou temporal. Estas placas podem fundir-se para rodear a córnea, invadir a córnea ou, ainda, permanecer como nódulos isolados. Placas semelhantes também podem surgir na mucosa oral. As lesões orais podem variar de esponjosas e brancas, a placas densas na mucosa labial e bucal, no pavimento da boca e na face ventral da língua (McLean et al. 1981).

Outra alteração clínica que pode ser identificada na conjuntiva bulbar adjacente é a presença de vasos sanguíneos dilatados. Estes vasos são responsáveis pela aparência vermelha do olho, aparência essa que muitas vezes é responsável pela discriminação de doentes com esta patologia, uma vez que pessoas não familiarizadas com HBID frequentemente atribuem esta aparência ao alcoolismo, uso de drogas ou a uma infecção ocular.

O envolvimento ocular começa na infância e tipicamente há múltiplas reactivações e remissões ao longo da vida, caracterizadas pela sensação de corpo estranho, epífora, fotofobia

ou ocasionalmente deterioração da acuidade visual, além das placas e da dilatação dos vasos sanguíneos já mencionados. Nas situações mais brandas, as lesões podem inclusivamente ser assintomáticas.

A HBID tem uma variação sazonal agravando na primavera e no verão. Nunca foi observada malignização destas lesões (Shields and Shields 2004).

Histopatologicamente há focos de epitélio conjuntival acantótico, paraqueratótico e hiperqueratótico com disqueratose (queratinização intraepitelial) proeminente. A membrana basal está intacta e o estroma geralmente contém colecções de células inflamatórias crónicas. O epitélio conjuntival adjacente pode variar de normal a epitélio escamoso estratificado espessado com ou sem células caliciformes.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com a conjuntivite límbica, pterígio, pingüécua, papiloma séssil, queratose actínica, displasia e carcinoma de células escamosas *in situ* ou invasivo.

Esta lesão é benigna e geralmente não requer tratamento agressivo. As lesões pequenas e pouco sintomáticas podem ser tratadas com lubrificantes oculares ou com o uso controlado de corticosteróides tópicos. As lesões maiores e sintomáticas podem ser tratadas com ressecção local e enxerto de membrana mucosa ou amniótica, se necessário (Shields and Shields 2004). A recorrência é comum (Shields et al. 1987).

### **PLACA QUERATÓTICA**

Placas queratóticas são lesões leucoplásicas caracterizadas pelo aparecimento de placas brancas e planas, que surgem gradualmente, tendo pouco ou nenhum potencial para crescimento maligno. Surgem geralmente na conjuntiva bulbar ou límbica, em especial na região interpalpebral (Spencer 1985).

Histologicamente são constituídas por acantose e paraqueratose com queratinização do epitélio conjuntival.

Geralmente não se conseguem distinguir clinicamente da neoplasia intraepitelial da conjuntiva, que tem um maior potencial para evoluir para carcinoma, pelo que a existência de leucoplasia na conjuntiva é uma indicação relativa para excisão-biópsia cirúrgica e crioterapia complementar. Contudo, também é aceitável, em doentes mais idosos, seguir apenas a progressão das lesões, uma vez que o prognóstico é geralmente excelente, mesmo que se trate de uma neoplasia intraepitelial da conjuntiva (Shields and Shields 2008).

### **QUERATOSE FOLICULAR INVERTIDA**

A queratose folicular invertida é uma lesão rara que surge como um nódulo solitário benigno, predominantemente na pele da face. O doente é, na maior parte dos casos, do sexo masculino, de meia-idade ou idoso (geralmente entre os 45 e 70 anos) e de raça caucasiana (Cakmak et al. 2004). A lesão pode surgir em qualquer superfície da pele, sendo os locais mais frequentes a pálpebra superior e a região malar. Pode também surgir na conjuntiva, apesar de não ser muito comum.

Clinicamente pode surgir como uma massa queratótica nodular ou como uma massa em forma de verruga que pode ser papilomatosa ou pigmentada. Pode ser confundida com queratose actínica, queratose seborreica, verruga vulgar, queratoacantoma, carcinoma de células escamosas ou com lesões queratóticas pigmentadas da pele.

O termo “queratose folicular invertida” foi introduzido por Helwing, em 1954, porque ele acreditava que esta lesão tinha origem num folículo piloso. Contudo vários estudos sugeriram que esta não teria origem num folículo piloso, uma vez que não foram encontradas evidências histológicas que apoiassem esta teoria, mas seria antes uma forma de queratose

seborreica irritativa (Shields and Shields 2008). A sua origem continua no entanto a ser um ponto controverso.

Histopatologicamente a queratose folicular invertida caracteriza-se por acantose lobular com proliferação intercalada de células escamosas e basais. Tipicamente, o epitélio apresenta remoinhos escamosos mal-definidos dentro do epitélio acantótico.

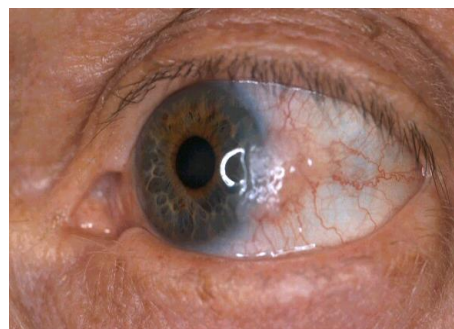
Geralmente a lesão pode estar presente durante semanas ou meses, até haver a procura de tratamento. O tratamento desta lesão é semelhante ao preconizado para a queratose seborreica. A lesão pode ser excisada ou apenas vigiada dependendo das circunstâncias clínicas. Na região palpebral a lesão pode ter que ser excisada por questões cosméticas ou devido à interferência com o uso de óculos. A excisão pode ser acompanhada de curetagem e/ou crioterapia (Shields and Shields 2008). A recorrência não é comum se a excisão for completa, no entanto tem tendência para recorrer se não for excisada completamente.

A lesão cutânea, tal como as conjuntivais, por si só não tem potencial maligno, pelo que o prognóstico é excelente.

### B. Pré-Malignas

#### QUERATOSE ACTÍNICA

A queratose actínica, ou queratose senil, é uma proliferação epitelial geralmente localizada sobre um pterígio ou pingüecula cronicamente inflamados (Fig.7). Tal como a placa queratótica, desenvolve-se com mais frequência na conjuntiva límbica ou bulbar,

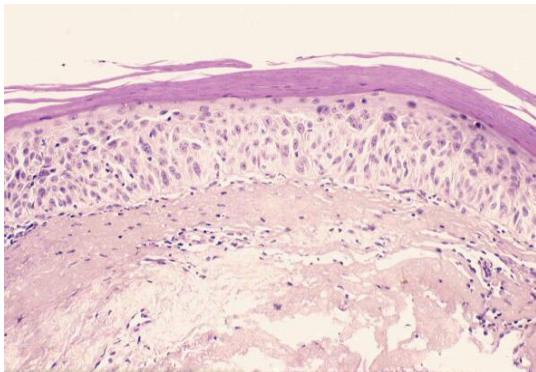


**Fig. 7:** Queratose actínica da conjuntiva - aspecto macroscópico



em especial na região interpalpebral. Acredita-se que esta lesão esteja relacionada com a exposição prolongada da conjuntiva à luz ultravioleta (Spencer 1985).

Clinicamente pode ter uma aparência espumosa ou leucoplásica, sendo difícil de distinguir da placa queratótica, da hiperplasia pseudocarcinomatosa ou do carcinoma de células escamosas da conjuntiva.



**Fig. 8:** Queratose actínica da conjuntiva – aspecto histopatológico

Histologicamente, o seu grau de atipia celular pode variar desde uma leve acantose, paraqueratose e queratinização (características semelhantes às das lesões benignas) até um pleomorfismo grave e disqueratose com mitoses anormais (mais característico de uma displasia grave) (Fig.8).

O tratamento desta lesão é semelhante ao preconizado para a placa queratótica, pelos mesmos motivos, pelo que a excisão cirúrgica, seguida de crioterapia, é a melhor opção (Shields and Shields 2008).

### **NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DA CÓRNEA E DA CONJUNTIVA (CIN): DISPLASIA EPITELIAL E CARCINOMA *IN SITU***

A neoplasia de células escamosas pode surgir como uma lesão localizada, confinada à superfície epitelial, ou como um carcinoma de células escamosas invasivo que ultrapassa a membrana basal e invade o estroma subjacente. A primeira não tem potencial para metastizar, mas a segunda pode atingir os linfáticos da conjuntiva e metastizar para gânglios linfáticos regionais. O termo usado para a variante confinada à superfície epitelial é neoplasia

intraepitelial da córnea e da conjuntiva (CIN). Alguns alguns autores subdividem a CIN em displasia e carcinoma *in situ* (Shields and Shields 2004).

A CIN é geralmente unilateral e acomete com mais frequência homens de meia-idade e idosos. São vários os factores de risco associados à CIN, sendo os mais importantes, a pele clara e a exposição prolongada à radiação ultravioleta. A presença de HPV, a exposição aos derivados do petróleo e ao fumo de tabaco, o uso de lentes de contacto e a infecção pelo HIV também têm sido implicados na sua patogénese (Santos et al. 2004).

Geralmente esta lesão está confinada ao epitélio, mas pode progredir para carcinoma de células escamosas invasivo e, por isso, é considerada uma lesão pré-maligna.

Clinicamente a CIN pode ter variadas formas, mas geralmente é uma lesão carnuda, de aspecto gelatinoso, séssil ou ligeiramente elevada. Em geral situa-se no limbo, a nível da fissura interpalpebral, e menos frequentemente na conjuntiva palpebral ou no fórnix. A lesão límbica pode-se expandir para o epitélio da



Fig. 9: CIN da conjuntiva – aspecto macroscópico

córnea adjacente, onde pode surgir como uma opacidade superficial, avascular ou com pequenos vasos sanguíneos (Fig.9). Pode surgir uma placa branca (leucoplasia) na superfície da lesão, devido a uma hiperqueratose secundária mas, no entanto, esta é pouco frequente. Uma extensa leucoplasia deve levantar a suspeita de um carcinoma de células escamosas invasivo.

Os sintomas podem variar de um estado assintomático a uma dor grave, perda de visão, olho vermelho ou irritação ocular.

