

# Uso tópico do interferon alfa-2b para neoplasia escamosa da superfície ocular em um caso de paciente com xeroderma pigmentoso

## *Topical Interferon alfa-2b for ocular surface squamous neoplasia in one case of patient with xeroderma pigmentosum*

Nayara Queiroz Cardoso Pinto<sup>1</sup>, Jhonatan de Paula Araujo Ferreira<sup>1</sup>, Gustavo Jose Arruda Mendes Carneiro<sup>1</sup>, Jailton Vieira Silva<sup>1</sup>, Luanna Biana Costa Bezerra<sup>2</sup>, Natália Ponte Nogueira<sup>3</sup>

### RESUMO

Relato de um caso clínico de Xeroderma Pigmentoso com carcinoma espinocelular de conjuntiva bilateral que apresentou regressão importante das dimensões tumorais com o uso de Interferon alfa-2b tópico. Relato de caso: Paciente feminina com Xeroderma Pigmentoso em estágio avançado, com ausência de pele sadia, tendo sido submetida a cerca de 60 exéreses de lesões de pele malignas. A paciente compareceu com tumoração conjuntival em ambos os olhos, correspondendo a carcinoma espinocelular de conjuntiva e neoplasia intraepitelial de conjuntiva em olho esquerdo. Devido as dificuldades cirúrgicas, alta taxa de recidiva e elevada probabilidade de formação de simbléfaro foi-se iniciado terapêutica com Interferon alfa-2beta 1.000.000 unidades tópico, obtendo-se bons resultados com importante regressão do tamanho da lesão e resolução dos sintomas. Conclusão: O uso tópico de interferon alfa-2beta em neoplasia escamosa de conjuntiva, mostrou-se uma boa opção terapêutica em situações de elevado risco cirúrgico e de complicações pós operatórias.

**Descritores:** Xeroderma pigmentoso; Nevus com halo; Anormalidades da pele; Neoplasias da pele; Pigmentação da pele; Neoplasias oculares; Manifestações oculares; Relato de casos

### ABSTRACT

*Report of a case of xeroderma pigmentosum with squamous cell carcinoma of bilateral conjunctiva that showed a significant regression in tumor size with the use of interferon alfa-2b topic. Case report: Female patient with Xeroderma pigmentosum in an advanced stage, with no healthy skin, having been subjected to about 60 excisions of malignant skin lesions. The patient appeared with conjunctival tumors in both eyes, corresponding to squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Due to surgical difficulties, high relapse rate and high probability of symblepharon formation, therapy was started with interferon alpha 2beta 1,000,000 topic units, obtaining good results with a significant decrease in lesion size and resolution of symptoms. Conclusion: Topical use of alpha-interferon in 2beta squamous neoplasia of the conjunctiva proved to be a good therapeutic option for high surgical risk and situations of postoperative complications.*

**Keywords:** Xeroderma pigmentosum; Nevus, halo; Skin abnormalities; Skin neoplasms; Skin pigmentation; Eye neoplasms; Eye manifestations; Case reports

<sup>1</sup> Hospital Universitário Walter Canídeo, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>3</sup> Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado no Serviço de Oftalmologia, Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brasil.

**Os autores declaram não haver conflito de interesses.**

Recebido para publicação em 14/10/2016 - Aceito para publicação em 07/12/2016.

## INTRODUÇÃO

**O**Xeroderma Pigmentoso (XP) é um distúrbio autossômico recessivo do reparo do DNA, de etiologia geneticamente heterogênea e de expressividade variável, que resulta em acentuada sensibilidade à radiação ultravioleta (UV). A heterogeneidade genética reflete alterações moleculares a nível gênico encontradas em um conjunto de genes que codificam proteínas envolvidas na via de reparo por excisão de nucleotídeos em células no estado replicativo ou quiescente. São oito os genes alterados descritos, com expressividade variável das manifestações físicas e clínicas sendo resultado da interação entre risco genético, heterogeneidade genética e exposição ambiental.<sup>(1)</sup>

Podem ocorrer em todos os grupos étnicos com prevalência de 1:1.000.000 na Europa e nos EUA e de 1:22.000 no Japão. Existe também uma predominância em países da África do Norte e do Oriente Médio onde a consangüinidade se torna mais comum. No Brasil, até o momento, não existem dados estatísticos que mostrem a frequência desta síndrome, apesar de alguns relatos de caso terem sido descritos.<sup>(1)</sup>

