

# Melanoma coróide de células epitelióides pequenas

Carlos Oswaldo Degrazia \*, J. Melamed \*\*

## INTRODUÇÃO

Desde fins do século passado tem-se procurado, com base nos aspectos histológicos dos melanomas da coróide, um suporte para a previsão de sua evolução e consequentemente, seu tratamento mais correto. Mas foi somente no ano de 1931, a partir da classificação proposta por Callender (1) que se conseguiram resultados mais consistentes sobre este assunto.

A referida classificação vem sendo usada, desde então, pela maioria dos autores do mundo inteiro. Entretanto, modernamente tem surgido um certo septicismo sobre sua exatidão. Dentro das críticas que foram levantadas, uma das mais importantes relaciona-se com a falta de concordância, mesmo entre patologistas oculares, quanto ao diagnóstico dos distintos tipos celulares. Gass (2) tendo distribuído lâminas de melanoma entre vários patologistas verificou que o maior desacordo entre eles surgiu na presença de um tipo de tumor constituído de "células epitelióides pequenas".

Além do caso citado por este autor, encontramos na bibliografia consultada mais dois outros (3, 4), que discutiremos mais adiante. Apesar deste número reduzido de casos relatados, entretanto, há consenso, não explicitado, entre alguns patologistas oculares em considerar este tipo tumoral como grupo à parte.

No presente trabalho descrevemos um novo caso de melanoma de células epitelióides pequenas e estudamos detidamente algumas de suas características.

## DESCRIÇÃO DO CASO (Paciente do Dr. C. A. Menna Barreto)

Paciente de 37 anos, cor branca, sexo masculino, consultou por distúrbios visuais leves que tinham começado 1 mês antes. A acuidade do OD era de 0.15 sem correção e chegava a 1 com correção óptica. Ao exame oftalmoscópico constatou-se no OD uma tumoração saliente, localizada posteriormente, no quadrante nasal superior e pouco pigmentada. A fluoresceinoscopia mostrou, na região tumoral, forte impregnação com retenção do corante por mais de 30 minutos. A pressão ocular estava dentro dos limites normais. OE

normal. Entre os antecedentes familiares destacou-se: pai e quatro tios paternos falecidos por cancer; avó materna também falecida por cancer. Decidiu-se a enucleação com o diagnóstico de melanoma maligno.

## ACHADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

**Exame macroscópico** — Globo ocular direito. Diâmetros: látero-lateral — 2,3cm. Antero-posterior — 2,3cm. A forma do globo apresentou-se algo alterada e por isso as medidas são aproximadas. Córnea transparente recoberta parcialmente por retalhos de conjuntiva. Externamente a esclerótica tinha coloração normal.

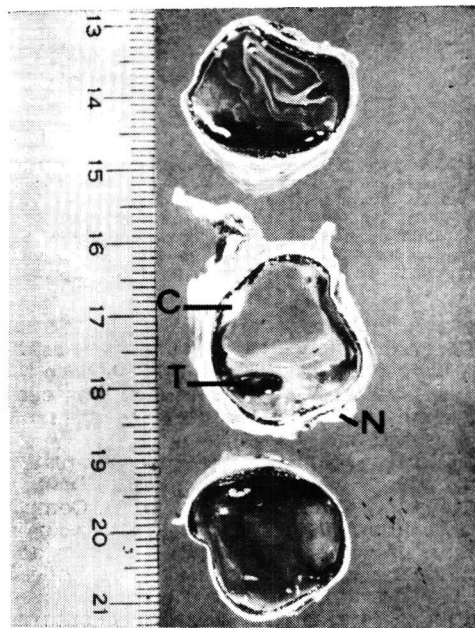


Fig. 1 — Corte macroscópico do caso descrito. Noanel central encontra-se o tumor — T — parcialmente recoberto por vítreo retraído e coagulado pela fixação; C — cristalino; N — nervo óptico.

Ao corte observou-se que a tumoração apresentava as seguintes características (fig. 1) — Localização: região nasal, ligeiramente superior e posterior; próximo à papila, des-

\* Professor Adjunto, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmento Leite, esq. Luiz Englert, Porto Alegre, RS.