Histologicamente, o CIN é uma displasia do epitélio superficial ocular que não invade a substância própria da conjuntiva ou a camada de Bowman da córnea. As lesões **displásicas** têm um grau de atipia celular e de desorganização das células que pode ser ligeira, moderada

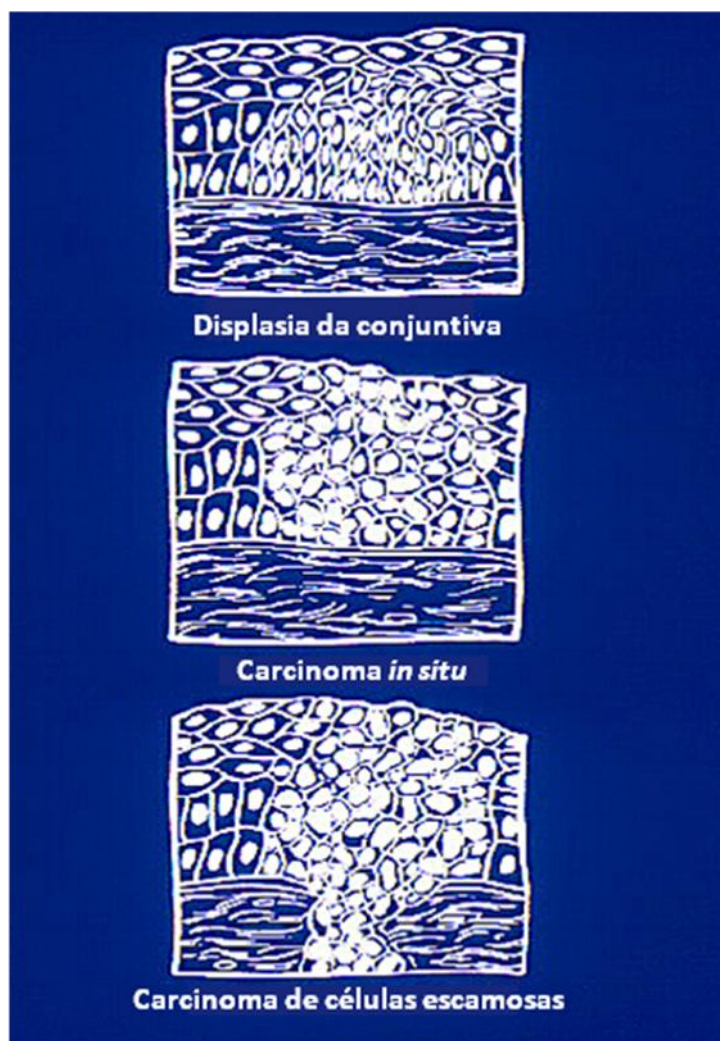


Fig. 10: Esquema do aspecto histológico do CIN da conjuntiva

ou grave. Há substituição de parte da espessura do epitélio por células anaplásicas que perderam a maturação normal. Estas alterações são menos graves do que as que ocorrem no carcinoma *in situ* e, ao contrário deste, na displasia as anormalidades celulares não envolvem a totalidade da espessura do epitélio (Fig.10). Nalgumas lesões, a displasia grave e o carcinoma *in situ* são quase indistinguíveis (Spencer 1985).

Já no **carcinoma *in situ*** geralmente há substituição de superfície epitelial normal por células epiteliais anormais que perderam a sua normal maturação, afectando a espessura total do epitélio. As alterações são confinadas ao epitélio e a membrana basal está intacta (Spencer 1985). Em ambas as variantes há uma abrupta demarcação entre o epitélio afectado e o epitélio adjacente normal. Ao contrário do carcinoma invasivo, a hiperqueratose e disqueratose são pouco comuns.

Apesar de o diagnóstico de CIN ser feito histopatologicamente, há traços característicos que por vezes permitem suspeitar de um diagnóstico clínico. A excisão completa é o melhor método para estabelecer o diagnóstico, e a biópsia excisional raramente está indicada. Contudo, há quem defenda a citologia aspirativa ou a citologia por impressão para estabelecer antecipadamente o diagnóstico (Shields and Shields 2008).

O tratamento de escolha é a excisão completa com margens adequadas, associada à crioterapia. Há modalidades alternativas tais como a mitomicina C tópica, o interferão  $\alpha$ -2 $\beta$  e o 5-fluorouracilo, que têm sido usadas com algum êxito (Kiire and Dhillon 2006). A mitomicina C é um potente alquilante, altamente tóxico, que inibe a síntese de DNA erradicando o CIN. Pode ser usada como primeira opção, como adjuvante ou para tratar recidivas. Os principais efeitos colaterais são uma leve hiperémia, irritação ocular, lacrimejo, fotofobia, queratopatia punctiforme e dor (Santos et al. 2004). O 5-fluorouracilo pode ser uma opção para doentes resistentes à mitomicina C e alguns casos de CIN foram tratados com sucesso com recurso ao interferão  $\alpha$ -2 $\beta$  tópico e/ou injectado a nível subconjuntival (Kiire and Dhillon 2006).

A excisão incompleta tem sido associada a uma elevada taxa de recorrência. O crescimento lento das recorrências (que pode variar de um mês até onze anos), combinado com o potencial para malignizar, é razão suficiente para que alguns autores sugiram que todos os doentes com história de CIN sejam seguidos anualmente até ao fim da vida (Santos et al. 2004). O CIN é uma lesão importante e deve ser bem estudada e conhecida, uma vez que se está a tornar mais comum, pode ser uma marca de infecção por HIV, é desfigurante, e pode progredir para carcinoma invasivo, com potencial para metastizar. O diagnóstico precoce e a implementação de medidas preventivas para reduzir a sua incidência assumem um papel importante na redução da sua morbidade e incidência.

### C. Malignas

Os tumores malignos da conjuntiva não são incomuns em muitos locais do mundo. Em geral, este grupo de neoplasias progride lentamente e são tumores pouco agressivos. Contudo, se o tratamento tarda em ser instituído, as lesões podem invadir os tecidos vizinhos incluindo o globo ocular, as pálpebras e os tecidos orbitários, levando a uma grave perda da acuidade visual, perda do globo ocular ou deformidades a nível da face. O diagnóstico precoce e tratamento dos tumores malignos da conjuntiva é mandatório para prevenir recorrências e complicações relacionadas com o tumor (Soysal and Ardiç 2008).

### CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Quando o CIN ultrapassa a membrana basal do epitélio, e invade o estroma subjacente e outras estruturas, é classificado como carcinoma de células escamosas invasivo. Devido à resistência da membrana de Bowman, a invasão ocorre quase exclusivamente na porção conjuntival da lesão (Papaioannou et al. 2008).

O carcinoma de células escamosas é menos frequente que o CIN, mas é o tumor epitelial maligno mais comum da conjuntiva. Surge com mais frequência no sexo masculino, em doentes idosos, de raça caucasiana, e na área interpalpebral da conjuntiva perilímbica. Atinge, ainda, com grande frequência, doentes com xeroderma pigmentoso, eczema atópico, e outras situações que predis põem para malignidades epiteliais. A disfunção dos linfócitos T, observada nestas situações, poderá ter um papel importante na transformação maligna do epitélio conjuntival (Shields and Shields 2008).

Tem havido um aumento da incidência do carcinoma de células escamosas da conjuntiva em doentes com infecção HIV, em especial nos jovens adultos africanos (Yoon

and Grossniklaus 1997). Presumivelmente são factores associados ao desenvolvimento do carcinoma de células escamosas da conjuntiva, a exposição prolongada à luz ultravioleta, a infecção por HIV, o HPV, o fumo de tabaco, os derivados do petróleo, a cor clara do cabelo, o uso crónico de lentes de contacto e as síndromas de imunodeficiência (DeBacker and Dryden 2008). Em doentes medicamente imunodeprimidos ou nos HIV positivos, o risco de desenvolvimento do neoplasia maligna é maior, assim como é maior o risco de progressão para doença metastática.

Clinicamente o carcinoma de células escamosas é semelhante ao CIN e, por vezes, não se conseguem diferenciar clinicamente (Fig.11). A sua aparência varia com o grau de diferenciação dos seus componentes celulares, a sua vascularização, a quantidade de inflamação associada e a sua duração. Lesões bem

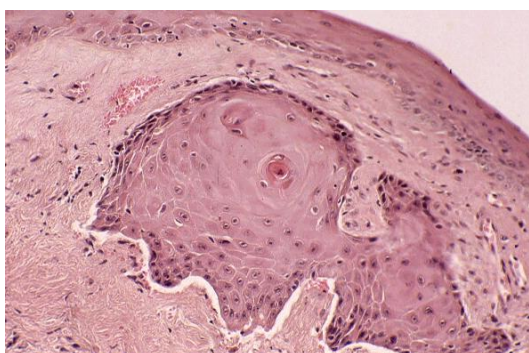


**Fig. 11:** Carcinoma de células escamosas da conjuntiva – aspecto macroscópico

diferenciadas, que contêm células queratinizadas, podem crescer muito lentamente e assemelham-se a um pterígio ou terem uma aparência leucoplásica. Por outro lado, as lesões pouco diferenciadas, com poucas células queratinizadas, podem ter uma aparência gelatinosa ou semi-transparente e ter uma rápida alteração da sua configuração.

Duas variantes pouco comuns, mas bastante agressivas, do carcinoma de células escamosas da conjuntiva, são a forma mucoepidermóide e a de células espinhosas. Correspondem a menos de 5% dos casos de carcinoma de células escamosas. Estes tumores têm uma grande capacidade de serem localmente agressivos, pelo que devem ser diferenciados do carcinoma de células escamosas convencional que apresenta um melhor prognóstico (Shields and Shields 2008).

O diagnóstico é histológico e é feito após excisão completa da lesão. A biópsia incisional geralmente não está indicada para estabelecer o diagnóstico, a não ser que o tumor seja largo e difuso. Tal como para o CIN, alguns autores preconizam a citologia por impressão para estabelecer um diagnóstico. Além disso, a profundidade da invasão límbica do carcinoma pode ser estimada pela ultrassonografia de alta frequência (Shields and Shields 2008).



**Fig. 12:** Carcinoma de células escamosas da conjuntiva – aspecto histopatológico

Histologicamente, a maior parte dos carcinomas de células escamosas são bem diferenciados e muitas vezes exibem queratinização da superfície (Fig.12). O estroma está geralmente inflamado e contém coleções de células epiteliais atípicas que proliferam por baixo da superfície epitelial. Há uma grande variação no tamanho e configuração das células invasoras, dependendo do grau de diferenciação, pelo que se podem encontrar células hiperplásicas, hipercrômicas, queratinizadas, coleções concêntricas de células queratinizadas, perda de coesão celular e figuras mitóticas atípicas.

O tratamento varia de acordo com a extensão da lesão. Em geral, o tratamento de lesões na área límbica envolve uma epiteliectomia com álcool do componente corneano e uma escleroconjuntivectomia lamelar parcial, com amplas margens, do componente conjuntival. Geralmente a excisão é seguida de crioterapia na conjuntiva bulbar adjacente à lesão. Tumores na região do fórnix podem ser tratados por ressecção total e crioterapia. Já o tratamento de uma invasão mais extensa da órbita geralmente requer uma exenteração orbitária. Nos casos em que uma grande parte da conjuntiva é sacrificada, pode ser usado um

enxerto de membrana mucosa ou amniótica para a sua reconstrução. Para doentes com tumores extensos ou aqueles em que os tumores são recorrentes, é aconselhado o tratamento com a mitomicina C tópica, 5-fluorouracilo ou interferão (Shields and Shields 2004).