As manifestações clínicas do XP incluem sensibilidade ao sol extrema (queimaduras com formação de bolhas com apenas poucos minutos de exposição) e alterações de pigmentação (hiperpigmentação e despigmentação), alterações oculares, apresentando um risco maior que 10.000 vezes de desenvolver neoplasias em áreas expostas ao sol como pele, mucosas e olhos. Além disso, aproximadamente 20% a 30% de pacientes podem desenvolver doença neurológica progressiva, clinicamente manifestando-se como ataxia progressiva e espasticidade e deterioração cognitiva. As manifestações clínicas XP dependem tanto da anormalidade molecular e danos ambientais sofridos e podem evoluir de forma diferente mesmo dentro do mesmo grupo familiar.<sup>(2,3)</sup>

Manifestações oculares são um componente importante do XP, suas primeiras descrições ocorreram no século XIX, que incluíam xerose e opacificação da córnea. O acometimento ocular relacionado ao XP envolve as áreas que são expostas à radiação UV como pálpebra e superfície ocular, sendo suas principais queixas fotofobia, conjuntivite, ectrópio, ceratite de exposição podendo levar à opacificação da córnea ou vascularização, pterígio, e neoplasia.<sup>(3)</sup>

As mudanças começam na primeira infância. A pele da pálpebra pode atrofiar e ectrópio ou entropião pode ocorrer. A conjuntiva bulbar pode tornar-se fina, pigmentada, e atrófica, com lesões inflamatórias e, que eventualmente podem se tornar malignas. A córnea pode apresentar um tempo de quebra do filme lacrimal precoce, edema, ceratite de exposição, vascularização, pterígio (com crescimento acelerado), neoplasias epiteliais e opacidade de córnea. A opacificação pode resultar de mudanças do epitélio/estroma ou pode ser secundária a descompensação endotelial como um resultado de danos devido à exposição solar crônica.<sup>(4,5)</sup>

O acompanhamento oftalmológico destes pacientes deve ser feito desde da infância, devido às alterações derivadas da doença começarem após 1 a 2 anos de início da exposição solar. O diagnóstico e tratamento precoce é a forma mais adequada de conduzir os casos, principalmente no caso das neoplasias onde o tratamento no tempo adequado pode ser fundamental.<sup>(6)</sup>

O objetivo deste relato é demonstrar resultado favorável do uso de Interferon alfa-2b tópico como opção terapêutica em caso de paciente com xeroderma pigmentoso associado a neoplasia conjuntival de célula escamosa bilateral.

O relato foi baseado em consultas regulares feitas durante o acompanhamento da paciente no serviço de oftalmologia e

demais especialidades do Hospital Universitário Walter Cantídio. Em cada visita, eram registrados: acuidade visual com tabela de Snellen, biomicroscopia em lâmpada de fenda com fotografia e medida da lesão neoplásica em milímetros, tonometria de applanation e fundoscopia.

## RELATO DE CASO

Feminina, 25 anos com diagnóstico de XP há 15 anos, comparece ao serviço de oftalmologia com queixa de baixa da acuidade visual (BAV) em ambos os olhos referindo piora nos últimos 2 anos, associado a lacrimejamento e dor ocular. Refere uso de Refresh Advanced® 5 vezes por dia em ambos os olhos e exérese de lesão conjuntival em olho esquerdo há 7 anos. Refere história previa de exérese de cerca de 60 lesões de pele no serviço de dermatologia.

Ao exame físico acuidade visual (AV) do olho direito (OD) foi 20/200 e do olho esquerdo (OE) foi de movimento de mãos. Na biomicroscopia OD, pode-se observar a presença de simbléfaro inferior, hiperemia conjuntival, vascularização periférica da córnea e lesão vascularizada em conjuntiva, elevada, de aspecto papilomatoso em área nasal inferior. OE apresentando hiperemia conjuntival, edema de córnea e vascularização periférica, presença de lesão vascularizada em conjuntiva, irregular, lobulada, invadindo a superfície corneana na região temporal superior (20x15 mm) (Figura 1). O aspecto da paciente era de doença dérmica avançada com comprometimento severo dos lábios superiores, nariz e pálpebras na ectoscopia (Figura 2).