\*\* Professor Adjunto, Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmento Leite, esq. Luiz Englert, Porto Alegre, RS.

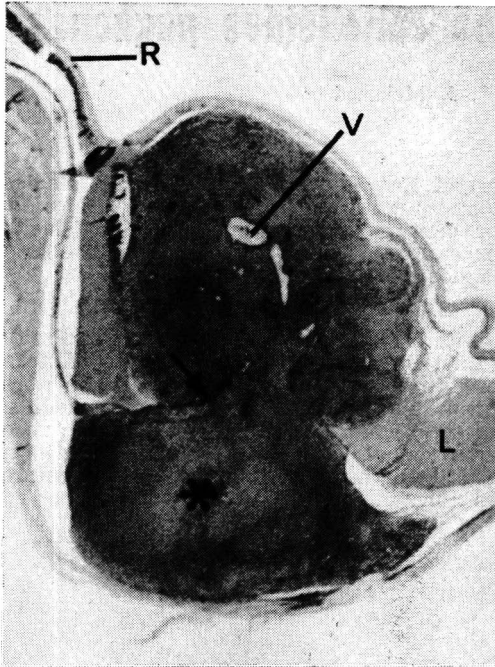


Fig. 2 — Aspecto do cogumelo vendo-se o estrangulamento na zona da membrana de Bruch rota (flecha). Na porção interna vêm-se os vasos dilatados — V. A roseta mostra a porção externa à membrana de Bruch, mais compacta e com vasos estreitos ou capilares. R — retina descolada. L — líquido subretiniano coagulado. Corte colado em lâmina e corado pela H.E. Aprox. 9x.

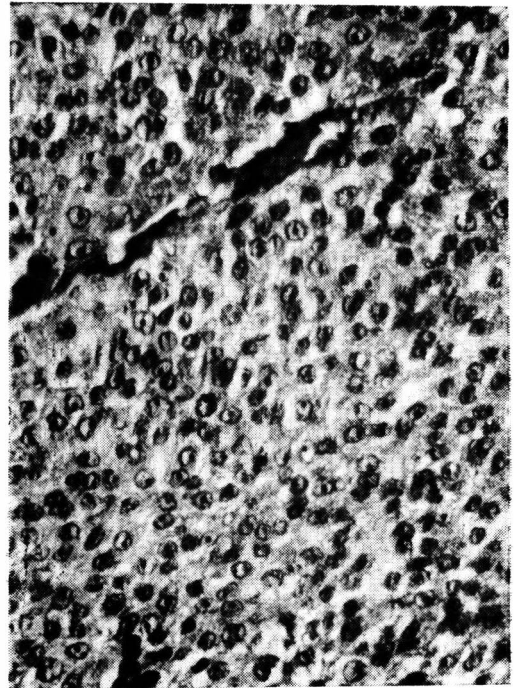


Fig. 3 — Observa-se a homogeneidade histológica, isto é, a quase monotonia celular e a densidade celular. O campo é atravessado por vaso de diminuto calibre. Aprox. 370x (H.E.).

cola a retina numa certa extensão. Forma: em cogumelo (fig. 2). Dimensões: base — 0,8x0,8cm; altura — 0,8cm. Côr: na base tem cor anegrada, no ápice apresenta tons cinza. Apresenta também áreas avermelhadas na zona de estrangulamento.

**Exame microscópico** — Numa vista panorâmica, merece destacar-se o aspecto homogêneo que apresenta o tumor (fig. 3). Compõe-se de células pequenas, com diâmetros uniformes, predominantemente de formas arredondadas, algumas vêzes cúbicas ou poliédricas. O aspecto poliédrico é melhor observado junto à esclera. O citoplasma tem contornos mal definidos, é levemente acidófilo, com a substância proteica formando grumos mais ou menos densos, deixando áreas claras que, nalgumas células, são muito acentuadas (fig. 4).

Os núcleos são globosos, grandes em relação ao citoplasma, com cromatina frouxa ou agrupada, deixando áreas claras vazias. O nucléolo (fig. 4) é sempre proeminente, fortemente eosinófilo, às vezes com forma irregular. Junto à esclera os núcleos se apresentam mais densos e alongados.