O prognóstico é geralmente bom. Com as técnicas modernas, a taxa de recorrência local é de cerca de 5% e a metastização para gânglios linfáticos regionais anda à volta de 2%. Raramente as lesões não tratadas, ou incompletamente tratadas, podem atravessar a lamela córneo-escleral e atingir a câmara anterior, ou podem atravessar o septo orbitário e invadir os tecidos orbitários adjacentes ao globo ocular. O prognóstico é pior em doentes com a variante de células espinhosas ou mucoepidermóide, ou nos imunodeprimidos, particularmente naqueles com SIDA (Shields and Shields 2008).

### **CARCINOMA DE CÉLULAS ESPINHOSAS**

O carcinoma de células espinhosas é uma variante, pouco diferenciada, do carcinoma de células escamosas, e é raro surgir na conjuntiva. Este tende a ser mais invasivo localmente que o carcinoma de células escamosas e tem uma maior tendência para metastizar. Além disso, ao contrário do carcinoma de células escamosas, tem mais tendência para se estender para lá da esclera e da córnea, atingindo o interior do globo ocular.

Estes tumores também foram observados na pele, nas vias respiratórias, no esófago e noutras membranas mucosas (Spencer 1985).

Histologicamente, as células espinhosas hipercromáticas e pleomórficas podem ser indistinguíveis dos fibroblastos. Apesar de tipicamente ter uma localização superficial, a sua continuidade com a superfície epitelial subjacente pode não ser evidente. Esta lesão pode ser confundida com um fibrossarcoma, um melanoma amelanocítico, um schwannoma maligno, um leiomiossarcoma ou com um histiocitoma fibroso maligno (Huntington et al. 1990).



Estudos de imuno-histoquímica e microscopia electrónica podem ser usados para confirmar a origem epitelial das células (Shields and Shields 2008).

O tratamento é semelhante ao tratamento standard para o carcinoma de células escamosas, mas é quase sempre aconselhável uma excisão ampla (Shields and Shields 2008). Os doentes com invasão intraocular muitas vezes necessitam de enucleação do olho afectado (Shields et al. 2007).

O prognóstico é pior que aquele para os doentes com carcinoma de células escamosas.

### **CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE**

O carcinoma mucoepidermóide é uma variante do carcinoma de células escamosas. Os carcinomas deste tipo são pouco comuns e geralmente surgem em indivíduos mais velhos, na sétima década de vida (Spencer 1985).

É formado por células produtoras de muco e células epidermóides (escamosas). Surge primariamente nas glândulas salivares, mas também pode ser encontrado nas vias respiratórias e mais raramente noutros locais, como o saco lacrimal, a glândula lacrimal e a conjuntiva.

A apresentação clínica mais comum é a de uma massa límbica/peri-límbica que geralmente é interpalpebral. Clinicamente pode ser muito idêntico ao carcinoma de células escamosas sendo, por vezes, difícil distingui-los. Pode ter uma aparência mais amarela, globular e cística que o carcinoma de células escamosas típico.

Em algumas lesões, o material mucinoso acumula-se dentro de quistos delimitados por epitélio. A produção de mucina pode ser encontrada apenas numa pequena porção do tumor e, em alguns casos, a mucina não é encontrada na lesão original, mas está presente apenas nas recorrências. Há autores que sugerem que o envolvimento intraocular deste carcinoma é

necessário para a diferenciação mucinosa destes tumores, e que possivelmente a metaplasia mucinosa é induzida por factores intraoculares (Robinson et al. 2006).

Aquando do diagnóstico desta lesão deve ser tomada alguma precaução, uma vez que há outra lesão pouco comum - a hiperplasia pseudoadenomatosa benigna - que pode conter abundantes células caliciformes secretoras de muco, e simular um carcinoma mucoepidermóide (Shields and Shields 2008). É importante ainda diferenciar o carcinoma mucoepidermóide do carcinoma de células escamosas convencional, uma vez que este tem um comportamento local mais agressivo que o carcinoma de células escamosas, e tem tendência para invasão intraocular e intraorbitária, assim como para recorrência se não for completamente excisado. O carcinoma mucoepidermóide, apesar de ser uma neoplasia agressiva, geralmente não metastiza para focos distantes.

A excisão local, com ou sem crioterapia adjuvante, é o tratamento inicial mais comum para esta lesão. Todavia a taxa de recorrência situa-se à volta dos 84%, em contraste com os 5% de recorrência do carcinoma de células escamosas tratado com excisão local. Isto mostra que o tratamento cirúrgico standard que é usado para o carcinoma de células escamosas, quando usado no mucoepidermóide é inadequado (Robinson et al. 2006). Muitos autores sugerem então um tratamento mais agressivo com excisão ampla, crioterapia adjuvante e enucleação/exenteração em adição a radioterapia para lesões recorrentes (Kapur et al. 2005).

É necessário um seguimento muito apertado deste tipo de lesões pelo risco de recidiva e, mais raramente, pelo risco de metástases tardias à distância (Hwang et al.2000).

Este carcinoma comporta-se muito mais agressivamente que outros tumores conjuntivais malignos, pelo que tem um pior prognóstico (Soysal and Ardiç 2008). O seu prognóstico é muito pior que o do carcinoma de células escamosas convencional e assemelha-se ao da variante de células espinhosas.

### 3. LESÕES CONGÊNITAS

A maioria dos tumores congênitos da conjuntiva são coristomas, que são malformações tumorais benignas constituídas por tecidos normais mas que têm uma localização anômala. Pode ser observado tecido epitelial, tecido dérmico, tecido neural, tecido cartilagíneo ou ósseo, tecido muscular liso, tecido lacrimal, tecido de glândulas sudoríparas e tecido de glândulas sebáceas, em qualquer combinação (Mishriki 2004).

Estas lesões podem estar presentes ao nascimento, ou tornarem-se clinicamente aparentes logo após o parto e, geralmente, têm pouco ou nenhum potencial de crescimento autónomo. São lesões bastante frequentes na infância, estando entre as três lesões epibulbares mais frequentes nestas idades (22%). As outras duas lesões mais frequentes são os nevus (23,4%) e as lesões epiteliais, incluindo os quistos de inclusão epiteliais e os papilomas (os dois juntos correspondendo a 29,4%) (Gayre et al. 2002). Apesar da presença em idade jovem, os coristomas são esporádicos e sem tendência hereditária (Shields and Shields 2004).

São três os tipos de coristomas que estão bem descritos na literatura: o dermóide límbico, que é uma lesão sólida e bem definida; o dermolipoma que é uma lesão mais difusa, e o coristoma complexo que varia no seu conteúdo e configuração (Spencer 1985). Um coristoma simples contém apenas um tipo de tecido ectópico (dermóide límbico e dermolipoma), enquanto que o coristoma complexo é formado por combinações variáveis de tecido ectópico. Existem outros coristomas que são mais raros, tais como o coristoma ósseo epibulbar, o coristoma das glândulas lacrimais e o coristoma respiratório.

Todos estes tipos de coristomas podem surgir como lesões oculares isoladas ou em associação com anormalidades afectando outros tecidos (síndrome de Goldenhar, disostose mandibulofacial, síndrome neurocutânea) (Spencer 1985).

## DERMÓIDE LÍMBICO

O dermóide límbico é uma lesão firme, de cor amarelo-esbranquiçada e bem definida, que envolve a conjuntiva bulbar ou o limbo córneo-escleral. Geralmente é solitário mas, por vezes, pode ser encontrada mais do que uma lesão. Caracteristicamente situa-se próximo do limbo infero-temporal, mas também se pode estender para a córnea central ou localizar-se noutros quadrantes da superfície bulbar.

A maioria dos dermóides límbicos é superficial e atingem a porção média e externa do estroma córneo-escleral. Podem variar no seu tamanho (desde 2 a 15mm de diâmetro e 0 a 10mm de espessura), configuração e cor. De acordo com o seu tamanho, podem ser classificados em 3 tipos: dermóide límbico pequeno, que geralmente não ultrapassa os 5mm de diâmetro; dermóide límbico grande, que muitas vezes envolve a superfície total da córnea, mas não ultrapassa em profundidade a membrana de Descement; e o dermóide límbico extenso, que pode invadir a córnea, a câmara anterior e o estroma da íris. Os vários tipos estão relacionados com a altura do desenvolvimento embrionário em que o dermóide se formou, sendo que os tipos mais graves são os que se formam mais cedo (Shields and Shields 2004).

A existência ocasional de colobomas palpebrais associados a dermóides, sugere que a patogénese do dermóide límbico pode estar relacionada, em parte, com o desenvolvimento e fusão aberrantes das pálpebras e com o deslocamento de elementos palpebrais para o limbo. Esta hipótese é apoiada pela presença de estruturas pilo-sebáceas dentro do dermóide límbico (Spencer 1985).

Clinicamente os dermóides pequenos são muitas vezes assintomáticos, mas lesões grandes podem causar irritação, astigmatismo e inadequado encerramento palpebral. É muitas vezes observada uma linha lipídica amarela-esbranquiçada no estroma da córnea adjacente (Shields and Shields 2008).

Histologicamente são cobertos por epitélio escamoso estratificado, que algumas vezes produz queratina, mas geralmente é fino e não queratinizado. Profundamente ao epitélio, existe um tecido colagêneo denso com folículos pilosos, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e, por vezes, gordura.

Pode surgir uma lesão isolada ou associada à síndrome de Goldenhar. Por isso, o doente deve ser avaliado para a presença de apêndices pré-auriculares ipsilaterais ou bilaterais, perda de audição, coloboma palpebral, dermolipoma orbito-conjuntival e anomalias vertebrais cervicais que compreendem esta síndrome não hereditária (Shields and Shields 2004).

O tratamento depende do tamanho da lesão e se esta é assintomática ou não. Para lesões pequenas e visualmente assintomáticas a observação é a melhor opção. Já para uma lesão grande ou sintomática, a abordagem terapêutica passa por uma queratoesclerectomia lamelar com sutura do tecido adjacente, se o defeito for superficial, ou usando enxertos de córnea se o defeito for profundo ou atingir toda a sua espessura. São razões para a remoção cirúrgica desta lesão, a ambliopia, o astigmatismo secundário, a invasão do eixo visual, o inadequado encerramento palpebral e questões cosméticas. Nestes casos, a remoção precoce é preconizada para se obter um melhor resultado cosmético, no entanto, esta mesma remoção precoce nada vai alterar ao nível dos erros refractivos, astigmatismo e diminuição da acuidade visual presentes no pré-operatório. Quando a lesão envolve a córnea central, pode ser necessária uma queratoplastia lamelar ou penetrante (Shields and Shields 2004, Shields and Shields 2008).

## DERMOLIPOMA

O dermolipoma é um tumor fusiforme, amarelado, flutuante, mole e que geralmente se encontra localizado na conjuntiva supero-temporal, sendo por isso melhor visualizado estando o doente a olhar infero-nasalmente. Pode ser lobulado e, muitas vezes, estende-se superior e posteriormente, entre os músculos recto lateral e superior, aproximando-se da glândula lacrimal. Outras vezes, também se pode estender posteriormente para a órbita ou anteriormente em direcção à córnea (Spencer 1985).

Acredita-se que seja uma lesão congénita e que esteja presente ao nascimento, mas esta permanece tipicamente assintomática durante anos, e pode não ser detectada até à idade adulta, altura em que se detecta uma protuberância no fórnix conjuntival supero-temporal (Shields and Shields 2004).