**Figura 1.** Lesão primária em olho esquerdo



**Figura 2.** Aspecto da região da face da paciente com Xeroderma Pigmentososo

A hipótese para o caso foi acometimento conjuntival extenso e bilateral pelo XP, associado com possíveis lesões oculares tumorais (neoplasia escamosa de conjuntiva) e com provável recidiva da lesão em OE, segundo a Classificação do “American Joint Committee on Cancer” a lesão ocular OD Tis e OE T2. Conduta aventada foi realização de biópsia incisional das lesões para identificação do subtipo histológico (esse tipo de biópsia não nos permite definir se existe ou não invasão da lâmina própria) e a realização de uma Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de órbita para avaliar extensão da lesão (Figuras 3 e 4).

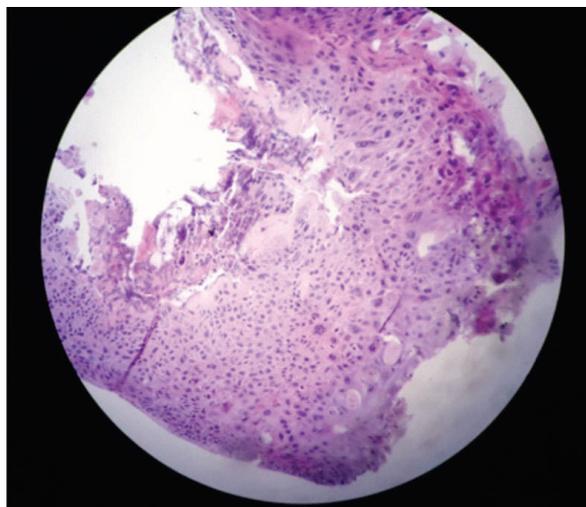


**Figura 3.** RNM demonstrando área hiperdensa em área anterior do olho esquerdo modo T1



**Figura 4.** RNM demonstrando área hiperdensa em área anterior do olho esquerdo modo T2

Os resultados das biópsias foram de carcinoma espinocelular “In Situ” bilateral (Figura 5) e Neoplasia Intraepitelial de Alto Grau (Grau 3) em olho esquerdo (Figura 6). RNM demonstrou lesão ocular importante em olho esquerdo, porém sem invasão de tecido palpebral e orbitário.



**Figura 5.** Aspecto histopatológico da lesão do olho direito demonstrando aspecto de carcinoma espinocelular “in situ”



**Figura 6.** Aspecto histopatológico da lesão do olho direito demonstrando epitélio com perda de maturação em toda sua espessura, associada a núcleos aumentados, hiper cromáticos e de contornos irregulares com aspecto de carcinoma espinocelular “in situ” associado a Neoplasia Intraepitelial Conjuntival de Alto Grau (Grau 3)

Após confirmação diagnóstica, iniciou-se terapia tópica, sendo utilizado o Interferon alfa-2 beta 1.000.000u/ml de 6/6h em ambos os olhos. Após um mês de terapêutica percebemos uma importante melhora da lesão (Figura 7), sendo continuado o tratamento e reavaliada após 2 meses de tratamento (Figura 8). Neste período a paciente referiu melhora visual e dos sintomas com AV OD 20/100 e OE 20/400.

## DISCUSSÃO

O Interferon alfa-2B é um imunomodulador que possui diversas indicações clínicas, suas principais ações relatadas são como antivirais, imunomoduladores e antiproliferativo complexos. Devido as suas diversas ações a medicação vem sendo utilizada em diversas áreas da medicina, artigos abordam o uso dessa



**Figura 7.** Lesão do olho esquerdo após 30 dias do uso do colírio de Interferon



**Figura 8.** Lesão em olho esquerdo após 2 meses do colírio de Interferon

medicação e seu efeito em doenças como melanoma dérmico, policitemia vera, carcinoma hepatocelular e em doenças oculares do segmento externo e interno.<sup>(7-9)</sup>

Os tratamentos oculares com o Interferon alfa-2b possui boas respostas terapêuticas demonstrado em alguns estudos, Nanji A.A. et al. relatou estudo comparativo entre o uso de Interferon vs retirada cirúrgica de lesões diagnosticadas como neoplasia escamosa da superfície ocular (NESO) onde não foram evidenciado maior recorrência com uso do colírio, os 49 pacientes obtiveram resolução total das lesões em uma média de tempo de 2.3 meses com média total de 4 meses de tratamento. Kusumesh R. relatou a efetividade e segurança do interferon como terapia única nas lesões NESO chegando a remissão total em 91.6% dos pacientes tratados apresentando baixo efeitos colaterais com um caso de sangramento espontâneo do tumor após três semanas de uso do Interferon 6/6h.<sup>(10-11)</sup>