Em toda a massa tumoral, especialmente junto aos vasos, há uma discreta tendên-

cia fusiforme. Entretanto, o aspecto fusiforme mais proeminente foi achado, ao realizarem-se cortes seriados, em uma pequena porção triangular, junto à borda tumoral (fig. 5a). Como mostra a figura (5d), distingue-se perfeitamente o aspecto nevóide das células. Nesta mesma região, examinando-se cortes seriados, constatou-se a presença de um nervo com as células de Schwann hiperplásicas, fusiformes, algumas pigmentadas (fig. 5b). Nota-se uma passagem gradual entre a bainha neural, a estrutura nevóide e o tumor. Uma formação ovóide complexa, com cilindros eixos, foi encontrada também, representando um corte transversal de nervo. Observa-se também, nesta zona, um grupo de células claras, baloniformes (fig. 5c).

As células tumorais não contém, em sua quase totalidade, pigmento visível, células pigmentadas sendo encontradas nos limites da base escleral, na zona lateral nevóide já descrita, junto das bordas rompidas da membrana de Bruch ou escassamente difusas. A coloração pelo Sudan Black B revelou a presença de granulações anegradas, possivelmente de lipofuscina dentro de células localizadas junto à membrana de Bruch (fig. 6).

O estrangulamento pela membrana de Bruch e o posterior crescimento para o inte-

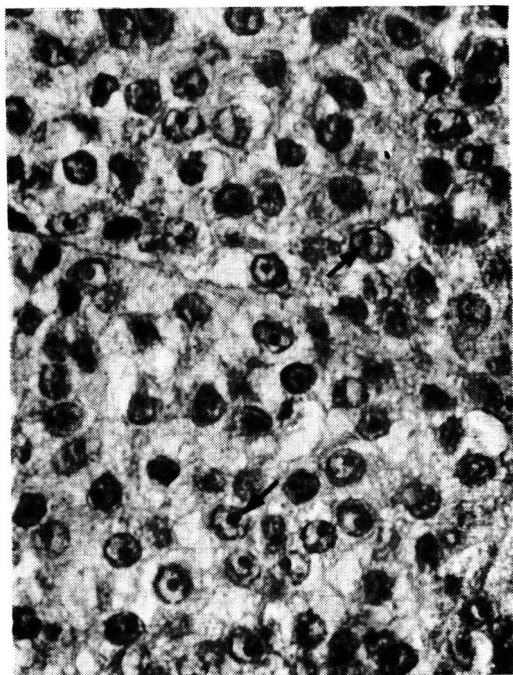


Fig. 4 — Fotomicrografia a maior aumento das células tumorais. Observe-se a presença constante do nucléolo (flechas), o qual é bem saliente. O citoplasma é esponjoso ou claro e o contorno celular visível só em algumas delas. Aprox. 660x (H.E.).

rior do olho conferem ao tumor o aspecto em cogumelo. A porção interna apical do cogumelo tem grandes vasos dilatados (fig. 2), enquanto que a porção externa à membrana tem vasos estreitos, geralmente capilares.

A retina apresenta-se amplamente descolada junto ao tumor e com extensas áreas de degeneração cistóide.

A coróide apresenta aumento de células pigmentadas fusiformes, ramificadas ou globosas, as quais formam alguns acúmulos semelhantes a manchas melânicas (fig. 7).

#### COMENTARIOS

Consideramos que estamos frente a um tumor formado por um tipo celular — células epitelióides pequenas — que apenas recentemente está se configurando como entidade à parte, ficando associado por Callender em sua classificação, ao tipo epitelióide (1). Além disso, do mesmo, ainda não se tem descrito sua histogênese, grau de diferenciação, associação com outros tipos celulares, pigmentação, localização e prognóstico.

Encontramos três registros na literatura que consultamos (2, 3, 4), sendo que o primeiro não contém o número de casos observados, enquanto que cada um dos outros autores registram um caso. Somados com o nosso, temos três casos concretamente relatados. Estes dados que obtivemos, constam na Tabela I.