Os dermolipomas geralmente são assintomáticos, mas ocasionalmente a massa pode pressionar o globo e produzir astigmatismo. São, em geral, lesões benignas e isoladas. Contudo, podem surgir no contexto de doenças sistémicas incluindo a disostose mandibulo-facial (síndrome de Treacher-Collins ou síndrome de Franceschetti), a síndrome do nevus epidérmico de Solomon e a lipomatose encefalo-craneo-cutânea (Mishriki et al. 2004).

Histologicamente o epitélio é do tipo escamoso estratificado e pode estar parcialmente queratinizado. O estroma contém feixes de colagénio semelhantes aos encontrados no dermóide límbico. Contudo, estruturas pilo-sebáceas estão geralmente ausentes e há uma quantidade desproporcionada de tecido adiposo, particularmente na zona mais profunda da lesão (Spencer 1985).

Na TAC e na Ressonância Magnética, o dermolipoma tem características semelhantes à gordura orbitária pelo que podem ser indistinguíveis.

A maioria dos dermolipomas não requer tratamento, mas aqueles de maiores dimensões e sintomáticos, ou os que não são cosmeticamente aceitáveis, podem ser tratados com excisão total da lesão orbito-conjuntival ou pela simples remoção da porção anterior de uma maneira semelhante à usada para remover o prolapso da gordura orbitária (Shields and Shields 2004). Complicações tais como restrição dos movimentos do globo ocular, astigmatismo e perfuração do globo ocular podem surgir, decorrentes da presença desta lesão. Por outro lado, a cirurgia pode lesar a glândula lacrimal e os músculos rectos. Por isso, a cirurgia só deve ser realizada por oftalmologistas experientes (Mishriki 2004).

### **CORISTOMA COMPLEXO**

O coristoma complexo da conjuntiva é uma lesão congénita não hereditária que contém mais do que um tipo de tecido ectópico, entre os quais glândulas lacrimais, cartilagem, tecido muscular e tecido adiposo. Apresenta uma variação considerável, desde uma lesão pequena e minimamente sintomática, a uma lesão grande que envolve a conjuntiva e atinge uma porção da córnea. Pode ser visível na área interpalpebral ou estar escondida pela pálpebra superior. Estas lesões podem inclusivamente assemelhar-se clinicamente a dermóides límbicos, dermolipomas ou pterígios.

Histologicamente é uma lesão coberta por um epitélio escamoso estratificado. O estroma subjacente contém elementos de glândulas lacrimais, lóbulos de tecido adiposo, cartilagem, feixes de nervos e feixes de tecido muscular liso (Sangwan et al. 2003). Os traços mais característicos são os de um dermolipoma associado a glândulas lacrimais ectópicas e cartilagem hialina madura.

O coristoma complexo tem uma associação com uma síndrome designada síndrome do nevus organóide. São características desta síndrome, além do coristoma epibulbar complexo:

o nevus sebáceo de Jadassohn que, em geral, se localiza a nível da face, na área retroauricular ou no couro cabeludo, e atraso mental e convulsões, geralmente secundários a quistos aracnóides e atrofia cerebral. Pode ainda ser observado a nível ocular, uma cartilagem esclerocoroideia posterior. O nevus sebáceo de Jadassohn com o avançar dos anos, pode originar um carcinoma de células basais ou outros tumores cutâneos benignos ou malignos.

O tratamento depende do tamanho, localização e efeitos mecânicos da lesão nas estruturas adjacentes. São opções terapêuticas a simples observação da lesão ou a excisão local ampla, com posterior reconstrução com enxerto de membrana mucosa. Em casos mais raros, em que a lesão é muito extensa e/ou quando a lesão causa uma ambliopia grave, pode ser necessária a enucleação modificada com reconstrução da superfície ocular (Shields and Shields 2004).

## 4. LESÕES COM ORIGEM NAS GLÂNDULAS ANEXIAIS

### A. Benignas

#### **ONCOCITOMA**

O oncocitoma é uma lesão pouco frequente que surge na conjuntiva ou na carúncula, mas que também se pode desenvolver a nível da glândula lacrimal e saco lacrimal, assim como noutras estruturas glandulares e mucosas do corpo. Oncocitomas já foram também observados nas glândulas salivares, na parótida e na tiróide. Esta lesão é geralmente benigna,



no entanto, casos esporádicos de adenocarcinoma oncocítico do saco e glândula lacrimal já foram observados.

A lesão é geralmente assintomática, tem predileção pelo sexo feminino, e por indivíduos acima dos 50 anos de idade. Como em geral é benigna, e encontrada em indivíduos idosos, acredita-se que seja uma lesão crónica.

O padrão histológico é variado e podem ser encontradas células organizadas em placas, cordões ou ninhos e, ainda, em forma de estruturas ductais ou estruturas glandulares quísticas. As células são geralmente grandes, com citoplasma aumentado de volume devido ao aumento intracelular do número de mitocôndrias. Além disso, o citoplasma pode estar preenchido por material granular eosinofílico. Esta transformação para células grandes não é específica e, como já mencionado, pode ocorrer em várias estruturas glandulares e mucosas do corpo humano.

A ressecção completa é aconselhada pelo risco, ainda que raro, de transformação maligna (Sagoo et al. 2008).

### **ADENOMA PLEOMÓRFICO**

O adenoma pleomórfico ou tumor misto benigno é o tumor epitelial benigno das glândulas lacrimais mais comum. Pode ser encontrado em todas as idades, dos 7 aos 77 anos, sendo a média os 39 anos (Alyahya et al. 2006).

Este tumor desenvolve-se quase sempre a nível do lobo orbitário profundo da glândula lacrimal, apesar do lobo palpebral também poder dar origem a este tumor. Mais raramente, pode ter origem nas glândulas lacrimais acessórias de Krause e Wolfring, que são consideradas ramificações do lobo palpebral da glândula lacrimal principal. Estas glândulas acessórias são mais abundantes a nível da conjuntiva palpebral superior, comparativamente

com a inferior, e são histologicamente semelhantes à glândula lacrimal principal, pelo que podem ser afectadas pelos mesmos tipos de tumores. Adenomas pleomórficos com origem em tecido lacrimal ectópico também são observados na órbita, sobrancelhas e pálpebra superior, não tendo nenhuma conexão com a glândula lacrimal principal.

O adenoma pleomórfico clinicamente apresenta-se com deslocamento para dentro e para baixo do globo ocular com proptose, limitação mecânica dos movimentos oculares para cima e para fora, e uma massa palpável, solitária ou multilobulada no ângulo supero-externo da órbita, que pode variar entre os 4 e os 17 mm. A compressão directa do globo pode causar alterações refractivas, queratite de exposição, papiledema ou compressão dos vasos retinianos centrais. Na ausência das características atrás descritas, a origem do tumor pode ser nas glândulas lacrimais acessórias, quando o tumor está aderente à placa tarsal ou no tecido de glândulas lacrimais ectópicas, quando o tumor não é aderente a estruturas profundas e se localiza num local pouco comum. Os tumores nas glândulas lacrimais acessórias de Krause, devido à sua localização anatómica no topo do fundo de saco conjuntival, podem surgir com proptose e deslocamento do globo ocular, mas a massa principal não se localiza classicamente no ângulo supero-externo da órbita. Os tumores das glândulas de Wolfring, devido à sua localização junto à extremidade superior do tarso, surgem como tumores palpebrais (Kapoor et al. 1977).

Histopatologicamente é constituído por componentes epiteliais e componentes mesenquimatosos. As células epiteliais glandulares formam ilhas ou cordões, num estroma mucóide que muitas vezes exhibe metaplasia condróide. Formam ainda uma dupla camada em que a camada interna é secretora e a externa é de natureza mioepitelial (Shields and Shields 2008).

O adenoma pode ocasionalmente sofrer transformação maligna para adenocarcinoma pleomórfico, no entanto, é pouco frequente.

O tratamento geralmente consiste na remoção cirúrgica completa da lesão. A remoção incompleta do adenoma predispõe para a recorrência, e ocasionalmente à transformação maligna tardia da lesão (Alyahya et al. 2006).

O prognóstico é geralmente excelente.

### **SIRINGOMA**

É um tumor benigno com origem na porção intraepidérmica dos ductos sudoríparos écrinos. Surge predominantemente em mulheres na puberdade, com predileção pelas 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> décadas de vida, podendo surgir também mais tarde. Segundo Lee et al. e Silva et al. esta lesão acomete cerca de 0,6% da população geral.

Os siringomas surgem tipicamente como pápulas de textura mole, únicos ou múltiplos, da cor da pele ou ligeiramente amarelados, geralmente com cerca de 1-3 mm de diâmetro e com maior frequência a nível da pálpebra inferior. A variante múltipla do siringoma é mais comum e muitas vezes é bilateral e simétrica. Os siringomas múltiplos geralmente não estão associados a outras patologias. Contudo, alguns estudos indicam que são mais comuns em doentes com síndrome de Down, síndrome de Marfan e síndrome de Ehlers-Danlos (Shields and Shields 2008). Para a maioria dos casos de siringoma, a etiologia é desconhecida. No entanto há estudos, em que o papilomavirus humano foi detectado no siringoma solitário da pálpebra sugerindo etiologia viral (Shields and Shields 2008).

Friedman & Butler propuseram uma classificação do siringoma, de acordo com as 4 principais variantes clínicas: forma localizada, forma familiar, forma associada à síndrome de

Down e a forma generalizada que compreende o siringoma múltiplo e o eruptivo (Lee et al. 2007).

A nível histológico é formado por cordões e ninhos de células sólidas com ductos, localizados dentro de um estroma fibroso denso. Os ductos são delimitados por uma dupla camada de células epiteliais comprimidas, que por vezes assume uma forma de vírgula.

O tratamento desta lesão geralmente é a observação. Uma lesão solitária grande pode requerer excisão cirúrgica para excluir malignidade. Outros métodos para tratamento incluem electrodissecação e curetagem, dermoabrasão, laser de CO<sub>2</sub> associado a ácido tricloroacético, anticorpos monoclonais anti-glândulas écrinas, tretinoína tópica, atropina tópica, electrocoagulação, entre outros.

Apesar do siringoma solitário ser citologicamente benigno, pode recorrer após a excisão incompleta e exibir um comportamento agressivo (Shields and Shields 2008).

### **ADENOMA SEBÁCEO**

O adenoma sebáceo da conjuntiva é uma lesão benigna, pouco frequente, com origem nas glândulas sebáceas. A raridade desta lesão é bem documentada por dois estudos que relataram 2455 e 1643 casos de tumores conjuntivais e nenhum deles era um adenoma sebáceo conjuntival (Kiratli et al. 2007). As glândulas sebáceas estão mais frequentemente associadas a folículos pilosos e a nível ocular geralmente estão concentradas no tarso (glândulas de Meibómio) e em redor dos cílios (glândulas de Zeiss). É raro encontrar glândulas sebáceas na conjuntiva. Uma excepção é a carúncula, uma região especial da conjuntiva que, além de elementos da conjuntiva, também é constituída por elementos cutâneos, tendo por isso glândulas sebáceas e podendo dar origem a estes tumores.