Outros relatos também incluem bons resultados nos casos de melanose primária adquirida com atipia, neoplasia intraepitelial de conjuntiva, sarcoma de kaposi, melanoma ocular (uso intravítreo).<sup>(12-13)</sup>

Na literatura atual, ainda existem divergências quanto a melhor abordagem para lesões neoplásicas de conjuntiva ocular nesses pacientes, porém a conduta mais aceita e de melhor prognóstico ainda é a retirada de todas lesões com aspecto e/ ou diagnóstico de malignidade com margem de segurança e terapia adjunta com crioterapia nas margens da ressecção e/ou Mitomicina C intraoperatório. A retirada destas não pode ocorrer de forma conservadora pelo alto risco de recidivas locais. Nestes relatos

eles ainda descrevem o uso preferencial do Interferon alfa-2b em pacientes com doença ocular extensa na tentativa de preservar o olho nos casos de não invasão do conteúdo orbitário na tentativa de evitar um procedimento cirúrgico mais agressivo.<sup>(14)</sup>

Um estudo com 23 pacientes que haviam sido submetido a algum tratamento prévio para tratamento de lesão tumoral (biopsia excisional 9 [39%], crioterapia 2 [9%], Mitomicina C tópica 1 [4%], e Interferon alfa-2b tópico 3 [13%]), apresentaram recidiva e realizaram uma nova terapia com Interferon alfa-2b. A classificação dos tumores segundo a classificação do AJCC (tabela 1) incluíam no estudos as seguintes categorias: Tis (3 [13%]), T3 (20, [87%]), N0 (23 [100%]), e M0 (23 [100%]). A indicação primária para o uso do Interferon alfa-2b foi lesão ocular extensa, não ressecável em 15 tumores (65%), sem indicação cirúrgica em 6 tumores (26%) e acuidade visual baixa no olho contralateral em 2 tumores (9%). Os resultados do estudo foram de resolução total do tumor em 19 casos (83%) e em 4 (17%) obtiveram uma resolução parcial da lesão, um paciente com XP no estudo apresentou regressão de 49% do tamanho da lesão em 4 meses e a lesão se manteve estável por um período de 8 meses.<sup>(15)</sup>

**Tabela 1**  
**Classificação do “American Joint Committee on Cancer” para neoplasia escamosa de superfície ocular(15)**

Categoria Clínica	Definição
<b>Tumor primário</b>	
TX	Tumor não pode ser avaliado
T0	Tumor ausente
Tis	Tumor presente como carcinoma in situ/ Neoplasia intraepitelial de conjuntiva
T1	Tumor presente com maior diâmetro basal ≤5mm
T2	Tumor presente com maior diâmetro basal ≥5mm, sem invasão de estruturas adjacentes*
T3	Tumor invadindo estruturas adjacentes
T4	Tumor invadindo a órbita com ou sem extensão adicional
T4a	Tumor invade partes moles da órbita, sem invasão óssea
T4b	Tumor invadindo osso
T4c	Tumor invadindo seios paranasais subjacente
T4d	Tumor invadindo cérebro
<b>Linfonodos regionais</b>	
Nx	Nódulos em linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Nódulos em linfonodos regionais sem metástase
N1	Nódulos em linfonodos regionais com metástase
<b>Metástase à distância</b>	
M0	Metástase à distância ausente
M1	Metástase à distância presente

\*Estruturas adjacentes incluem córnea, fórnice conjuntival, conjuntiva palpebral, conjuntiva tarsal, compartimentos intraoculares, ponto lacrimal e canalículo, dobra semilunar, lamela anterior ou posterior da pálpebra ou margem da pálpebra.