Em primeiro lugar cabe perguntarmos porque este tipo celular não foi hierarquiza-

TABELA I

AUTORES	IDADE	SEXO	LOCALIZAÇÃO	DIMENSÕES	METÁSTASE	SOBREVIDA
Barr, Sipperley, Nicholson	—	—	—	Diâmetro: 7 mm x 7 mm Alt.: 2 mm	Demonstrada na autópsia	Letal, Prazo não especificado
Frazier e Font	34 anos	M	Corpo ciliar	Diâmetro máximo: 6 mm	—	Observado com saúde 7 anos e 10 meses
Degrazia e Melamed	37 anos	M	Coróide posterior	Diâmetro: 8 mm x 8 mm Alt.: 8 mm	—	Observado com saúde 1 ano

do antes pelos autores que se têm ocupado com o estudo dos melanomas. É muito provável que tenha sido descrito como epitelióide ou fusiforme B com células cortadas transversalmente (2, 3) ou nos laboratórios gerais de anatomia patológica como melanoma acromático. Barr e col. (3) em 38 casos de melanoma encontraram 1 de células epitelióides pequenas. Em um prévio levantamento que realizamos não encontramos ne-

nhum caso, o que indicaria sua baixa incidência.

Uma das características mais constantes deste tipo de tumor e que deve ser levada em conta, além dos aspectos histológicos já descritos (2, 5), é a de sua monotonia celular, dando uma grande homogeneidade ao tumor. Contrasta esta característica com o quadro microscópico dos epitelióides de grandes células, nos quais o grande polimorfismo