Há uma associação bem conhecida entre tumores sebáceos e neoplasias viscerais, denominada síndrome de Muir-Torre. Trata-se de uma doença autossômica dominante, descrita por Muir et al. em 1967 e por Torre em 1968. Esta síndrome é caracterizada pela presença de tumores sebáceos tais como o adenoma sebáceo, o epitelioma sebáceo, o epitelioma de células basais com diferenciação sebácea, tumores sebáceos quísticos e o carcinoma sebáceo, em associação com neoplasias viscerais a nível gastrointestinal (47%), genito-urinário (21%) ou na mama (12%) (Rishi and Font 2004). Apesar de esta ser uma síndrome rara, é importante ter em conta esta entidade em doentes a quem é diagnosticado um tumor solitário ou múltiplo, porque as lesões sebáceas podem ser o primeiro sinal de doença em 41% destes doentes (Rishi and Font 2004).

A nível clínico, estas lesões podem apresentar características muito diversas pelo que o diagnóstico é histológico. A nível histológico exibem um padrão lobular com células sebáceas na periferia.

Perante um adenoma sebáceo que envolve a conjuntiva, apesar ser uma lesão benigna, justifica-se a procura de neoplasias sistémicas a fim de identificar os doentes com síndrome de Muir-Torre, que serão aqueles que necessitarão de mais atenção e os que terão um pior prognóstico.

### **B. Malignas**

#### **CARCINOMA SEBÁCEO**

O carcinoma sebáceo é um tumor raro, geralmente localizado a nível palpebral. Tal como o adenoma sebáceo tem origem em glândulas sebáceas. Surge nas glândulas de Meibómio do tarso, nas glândulas de Zeiss e nas glândulas sebáceas da carúncula. Os

carcinomas sebáceos confinados à conjuntiva bulbar, sem envolvimento de outros tecidos perioculares, é muito raro e poucos casos estão descritos na literatura. Por isso é muito difícil de diagnosticar precocemente, e alguns casos são incorrectamente diagnosticados como um chalázio de longa evolução, uma blefarite crónica, uma conjuntivite, uma bleferoconjuntivite, uma queratoconjuntivite límbica superior e outras patologias oculares inflamatórias (Iglesias et al. 2008). Uma biópsia é mandatória nos casos suspeitos ou nos casos em que estas lesões não respondem ao tratamento médico adequado.

Afecta principalmente doentes idosos, do sexo feminino, com uma prevalência aumentada para países como a Índia ou a China.

É um tumor agressivo, que se pode estender localmente para toda a superfície ocular e invadir a órbita e que pode metastizar para gânglios linfáticos regionais ou distantes. A nível ocular, pode disseminar-se dentro do epitélio, substituindo a epiderme palpebral ou a superfície epitelial da córnea ou da conjuntiva (Iglesias et al. 2008). É a chamada propagação “pagetóide” e tem sido associada a um pior prognóstico.

O carcinoma sebáceo é um tumor difícil de diagnosticar e o diagnóstico requer uma biópsia da lesão e biópsias da conjuntiva e pálpebra para observar a sua extensão. Histologicamente este tumor apresenta-se como uma massa infiltrativa e não capsulada. As células tumorais têm glóbulos de lípidos dentro dos seus citoplasmas que são vacuolizados e espumosos. O padrão de crescimento pode ser lobular, papilar ou um padrão em comedocarcinoma (Park et al. 2009).

O tratamento é controverso e depende da extensão do tumor. Em geral, a primeira etapa é estabelecer o diagnóstico e determinar a extensão da lesão com o recurso a biópsias. Se a lesão é pequena e circunscrita, a excisão completa é a terapêutica aconselhada. Esta deve ser seguida de crioterapia especialmente, quando há disseminação “pagetóide”. A mitomicina

C tópica tem sido usada com sucesso, em especial quando há envolvimento da córnea. Nos casos de invasão orbitária, a exenteração é o tratamento de escolha. Apesar deste tumor ser considerado um tumor radiorresistente, alguns autores obtiveram bons resultados, pelo que a radioterapia pode ser considerada como alternativa à exenteração em doentes com uma curta expectativa de vida e nos quais se desconhece se haverá envolvimento sistémico ou não (Iglesias et al. 2008).

### CARCINOMA ADENÓIDE QUÍSTICO

Metade das massas encontradas a nível da glândula e da fossa lacrimal são tumores epiteliais, metade dos quais são adenomas pleomórficos (atrás descritos) e os restantes são carcinomas. Os carcinomas adenóides quísticos são os tumores malignos mais comuns, sendo os outros por ordem decrescente de frequência, o pleomórfico, o mucoepidermóide, o adenocarcinoma, o de células escamosas e o carcinoma de células indiferenciadas (Jung et al. 2007).

Pode ter origem no lobo palpebral da glândula lacrimal, em glândulas lacrimais acessórias da conjuntiva ou em tecido glandular ectópico. A sua origem nas glândulas lacrimais da conjuntiva é rara. Font et al. descreveram 2 casos de carcinoma adenóide quístico com origem em glândulas lacrimais acessórias da conjuntiva, e outro também com origem na conjuntiva, mas em tecido glandular ectópico. Segundo este autor, apenas existiam 2 casos deste tipo de tumor com origem na conjuntiva descritos na literatura.

O carcinoma adenóide quístico é um tumor maligno primário, associado a um mau prognóstico e diagnosticado geralmente numa idade média de 40 anos. Apesar de ser raro em crianças, quando surge nestas, está associado a um melhor prognóstico. É frequente haver invasão óssea e perineural, disseminação extra-orbitária e algumas vezes metastização.

O tratamento geralmente é agressivo e passa pela exenteração orbitária e remoção do osso orbitário adjacente (orbitectomia radical) combinada com irradiação externa ou quimioterapia (Shields et al. 1998). Devido aos métodos de imagem modernos, a detecção precoce deste tumor pode ser possível, permitindo uma remoção total do tumor num estado precoce, e prevenindo a exenteração orbitária em doentes com a visão normal. Esta terapêutica conservadora apenas pode ser considerada em alguns casos seleccionados. Se a excisão for incompleta, este tumor tem tendência para recorrer muitos anos após a excisão ou mesmo para metastizar. E mesmo naqueles casos em que o tratamento é mais agressivo, o prognóstico é mau. De acordo com Mizokami et al., a taxa de sobrevivência ao fim de 10 anos é de cerca de 20% em doentes sujeitos a tratamento agressivo (Jung et al. 2007).

### ADENOCARCINOMA DE GLÂNDULAS SUDORÍPARAS

O carcinoma de glândulas sudoríparas é um tumor raro. Os três tumores palpebrais malignos de glândulas sudoríparas mais observados são o adenocarcinoma mucinoso de glândulas sudoríparas, adenocarcinoma écrino de glândulas sudoríparas e o adenocarcinoma apócrino das glândulas de Moll (Shields and Shields 2008).

O adenocarcinoma mucinoso de glândulas sudoríparas tem origem em células epidérmicas das glândulas écrinas sudoríparas e é caracterizado por um grande conteúdo de mucina. É mais comum em homens que em mulheres, numa proporção de 2:1, e a idade média de diagnóstico é de 63 anos. A pálpebra inferior é o local onde mais frequentemente surge e, geralmente, manifesta-se como um nódulo elevado, sólido ou quístico e de cor que varia entre rosa a azul. Histologicamente é constituído por lóbulos e cordões de células epiteliais cubóides que flutuam em lagos de mucina, separados por septos fibrovasculares finos. Menos frequentemente a mucina pode estar confinada ao interior das células epiteliais e



não se estender para o espaço extra-celular. As células epiteliais podem por vezes formar ductos ou ácinos. O diagnóstico diferencial desta lesão deve ser feito com o chalázio, hemangioma, granuloma piogénico da membrana mucosa, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas ou de células basais, e tumores metastáticos, entre outros (Gardner and O'Grady 1984).

O adenocarcinoma écrino das glândulas sudoríparas surge como uma massa nodular subcutânea, endurecida, que tem uma margem infiltrativa difusa e mal definida. Varia de azul a vermelho e é mais comum na pálpebra inferior, estendendo-se em direcção à região cantal. Histologicamente é formado por cordões de células epiteliais atípicas. O citoplasma destas tem tipicamente uma aparência espumosa ou vacuolizada. Nalgumas células, um vacúolo grande desloca o núcleo, dando a aparência característica em anel de sinete. Estas células são geralmente indistinguíveis daquelas do carcinoma metastático mamário a nível palpebral, pelo que o diagnóstico de neoplasia de glândulas sudoríparas não pode ser feito até o cancro da mama ser clinicamente excluído.

Por fim, o adenocarcinoma apócrino de glândulas sudoríparas tem origem nas glândulas apócrinas de Moll, junto à base dos cílios. É semelhante aos outros tumores de glândulas sudoríparas e localiza-se mais frequentemente junto à margem palpebral. Histologicamente é caracterizado por um arranjo glandular de células largas com citoplasma eosinofílico abundante e evidência de secreção por “decapitação celular”. É idêntico ao adenocarcinoma apócrino que surge na axila.

O tratamento de escolha para estas lesões é a excisão cirúrgica ampla de toda a lesão. Se tal acontecer, o prognóstico é favorável. Contudo, se as lesões forem excisadas de modo incompleto, há tendência para recorrência local, metastização para gânglios linfáticos regionais e mais raramente para metastização sistémica (Shields and Shields 2008).

## 5. LESÕES COM ORIGEM NOS TECIDOS MOLES

### HEMANGIOMA

O hemangioma conjuntival é um tumor relativamente raro. É responsável por cerca de 2% de todos os tumores conjuntivais e surge em indivíduos jovens, geralmente entre os 20 e os 30 anos (Muranaka et al. 1999). Podem ser descritos 2 tipos de hemangiomas na conjuntiva, o capilar e o cavernoso.

O hemangioma capilar da conjuntiva geralmente surge na infância, algumas semanas após o nascimento. Clinicamente surge como uma massa no estroma, avermelhada, algumas vezes associada com hemangiomas capilares orbitários ou cutâneos (Shields and Shields 2004). Esta massa pode crescer durante vários meses e, depois, pode involuir espontaneamente. A observação desta lesão é geralmente suficiente, no entanto, a excisão cirúrgica ou a administração de prednisolona local ou sistêmica podem ser usados como tratamento.

Por outro lado, o hemangioma cavernoso da conjuntiva é mais raro e surge como uma lesão avermelhada ou azul no estroma profundo da conjuntiva. Pode ser semelhante ao hemangioma cavernoso orbitário, geralmente diagnosticado em adultos. O tratamento, tal como para o hemangioma capilar, pode ser a simples observação ou a excisão local da lesão.

Quando estes hemangiomas surgem em adultos ou idosos, o risco de serem malignos é maior. Por isso, nesta faixa etária, os tumores devem ser cuidadosamente examinados antes de serem removidos (Muranaka et al. 1999).