A retirada das lesões oculares de forma cirúrgica possui elevada chance de recorrência nesse perfil de pacientes além de submetê-lo a um estresse cirúrgico por intervenções repetidas e apresentar grande possibilidade de sequelas oculares como simbléfaro e outras alterações de superfície ocular. Desta forma o tratamento com medicação tópica se mostrou uma melhor opção para a paciente em questão. Outros estudos corroboram o uso do interferon como uma boa opção a cirurgia, comparando o custo do tratamento cirúrgico vs medicamentoso tópico, encontrando semelhante resultado em ambas com uma visita a mais no consultório no grupo de pacientes em uso de Interferon alfa-2B.<sup>(16-18)</sup>

## REFERÊNCIAS

- Ryan SJ. Retina: basic science and inherited retinal disease. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. Vol. 1
- Vilela MA, Colossi CG. Retinosquises. Rev Bras Oftalmol. 2011; 70(2):125-32.
- Caye LM, Barbosa PH, et al. Uso da dorzolamida tópica em paciente portador de retinosquise juvenil ligada ao X. Rev Bras Oftalmol. 2010; 69(2):129-131.
- Forsius H, Vainio-Mattila B, Eriksson A. X-linked hereditary retinoschisis. Br J Ophthalmol. 1962;46(11):678-81.
- Sauer CG, Gehrig A, Warneke-Wittstock R, Marquardt A, Ewing CC, et al. Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. Nat Genet. 1997;17(2):164-70.
- Bastos AL, Freitas BP, Villas Boas O, Ramiro AC. Uso da dorzolamida tópica em pacientes com retinosquise juvenil ligada ao X. Arq Bras Oftalmol. 2008; 71(2): 286-90.
- Kanski JJ, Bowling B. Clinical ophthalmology: a systematic approach. 7th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2011.
- Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA; Elsevier/Saunders; c2011. Disorders of the eye. Part 29.
- Hofling-Lima AL, Moeller CT, Freitas D, Martins EN. Manual de condutas em Oftalmologia. São Paulo: Atheneu; 2008.
- Audo I, Holder GE, Moore A T. Inherited stationary disorders of the retina. In: Puech B, De Laey J-J, Holder GE, editors. Inherited chorioretinal dystrophies. A textbook and atlas. 2014. p. 77-98
- Apushikin MA, Fishman GA. Use of dorzolamide for patients with X-linked retinoschisis. Retina. 2006;26(7):741-5. Erratum in: Retina. 2007;27(1):128.
- Ober MD, Freund KB, Shah M, Ahmed S, Mahmoud TH, Aaberg TM Jr, Zacks DN, Gao H, Mukkamala K, Desai U, Packo KH, Yannuzzi LA. Stellate nonhereditary idiopathic foveomacular retinoschisis. Ophthalmology. 2014;121(7):1406-13.
- Garip A, Schaumberger MM, Wolf A, Herold TR, Miller CV, Klingenstein A, et al. Evaluation of a short-term topical interferon -2b treatment for histologically proven melanoma and primary acquired melanosis with atypia. Orbit. 2016;35(1):29-34.
- El Hamichi S, Messaoudi R, Belmalih M, Iferkhas S, Zerrouk R, Reda K, Oubaaz A. Bilateral enucleation avoided by excision with mitomycin C for bilateral infiltrating conjunctival squamous cell carcinoma in a girl with xeroderma pigmentosum. J Fr Ophthalmol. 2015;38(7):e135-7.
- Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, Lally SE, Shields JA, Shields CL. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint Committee on Cancer classification. Arch Ophthalmol. 2012 130(2):159-64.
- Moon CS, Nanji AA, Galor A, McCollister KE, Karp CL. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia a cost comparison. Ophthalmology. 2016; 123(3):497-504.
- Joag MG, Sise A, Murillo JC, Sayed-Ahmed IO, Wong JR, Mercado C, Galor A, Karp CL. Topical 5-Fluorouracil 1% as primary treatment for ocular surface squamous neoplasia. Presented Cornea Society; Fall Educational Symposium 2015. Ophthalmology. 2016 123 (7):1442-8.
- Krillis M, Tsang H, Coroneo M. Treatment of conjunctival and corneal epithelial neoplasia with retinoic acid and topical interferon alfa-2b: Long-term follow-up. Ophthalmology. 2012; 119(10): 1969-73.

---

### Autor Correspondente:

Nayara Queiroz Cardoso Pinto  
Rua Silva Paulet, 205 – Meireles, Ed. Studio 1 Fortaleza , CE,  
Brasil. CEP: 60.060-120  
Telefone: +55(84)99651-5533