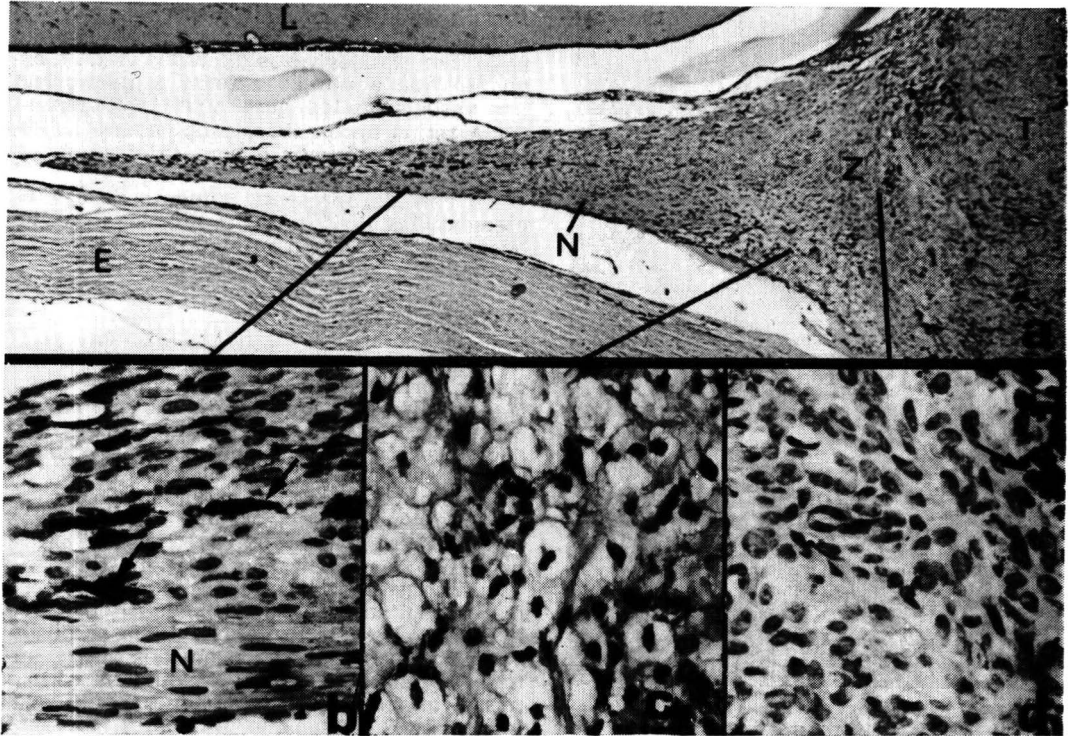


Fig. 5a — Porção lateral ao tumor mostrando um nervo ciliar — N — em relação a uma zona nevoide — Z — junto ao tumor — T —; L — líquido subretiniano coagulado; E — esclera. Aprox. 50x (H.E.). As linhas indicam as zonas que estão ampliadas nas Figs. 5b, 5c e 5d. Fig. 5b — Observe-se o nervo ciliar — N — e sua bainha hiperplásica. As flechas indicam células pigmentadas. Aprox. 350x (H.E.). Fig. 5c — Aspecto das células baloniformes situadas entre a extremidade do nervo e o tumor. Aprox. 350x (H.E.). Fig. 5d — Porção com aspecto nevoide situada na porção intermediária entre a bainha do nervo e o tumor. A flecha mostra uma célula pigmentada. Aprox. 350x. (H.E.).

celular e as atipias nucleares constituem a regra.

O achado de um pequeno prolongamento nevoide na borda lateral da base tumoral do caso que estamos relatando, nos leva à discussão da histogênese destes tumores, pois são muito consistentes as hipóteses que colocam a gênese dos melanomas em nevos preexistentes (6). Porém no nosso caso a pequena base nevoide descrita encontra-se intimamente ligada à bainha de um nervo ciliar, observando-se uma passagem gradual entre as células de Schwann do nervo, as células fusiformes da estrutura nevoide e as células tumorais. Além disso, na extremidades do nervo, próxima ao tumor, há células claras, baloniformes, cuja presença tem sido assinalada nos nevos e melanomas (5). Rodrigues e Schields (7) verificaram que estas células ocorreram em melanomas fusiformes B e mistos.

Devemos destacar também que os melanócitos uveais em nosso caso, apresentaram-se grandemente aumentados em número e às

vezes dispendo-se na coróide em forma de acúmulos.

Estes achados vêm em apoio às concepções expressas por vários autores (8, 9, 10, 11, 12), que evidenciam a íntima relação entre os diferentes elementos oriundos da crista neural e a origem dos melanomas. Recentemente Bolande (13) enfeixou vários processos que se situam em estruturas oriundas na crista neural e que apresentam um vício no desenvolvimento, num complexo mais amplo que denominou de Neurocristopatias.

Com relação à pigmentação, clinicamente tinha-se constatado o aspecto pouco pigmentar deste tumor. Na macroscopia constatou-se um anel anegrado periapical, e mais para fora uma coroa irregular, interrompida, de cor amarelo-alaranjada. Microscopicamente, o pigmento melânico concentrou-se junto à base escleral, na zona da membrana de Bruch rompida e próximo ao ápice.

Nos melanomas em geral não se pode inferir sobre sua malignidade tomando-se como base a quantidade de melanina. Se bem que,

à primeira vista, possa parecer que quanto mais pigmentado mais diferenciado e, portanto, menos maligno, a prática demonstrou que os tumores densamente pigmentados podem ser também muito malignos. Jensen (14) deu uma explicação muito plausível deste fato, argumentando que, na célula indiferenciada, pode haver falta de enzimas inibidoras de melanogênese.

A presença de lipofuscina, posta em evidência pelo Sudan Black B, tem sido descrita em tumores benignos e malignos (15), aceitando-se que o pigmento pode estar contido no epitélio pigmentar ou em macrófagos (5).

No que se refere à malignidade, a experiência tem largamente demonstrado que os melanomas epitelióides são os mais malignos, abreviando muito as chances de sobrevivência. Dos epitelióides de células pequenas aqui relatados, encontramos um caso com sobrevivida longa, um caso letal e um caso ainda



Fig. 6 — Células densamente pigmentadas — P —, coradas em negro pelo Sudan Black B. Verifica-se o contraste com células tumorais — T — contendo melanina, mais pálidas; a membrana de Bruch — B — acompanha-se de um feixe colágeno. Aprox. 450x (Sudan Black B).

vivo, após um ano de observação. O caso letal apresentava alto índice mitótico e o terceiro, que é o nosso, tinha aspectos citológicos correspondentes aos de um tumor com relativamente alta malignidade. Apesar de uma certa monotonia celular, os núcleos apresentavam uma cromatina irregularmente