## LINFANGIOMA

O linfangioma é uma lesão lentamente progressiva e que raramente atinge a conjuntiva. Na maioria dos casos torna-se clinicamente aparente na 1ª década de vida, como uma massa multiloculada contendo canais quísticos dilatados, de vários tamanhos, no estroma conjuntival. Na maioria dos casos, os espaços quísticos contêm sangue, o que lhes dá o nome de “quistos de chocolate” (Shields and Shields 2004). Pode envolver a órbita, pálpebras, conjuntiva ou múltiplos locais e, nalguns casos, está associado a linfangiomas da face, cavidade nasal, palato, seios paranasais ou outros locais (Quezada et al. 2007). O linfangioma conjuntival frequentemente representa uma componente superficial de um linfangioma orbitário difuso profundo.

A nível histopatológico é formado por canais dilatados, delimitados por endotélio e separados por paredes finas e delicadas, contendo pequenos vasos sanguíneos e células linfóides. Esses vasos podem facilmente romper originando hemorragias de modo espontâneo ou após um pequeno trauma. Estas hemorragias, em geral, resolvem espontaneamente.

O diagnóstico diferencial do linfangioma conjuntival deve ser feito com o hemangioma capilar, malformações arteriovenosas, hemorragia subconjuntival de trauma, de uso de aspirina ou de problemas de coagulação, conjuntivite hemorrágica aguda, linfoma, melanoma maligno amelanocítico e sarcoma de Kaposi (Quezada et al. 2007).

O tratamento do linfangioma é geralmente a observação, a menos que a drenagem do sangue ou a ressecção do tumor seja necessária para proteger a visão. A ressecção cirúrgica pode ser uma opção nos episódios frequentes de sangramento ou por questões cosméticas. Contudo, a ressecção completa, por vezes, pode ser difícil porque o linfangioma pode estar a infiltrar difusamente a conjuntiva (Quezada et al. 2007).

## HEMANGIOPERICITOMA

O hemangiopericitoma é um tumor vascular raro, de crescimento lento, que pode ser benigno ou maligno. Surge mais frequentemente na 5ª década de vida e não tem predileção por nenhum sexo (Sujatha et al. 1994). É um tumor que pode surgir no espaço retroperitoneal pélvico, nos tecidos moles do pescoço, nos membros, no tronco, nas áreas para-espinhais e raramente na órbita (Grossniklaus et al. 1986). A localização a nível da conjuntiva é pouco frequente.

Clinicamente surge como uma massa conjuntival avermelhada, originada no estroma.

A nível histológico é um tumor formado por pericitos organizados em ninhos que envolvem por fora a membrana basal das células endoteliais dos vasos sanguíneos.

Para o diagnóstico diferencial é necessário ter em consideração entidades como o meningioma angioblástico, o hemangioendotelioma, o leiomioma vascular, o fibrossarcoma, o histiocitoma fibroso, entre outros. O diagnóstico definitivo pode ser feito pela microscopia electrónica.

O tratamento passa pela excisão completa da lesão incluindo a cápsula. A biópsia excisional, ou a remoção fragmentada da lesão, pode causar disseminação de células tumorais, predispondo para a recorrência local ou metastização para o pulmão, mama, fígado, osso ou mediastino. Se houver recorrência, a excisão radical é necessária (Grossniklaus et al. 1986). A radioterapia e quimioterapia usadas como terapêutica primária têm sido tentadas, mas sem resultados conclusivos (Sujatha et al. 1994).

## ANGIOSSARCOMA

Angiossarcoma é um termo usado para tumores malignos com origem nas células endoteliais vasculares. É um dos mais raros tumores da pele e tecidos moles, perfazendo

menos de 1% dos sarcomas dos tecidos moles (Hufnagel et al. 1987). É um tumor agressivo, com tendência para recorrer localmente, metastizar para gânglios linfáticos e pode ter disseminação hematogénea difusa.

Segundo Hufnagel et al. tem predileção pela idade pediátrica, com uma média de idade na altura do diagnóstico de 11 anos. Não há predomínio de incidência desta lesão em nenhum dos sexos.

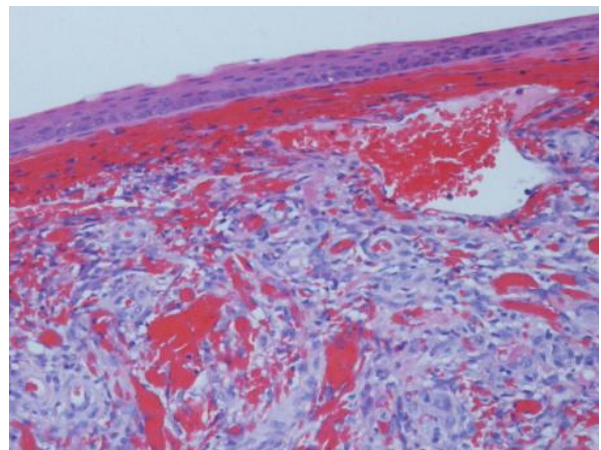
O seu amplo espectro morfológico, desde um padrão vascular bem definido a um padrão sólido e indiferenciado, tem dificultado o seu diagnóstico.

O tratamento de escolha é a excisão completa da lesão ou exenteração combinada com radioterapia ou quimioterapia. O tumor frequentemente não é bem circunscrito pelo que a simples excisão do tumor pode levar a recorrência.

São factores de bom prognóstico, um padrão vascular bem definido, pouca actividade mitótica, o tamanho do tumor menor que 5 cm e um grau marcado de infiltrado linfocitário à volta do tumor. Nas crianças comparativamente com os adultos tem um desfecho fatal muito mais rápido.

### **SARCOMA DE KAPOSI**

O sarcoma de Kaposi é um tumor maligno vascular, formado por células do estroma espinhosas e células endoteliais anormalmente proliferativas (Fig.13). Surge em doentes imunodeprimidos e pode ser causado pelo Herpes Vírus Humano



**Figura 13:** Sarcoma de Kaposi da conjuntiva - aspecto histopatológico

tipo 8. Inicialmente com o aumento da prevalência da SIDA, este tumor tornou-se mais comum, afectando muitas vezes as membranas mucosas, incluindo a conjuntiva (Shields and Shields 2004). No entanto, após o aparecimento da terapêutica HAART que tem vindo a restabelecer a imunidade nos doentes imunodeprimidos, a incidência de muitas infecções oportunistas e do sarcoma de Kaposi tem vindo a sofrer uma diminuição.



**Figura 14:** Sarcoma de Kaposi da conjuntiva - aspecto macroscópico

Clinicamente surge como uma ou várias massas, avermelhadas, que podem simular uma conjuntivite hemorrágica (Fig.14).

O tratamento da lesão não é necessário se esta não diminuir a acuidade visual nem causar um defeito estético inaceitável. As opções terapêuticas quando necessárias, incluem a

radioterapia, a crioterapia, a ressecção cirúrgica e a quimioterapia sistémica e local, além da reconstrução do sistema imunitário com a terapêutica HAART (Leder et al. 2008).

### **RABDOMIOSSARCOMA**

O rabdomiossarcoma é o sarcoma de tecidos moles mais comum na idade pediátrica, correspondendo a 5% de todos os tumores da infância. Pode surgir em qualquer localização anatómica onde exista músculo esquelético, assim como noutros locais sem esse músculo como os tecidos moles da órbita (Shields et al. 2001). A nível ocular pode desenvolver-se na órbita, na conjuntiva, na pálpebra e dentro do próprio globo ocular. É o tumor orbitário pediátrico mais comum na infância, surgindo mais frequentemente por volta dos 6 anos de idade, mas podendo também surgir na idade adulta.

Surge como uma massa rosa, vascular, com crescimento rápido geralmente entre 1 a 2 meses, que pode causar proptose, edema palpebral e congestão conjuntival.

Pode ser classificado em 4 subtipos: embrionário (57%), alveolar (19%), botrióide (6%) ou pleomórfico (1%) (Shields et al. 2001). O diagnóstico diferencial desta lesão deve ser feito com lesões inflamatórias tais como a celulite orbitária, o pseudotumor orbitário inflamatório idiopático, a conjuntivite, o edema alérgico ou outros tumores tais como o hemangioma capilar, o linfangioma, a histiocitose de células de Langerhans ou outros.

O tratamento inclui quimioterapia e radioterapia, excepto para tumores orbitais completamente ressecáveis, onde apenas a quimioterapia é usada. A exenteração orbitária é necessária em 6% dos casos, mas o prognóstico é geralmente favorável com uma taxa de sobrevida aos 3 anos de 93%. Segundo Shields et al., após o tratamento, a recorrência local é de 18%, a metastização hematogénica ou linfática é de 6% e a morte é de 3%. As crianças com menos de 1 ano de idade geralmente têm pior prognóstico.

### **HISTIOCITOMA FIBROSO**

O histiocitoma fibroso é um tumor de origem mesenquimatosa que pode apresentar características malignas ou benignas, podendo surgir em qualquer parte do corpo (Arora et al. 2006). Na região ocular é encontrado com mais frequência na órbita podendo também surgir, mais raramente, na conjuntiva. Segundo Kim et al., num estudo de 1643 doentes com tumores da conjuntiva, o histiocitoma fibroso correspondeu apenas a 0,2% de todos os tumores. O histiocitoma fibroso maligno é o sarcoma de tecidos moles mais comum no adulto, com um pico de incidência na 7ª década de vida e sem preferência por nenhum dos sexos.

Geralmente é uma lesão solitária, de crescimento lento, avermelhada ou amarelo-alaranjada, que surge mais frequentemente nos membros inferiores (em especial na coxa), nos

membros superiores e no retroperitoneu. Clinicamente, na conjuntiva, pode assemelhar-se a outras massas epibulbares como a episclerite nodular, o xantogranuloma juvenil e pterígio, simulando uma inflamação, ou um leiomioma ou outros tumores como o melanoma, o leiomiossarcoma, o lipossarcoma, o schwanoma e o rabiomiossarcoma. Histologicamente são tumores formados por fibroblastos e histiócitos.

O tratamento adequado para esta lesão é a excisão cirúrgica completa com margens livres. A recorrência local (em 19 a 31% dos casos), a invasão orbitária e a metastização (em 31 a 35% dos casos), surgem tipicamente após uma excisão inicial incompleta do histiocitoma fibroso maligno. A radioterapia pode ser útil como terapia adjuvante após a ressecção de um histiocitoma fibroso maligno. As lesões benignas também mostram uma elevada taxa de recorrência local pelo que também devem ser tratadas agressivamente (Kim et al. 2006).

A sobrevida ao fim de 5 anos é de cerca de 60-70% para os tumores malignos e bastante maior para os casos benignos.

### **FIBROMA**

O fibroma é um tumor conjuntival bastante raro. Geralmente é uma lesão benigna, mas pode ser um tumor maligno. Os fibromas malignos apresentam uma maior celularidade, mais do que 4 mitoses, pleomorfismo celular e células gigantes (Pe'er et al. 2007). A nível clínico, tanto as lesões benignas como as malignas surgem como uma massa branca no estroma, podendo ser uni ou multifocais.