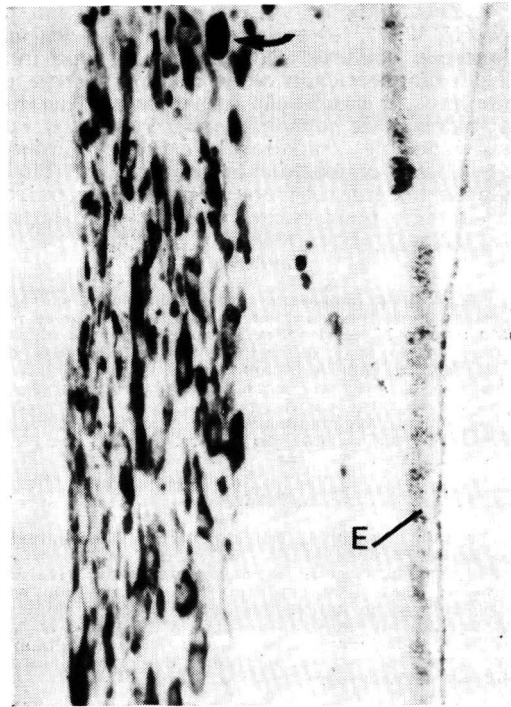


Fig. 7 — Acúmulo de células pigmentadas na úvea. Vêm-se células fusiformes, algumas com grandes prolongamentos, geralmente bipolares no corte e células globosas — uma delas assinalada pela flecha — E — epitélio pigmentar. Aprox. 450x (sem coloração).

distribuída e nucléolos salientes, encontrando-se às vezes mais de um nucléolo por núcleo; o número de mitoses era baixo. Histologicamente verificou-se que as células perfuraram a membrana de Bruch e começaram a invadir a esclera.

Finalmente devemos destacar que o septicismo que modernamente tem se voltado contra a classificação de Callender (2, 5) não invalida sua aplicação quanto à relação do tipo celular e o prognóstico. As inúmeras estatísticas já realizadas confirmam este fato. Entretanto, para contornar discrepâncias que possam surgir na prática, já há proposta para englobar os melanomas de maneira mais ampla, seguindo-se a classificação universalmente adotada para os tumores malignos, de acordo com o binômio diferenciação-malignidade. Assim, os três tipos propostos por Jensen (14) — melanoma diferenciado, indiferenciado e intermediário — viriam de encontro àquele objetivo. Isto estaria justificado na constatação da presença de clones celulares, da possibilidade de transformação de um clone para outro e na constatação de formas intermediárias e mistas. O fusiforme A e os epitelióides poderiam se enquadrar nos dois extremos opostos.

Recentemente surgiu uma ativa polêmica (16, 17, 18, 19) sobre o tratamento dos melanomas oculares. O aforismo de que uma lesão diagnosticada como melanoma seja sinônimo de enucleação está cedendo lugar a atitudes mais conservadoras. Pensamos que ao lado de cuidadosos estudos clínicos, somente o conhecimento profundo da biologia destes tumores nos permitirá encontrar o caminho mais eficaz para sua terapêutica.

#### RESUMO

Um caso de melanoma coróide de células epitelióides pequenas, descrito neste trabalho, caracteriza-se por seu aspecto histológico homogêneo e o pequeno diâmetro de suas células, diferindo do tipo epitelióide de células maiores onde o polimorfismo é marcante. Observou-se uma passagem gradual entre a bainha hiperplásica de um nervo ciliar, uma zona de células nevóides e o tumor. Sugerimos que este tipo tumoral possa destacar-se, na classificação dos melanomas, como entidade à parte.

#### SUMMARY

A case of small epithelioid cell choroidal melanoma — subject of this report — is characterized by its homogeneous histological appearance and small cells/diameters. These features differ from the common epithelioid type in which the cellular polymorphism is outstanding. A transition was observed between an hyperplastic ciliary nerve sheath, a zone of nevus cells and the tumor. We suggest to classify these tumors as an independent subtype.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CALLENDER, G. R. — Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 36: 131-142, 1931.
2. GASS, J. D. M. — Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. *Am. J. Ophthalmol.* 83: 299-323, 1977.
3. BARR, C. C.; SIPPERLEY, J. O.; NICHOLSON, D. H. — Small melanomas of the choroid. *Arch. Ophthalmol.* 96: 1580-1582, 1978.
4. FRASER, D. J., Jr.; FONT, R. L. — Ocular inflammation and hemorrhage as initial manifestations of uveal malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 97: 1311-1314, 1979.
5. MELAMED, J.; DEGRAZIA, C. O. — Tumores da uvea — Patologia. *Enciclopédia Médica Brasileira — Oftalmologia.* No prelo.
6. YANOFF, M.; ZIMMERMAN, L. E. — Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. II. Relationship of uveal nevi to malignant melanomas. *Cancer*, 20: 493-507, 1967.
7. RODRIGUES, M. M.; SHIELDS, J. A. — Malignant melanoma of the choroid with balloon cells. A clinicopathologic study of three cases. *Canad. J. Ophthalmol.* 11: 208-216, 1976.
8. DVORAK-THEOBALD, G. — Neurogenic origin of choroidal sarcoma. *Arch. Ophthalmol.* 18: 971-997, 1937.
9. YANOFF, M.; ZIMMERMAN, L. E. — Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. III. The relationship of congenital ocular melanocytosis and neurofibromatosis to uveal melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 77: 331-336, 1967.
10. VOGEL, M. H. — Malignes Aderhautmelanom und Ziliarnerv. Ein Beitrag zur Histogenese des malignen Aderhautmelanoms. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 157: 215-224, 1970.
11. WOLTER, J. E. — Overabundance of uveal nerves and ganglion cells. Associated with choroidal malignant melanoma. *Int. Ophthalmol. Clin.* 11: 189-209, 1971.
12. WIZNIA, R. A.; FREEDMAN, J. K.; MANCINI, A. D.; SHIELDS, J. A. — Malignant melanoma of the choroid in neurofibromatosis. *Am. J. Ophthalmol.* 86: 684-687, 1978.
13. BOLANDE, R. P. — The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Human Pathol.* 5: 409-429, 1974.
14. JENSEN, O. A. — Malignant melanomas of the human uvea. Recent follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol.* 48: 1113-1128, 1970.
15. SHIELDS, J. A.; RODRIGUES, M. M.; SARIN, L. K.; TASMAN, W. S.; ANNESLEY, W. H. — Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 81: 871-881, 1976.
16. ZIMMERMAN, L. E.; McLEAN, I. W.; FOSTER, W. D. — Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? *Br. J. Ophthalmol.* 62: 420-425, 1978.
17. ALBERT, D. — Toward resolving the ocular melanoma controversy. *Arch. Ophthalmol.* 97: 451-452, 1979.
18. ZIMMERMAN, L. E.; McLEAN, I. W. — An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am. J. Ophthalmol.* 87: 741-760, 1979.
19. SEIGEL, D.; MYERS, M.; FERRIS, F., III; STEINHORN, S. C. — Survival rates after enucleation of eyes with malignant melanoma. *Am. J. Ophthalmol.* 87: 761-765, 1979.

### XIII CONGRESSO PAN AMERICANO DE OFTALMOLOGIA

Será realizado em Acapulco, México, de 10 a 15 de maio de 1981. Serão apresentados 165 temas livres ou filmes, 15 cursos, 8 mesas redondas e 2 conferências magistrais. Taxa de inscrição até 31 de junho de 1980. Sócio do Capítulo U\$ 225,00 dls. Não sócio U\$ 425,00 dls. Acompanhante U\$ 125,00 dls. Residente U\$ 125,00 dls. Inscrições com nome, endereço, cidade, estado, país, se é sócio ou não, acompanhante, residente. Para apresentação de tema livre, filme, exposição científica e títulos respectivos, o autor deve estar previamente registrado. Enviar detalhes e pagamento para: XIII Congresso Pan Americano de Oftalmologia. Apartado postal n.º 11 — 566 — México 11 — D.F. — México.