O tratamento aconselhado para estas lesões é a ressecção completa. A ressecção incompleta dos fibromas benignos resulta numa elevada taxa de recorrência e é responsável por uma grande percentagem de casos de transformação maligna. Os fibromas malignos que não foram completamente excisados podem metastizar e causar a morte.



## **LIPOMA**

Os lipomas cutâneos são encontrados com muita frequência, mas os lipomas a nível da conjuntiva são raros. A grande maioria dos tumores de tecido adiposo que surgem na conjuntiva são dermóides (Vinton et al. 1961).

São tumores benignos, que surgem geralmente em idade adulta e em indivíduos obesos, como uma massa amarela-esbranquiçada ou amarela-rosada a nível do estroma. Raramente podem ser bilaterais e, em geral, situam-se entre o músculo recto superior e o recto externo. Crescem lenta e progressivamente e podem dificultar o encerramento total das pálpebras. A nível histológico estes tumores são formados por grandes vacúolos lipídicos rodeados por células estreladas.

O tratamento do lipoma pode ser a vigilância ou a excisão da lesão, por exemplo, devido a questões de ordem estética (Vinton et al. 1961).

## **LEIOMIOSSARCOMA**

O leiomiossarcoma é um tumor maligno de células musculares lisas que pode surgir raramente a nível da conjuntiva. White et al. documentaram na literatura o primeiro leiomiossarcoma da conjuntiva, em 1991.

O tratamento mais adequado para esta lesão é a ressecção completa, uma vez que o leiomiosarcoma tem tendência para recorrer localmente, após ressecção incompleta, e além disso tem tendência para a metastização à distância.

Os factores mais importantes do prognóstico desta lesão são a sua localização, tamanho e a excisão inicial adequada. As lesões mais superficiais são pequenas e podem ser mais facilmente excisadas por completo, sendo responsáveis por uma menor mortalidade apesar das numerosas recorrências. Já as lesões profundas são frequentemente fatais.

## OSTEOMA

O osteoma epibulbar ou coristoma ósseo epibulbar é uma lesão da conjuntiva que contém osso e que foi descrita pela primeira vez por von Graefe em 1863 (Gayre et al. 2002). Surge como um pequeno nódulo de osso solitário, rodeado por tecido fibroso e de consistência dura à palpação. É mais frequente a nível da conjuntiva bulbar supero-temporal, mas pode surgir noutros locais do globo ocular. Frequentemente adere a músculos vizinhos, à conjuntiva sobrejacente e/ou à episclera subjacente. A prevalência desta lesão é maior em doentes do sexo feminino e a nível do olho direito (Gayre et al. 2002). Pode ser uma lesão congénita com um potencial de crescimento lento ou surgir associada a um trauma.

Perante um osteoma epibulbar é necessário fazer o diagnóstico diferencial com os dermóides límbicos clássicos, inclusões quísticas epiteliais, gordura orbitária prolapsada, papilomas, dermolipomas e coristomas complexos. O diagnóstico de certeza pode ser feito com recurso a TAC ou ecografia.

As opções terapêuticas geralmente são duas: a vigilância ou a excisão cirúrgica para lesões que sejam sintomáticas. Quando se opta pela excisão cirúrgica é aconselhada a realização de exames imagiológicos pré-cirurgia de modo a avaliar a adesão do osteoma às estruturas adjacentes.

## 6. LESÕES LINFÓIDES

### A. Benignas

#### **HIPERPLASIA LINFÓIDE**

O tecido linfóide ocular encontra-se distribuído pela órbita, pálpebras, glândulas lacrimais e conjuntiva, podendo ser o local de origem de vários tipos de tumores.

Os tumores linfóides podem surgir na conjuntiva de um modo isolado, ou podem ser uma manifestação de um linfoma sistémico. Estas lesões frequentemente são um desafio diagnóstico, uma vez que as biópsias são geralmente pequenas e, tanto os achados citológicos como os arquiteturais, podem ser insuficientes para distinguir entre a hiperplasia linfóide (benigna) do linfoma (maligno). O recurso à imunofenotipagem e aos estudos moleculares melhoram o diagnóstico (Sharara et al. 2003).

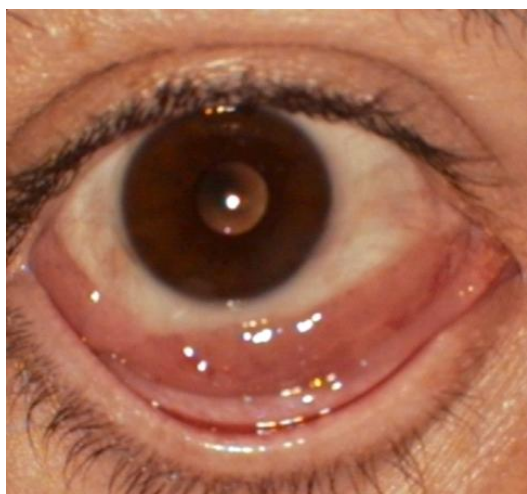
A hiperplasia linfóide é uma hiperproliferação celular benigna, rica em pequenos linfócitos e células plasmáticas sem lesões linfoepiteliais. Pode surgir em adultos ou menos frequentemente em crianças. Clinicamente apresenta-se como uma massa de cor salmão, bem delimitada, pseudocapsulada, não aderente à esclera e indolor. A sua morfologia não permite distinguir esta lesão do linfoma (maligno).

O tratamento é controverso e há que ter em conta a idade do doente e a extensão da lesão. Inicialmente a biópsia é indicada para o estudo da lesão, com exérese completa das lesões pequenas. Nos doentes idosos deve optar-se apenas pela observação e nos doentes jovens deve-se considerar a cirurgia, uma vez que há algum risco de evolução para linfoma. Os corticóides subconjuntivais perilesionais também foram descritos recentemente como tratamento para esta lesão (Sampedro et al. 2007).

## B. Malignas

### LINFOMA

Dos tumores linfóides malignos que afectam a conjuntiva, o mais comum é o linfoma não-Hodgkin de células B com zona marginal extranodal (tipo MALT) (Al-Muammar et al. 2006). Outros subtipos menos comuns que também podem estar presentes na conjuntiva são o linfoma difuso de células B, os linfomas foliculares, o linfoma linfoplasmocítico, o plasmocitoma, o linfoma imunoblástico, e o de células NK, entre outros. Os linfomas correspondem a 1,5% de todos os tumores conjuntivais (Tsai and Colby 2005).



**Figura 15:** Linfoma de MALT da conjuntiva - aspecto macroscópico

Clinicamente surgem como uma massa difusa, ligeiramente elevada, de cor salmão-alaranjada, não aderente aos planos profundos, localizada no fundo de saco conjuntival (Fig.15). Se a lesão se estender para a órbita é frequente a presença de ptose e proptose. Em vez de uma massa podem surgir como uma conjuntivite difusa. A idade média em que surge estas lesões é entre os 60 e os 68 anos, e as mulheres são

mais afectadas que os homens. A biópsia é necessária para estabelecer o diagnóstico e uma avaliação sistémica deve ser feita em todos os doentes afectados, para excluir a presença de um linfoma sistémico (Shields and Shields 2004).

As opções terapêuticas incluem a radioterapia, a braquiterapia, a crioterapia, a injeção local de interferão, o rituximab sistémico, a quimioterapia e a observação (para tumores de baixo grau), entre outros. O tratamento deve ser adaptado a cada caso individual tendo em

conta a histologia tumoral, o estado da doença e a tolerância do doente aos efeitos colaterais (Tsai and Colby 2005).

### LEUCEMIA

O envolvimento ocular leucémico surge com mais frequência a nível orbitário e mais raramente na conjuntiva ou nas pálpebras. Na literatura, a leucemia conjuntival não é muitas vezes mencionada, no entanto existem registos sobre o envolvimento conjuntival por quase todos os tipos de leucemia (Shields and Shields 2008). Pode surgir em qualquer idade, dependendo do tipo de leucemia, e geralmente é a primeira manifestação de recidiva da doença após tratamento ou mais raramente é o sinal inicial da doença (Kiratli et al. 1007).

Clinicamente pode surgir como uma hemorragia subconjuntival ou menos frequentemente como uma massa lisa, cor-de-rosa, dentro do estroma conjuntival e com localização peri-límbica ou no fórnix. A nível histológico há uma infiltração do estroma conjuntival pelas células leucémicas, cujas características variam de acordo com o tipo de leucemia.

A abordagem terapêutica passa pelo tratamento da doença sistémica com quimioterapia ou eventualmente radioterapia, ocorrendo resolução secundária da infiltração conjuntival.

## 7. TUMORES SECUNDÁRIOS

A conjuntiva pode ser secundariamente envolvida por tumores de estruturas adjacentes tais como tumores das pálpebras, do canal nasolacrimal, do globo ocular, da órbita ou mesmo dos seios peri-nasais. O tumor mais importante que exhibe este comportamento é o carcinoma de glândulas sebáceas das pálpebras. Este tumor pode ter uma disseminação “pagetóide” e pode estender-se directamente para o epitélio conjuntival, surgindo como uma blefaroconjuntivite unilateral crónica. O rabdomiossarcoma da órbita, tipicamente encontrado em crianças, também envolve frequentemente a conjuntiva (Shields and Shields 2004).

As lesões metastáticas também podem surgir na conjuntiva. São um tumor raro e geralmente estão associadas a doença avançada com mau prognóstico. O carcinoma da mama é responsável pela maioria dos casos de metastização (Skalicky et al. 2007), no entanto as metástases podem ter origem num melanoma cutâneo ou noutros tumores primários.

## 8. LESÕES INFLAMATÓRIAS QUE SIMULAM TUMORES

Existem ainda lesões inflamatórias tais como o chalázio que podem simular um tumor da conjuntiva. O chalázio pode surgir por um bloqueio do canal de Meibómio ou devido à estagnação de secreções nas glândulas de Meibómio. O tecido em redor da glândula de Meibómio fica infiltrado por leucócitos, originando um tecido de granulação rodeado por um anel de tecido fibroso. Uma situação aguda deve ser tratada conservadoramente com massagem e aplicação tópica de um antibiótico ou a associação de um antibiótico e um esteróide. Perante uma situação crónica, o tratamento mais usado consiste na excisão e curetagem da lesão (Prasad and Gupta 1992).

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Al-Muammar A, Hodge WG, Farmer J (2006) Conjunctival T-cell Lymphoma – A Clinicopathologic Case Report. *Ophthalmology* 113:459-461
2. Alyahya GA, Stenman G, Persson F, Prause JU, Skjødt K, Saunte JP, Heegaard S (2006) Pleomorphic Adenoma Arising in an Accessory Lacrimal Gland of Wolfring. *Ophthalmology* 113:879-882
3. Arora R, Monga S, Mehta DK, Raina UK, Gogi A, Gupta SD (2006) Malignant Fibrous Histiocytoma of the Conjunctiva. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 34:275-278
4. Buggage RR, Smith JA, Shen D, Chan C, Bethesda (2002) Conjunctival Papillomas Caused by Human Papillomavirus Type 33. *Arch Ophthalmol* 120:202-204
5. Cakmak SS, Unlu MK, Bilek B, Buyukbayram H, Sakalar YB (2004) Conjunctival Inverted Follicular Keratosis: A Case Report. *Jpn J Ophthalmol* 48:497-498
6. Chi MJ, Baek SH (2006) Clinical Analysis of Benign Eyelid and Conjunctival Tumors. *Ophthalmologica* 220:43-51
7. Cummings TJ, Dodd LG, Eedes CR, Klintworth GK (2008) Hereditary Benign Intraepithelial Dyskeratosis – An Evaluation of Diagnostic Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 132:1325-1328
8. DeBacker C, Dryden RM (2008) Squamous Cell Carcinoma, Conjunctival. *eMedicine*; <http://emedicine.medscape.com/article/1192041-overview>
9. Dutton JJ, Fowler AM, Proia AD (2006) Dermoid Cyst of Conjunctival Origin. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 22:137-139
10. Falco LA, Gruosso PJ, Skolnick K, Bejar L (2007) Topical interferon alpha 2 beta therapy in the management of conjunctival papilloma. *Optometry* 78:162-166
11. Font RL, Del Valle M, Avedaño J, Longo M, Boniuk M (2008) Primary adenoid cystic carcinoma of the conjunctiva arising from the accessory lacrimal glands: a clinicopathologic study of three cases. *Cornea* 27(4):494-497
12. Gardner TW, O'Grady RB (1984) Mucinous Adenocarcinoma of the Eyelid – A Case Report. *Arch Ophthalmol* 102:912
13. Gayre GS, Proia AD, Dutton JJ (2002) Epibulbar Osseous Choristoma: Case Report and Review of the Literature. *Ophthalmic Surgery and Lasers* 33: 410-415

14. Grossniklaus HE, Green WR, Wolff SM, Iliff NT (1986) Hemangiopericytoma of the Conjunctiva. *Ophthalmology* 93:265-267
15. Hufnagel T, Ma L, Kuo T (1987) Orbital Angiosarcoma with Subconjunctival Presentation – Report of a Case and Literature Review. *Ophthalmology* 94:72-77
16. Huntington AC, Langloss JM, Hidayat AA (1990) Spindle Cell Carcinoma of the Conjunctiva. *Ophthalmology* 97:711-717
17. Hwang IP, Jordan DR, Brownstein S, Gilbert SM, McEachren TM, Prokopetz R (2000) Mucoepidermoid Carcinoma of the Conjunctiva. *Ophthalmology* 107:801-805
18. Iglesias I, Troyano J, Díaz-Valle D, Genol I (2008) Sebaceous Carcinoma: study of two cases. *Arch Soc Esp Oftalmol* 83:445-448
19. Jung WS, Ahn KJ, Park MR, Kim JY, Choi JJ, Kim BS, Hahn ST (2007) The Radiological Spectrum of Orbital Pathologies that Involve the Lacrimal Gland and the Lacrimal Fossa. *Korean J Radiol* 8:336-342
20. Kapoor S, Sood GC, Kapoor MS, Aurora AL (1977) Giant pleomorphic adenoma of accessory lacrimal gland. *Indian J Ophthalmol* 25:52-53
21. Kapur R, Sugar J, Edward DP (2005) Conjunctival Mucoepidermoid Carcinoma: Clear Cell Variant. *Arch Ophthalmol* 123:1265-1268
22. Keizer RJW, Wolff-Rouendaal D (2003) Topical  $\alpha$ -interferon in recurrent conjunctival papilloma. *Acta Ophthalmol Scand* 81:193-196
23. Kiire CA, Dhillon B (2006) The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol* 90:109-113
24. Kim HJ, Shields CL, Eagle RC, Shields JA (2006) Fibrous Histiocytoma of the Conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 142:1036-1043
25. Kiratli H, Bilgiç S, Emeç S (2007) Simultaneous Conjunctival, Uveal, and Orbital Involvement as the Initial Sign of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Jpn J Ophthalmol* 51:139-141
26. Kiratli H, Poyraz C, Gököz A (2007) Sebaceous Adenoma of the Bulbar Conjunctiva in Association with Glioblastoma Multiforme and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cornea* 26:1136-1137
27. Leder HA, Galor A, Peters GB, Kedhar SR, Dunn JP, Thorne JE (2008) Resolution of conjunctival Kaposi sarcoma after institution of highly active antiretroviral therapy alone. *Br J Ophthalmol* 92:151



28. Lee JH, Chang JY, Lee KH (2007) Syringoma: A Clinicopathologic and Immunohistologic Study and Results of Treatment. *Yonsei Medical Journal* 48:35-40
29. McLean IW, Riddle PJ, Scruggs JH, Jones DB (1981) Hereditary Benign Intraepithelial Dyskeratosis. *Ophthalmology* 88:164-168
30. Mishriki YY (2004) Bilateral eye tumors of long duration. *Postgraduate Medicine* 116:53-54
31. Mizokami H, Inokuchi A, Sawatsubashi M, Takagi S, Tsuda K, Tokunaga O (2002) Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland with wide and severe myoepithelial differentiation. *Auris Nasus Larynx* 29:77-82
32. Muranaka K, Kunimatsu S, Kaji Y, Joko S, Kato S, Numaga J (1999) Conjunctival haemangioma in an elderly patient. *Eye* 13(Pt 6):790
33. Papaioannou IT, Melachrinou MP, Drimtzias EG, Gartaganis SP (2008) Corneal-Conjunctival Squamous Cell Carcinoma. *Cornea* 27: 957-958
34. Park SJ, Wee WR, Lee JH, Kim MK (2009) Primary Sebaceous Carcinoma of the Corneaoscleral Limbus with Pagetoid Recurrence. *Korean J Ophthalmol* 23:104-107
35. Pe'er J, Maly A, Deckel Y, Frenkel S (2007) Solitary Fibrous Tumor of the Conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 125:423-426
36. Prasad S, Gupta AK (1992) Subconjunctival total excision in the treatment of chronic chalazia. *Indian J Ophthalmol* 40:103-105
37. Quezada AA, Shields CL, Wagner RS, Demirci H, Caputo AR, Shields JA (2007) Lymphangioma of the Conjunctiva and Nasal Cavity in a Child Presenting With Diffuse Subconjunctival Hemorrhage and Nosebleeds. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 44:180-182
38. Rishi K, Font RL (2004) Sebaceous Gland Tumors of the Eyelids and Conjunctiva in the Muir-Torre Syndrome – A Clinicopathologic Study of Five Cases and Literature Review. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 20:31-36
39. Robinson JW, Brownstein S, Jordan DR, Hodge WG (2006) Conjunctival Mucoepidermoid Carcinoma in a Patient with Ocular Cicatricial Pemphigoid and a Review of the Literature. *Surv Ophthalmol* 51:513-519
40. Sahoo MS, Shields CL, Marr BP, Eagle RC, Shields JA (2008) Orbital Conjunctival Dermoid Cyst With Oncocytic Differentiation. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 24:69-71

41. Sampedro LA, Morán M, Pinto BJ, Barbón GJJ, Sánchez GFJ, Abelairas GV (2007) Linfomas oculares. *Studium Ophthalmologicum*, No.2
42. Sangwan VS, Sridhar MS, Vemuganti GK (2003) Treatment of Complex Choristoma by Excision and Amniotic Membrane Transplantation. *Arch Ophthalmol* 121:278-280
43. Santos LAS, Barbosa RL, Sousa LB (2004) Neoplasia intra-epitelial córneo-conjuntival (NIC) – Relato de um caso atípico. *Arq Bras Oftalmol* 67(5):819-21
44. Sharara N, Holden JT, Wojno TH, Feinberg AS, Grossniklaus HE (2003) Ocular Adnexal Lymphoid Proliferations – Clinical, Histologic, Flow Cytometric, and Molecular Analysis of Forty-three Cases. *Ophthalmology* 110:1245-1254
45. Shields CL, Shields JA, Eagle RC (1987) Hereditary Benign Intraepithelial Dyskeratosis. *Arch Ophthalmol* 105:422-423
46. Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H (2001) Clinical Spectrum of Primary Ophthalmic Rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology* 108:2284-2292
47. Shields CL, Shields JA (2004) Tumors of the Conjunctiva and Cornea. *Surv Ophthalmol* 49:3-24
48. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Freire JE, Mercado GV, Schnall B (1998) Adenoid Cystic Carcinoma of the Lacrimal Gland Simulating a Dermoid Cyst in a 9-Year-Old Boy. *Arch Ophthalmol* 116:1673-1676
49. Shields JA, Eagle RC, Marr BP, Shields CL, Grossniklaus HE, Stulting RD (2007) Invasive Spindle Cell Carcinoma of the Conjunctiva Managed by Full-Thickness Eye Wall Resection. *Cornea* 26:1014-1016
50. Shields JA, Shields CL (2008) Eyelid, Conjunctival and Orbital Tumors – An Atlas and Textbook (second edition), 49-78 and 249-444, Lippincott Williams & Wilkins
51. Silva CS, Souza MB, Lima KAS, Almeida MAC, Criado PR (2009) Siringoma eruptivo disseminado: Relato de caso. *Dermatology Online Journal* 15(2):7
52. Sjö N, Heegaard S, Prause JU (2000) Conjunctival papilloma - A histopathologically based retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 78:663-666
53. Sjö NC, Heegaard S, Prause JU, Buchwald C, Lindeberg H (2001) Human papillomavirus in conjunctival papilloma. *Br J Ophthalmol* 85:785-787
54. Skalicky SE, Hirst LW, Conway RM (2007) Metastatic breast carcinoma presenting as a conjunctival lesion. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 35:767-769

55. Soysal HG, Ardiç F (2008) Malignant Conjunctival Tumors Invading the Orbit. *Ophthalmologica* 222:338-343
56. Spencer WH (1985) *Ophthalmic Pathology an Atlas and Textbook* (third edition), Vol. 1, 109-177, American Academy of Ophthalmology
57. Sujatha S, Sampath R, Bonshek RE, Tullo AB (1994) Conjunctival haemangiopericytoma. *British Journal of Ophthalmology* 78:497-499
58. Tsai PS, Colby KA (2005) Treatment of Conjunctival Lymphomas. *Seminars in Ophthalmology* 20:239-246
59. Vinton RA Jr, Cawley EP, Wheeler CE (1961) Lipoma of the Eyeball. *Archives of Dermatology* 941-942
60. White VA, Damji KF, Richards JSF, Rootman J (1991) Leiomyosarcoma of the Conjunctiva. *Ophthalmology* 98:1560-1564
61. Yoon YD, Grossniklaus H (1997) Tumors of the cornea and conjunctiva. *Current Opinion in Ophthalmology*, 8(IV): 55-58
62. Yuen HKL, Yeung EFY, Chan NR, Chi SCC, Lam DSC (2002) The Use of Postoperative Topical Mitomycin C in the Treatment of Recurrent Conjunctival Papilloma. *Cornea* 21(8):838-839