

# Principais achados do exame histopatológico de botões corneanos humanos com linfangiogênese

## *The main findings in histopathological examination of human corneal buttons with lymphangiogenesis*

Karine Feitosa Ximenes<sup>1</sup>, Jailton Vieira Silva<sup>2</sup>, Karla Feitosa Ximenes Vasconcelos<sup>3</sup>, Fernando Queiroz Monte<sup>4</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Detectar a presença de vasos linfáticos na córnea através do exame histopatológico, buscando identificar os achados que são encontrados com maior frequência junto à presença desses vasos nesse tecido. **Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo de botões corneanos humanos com linfangiogênese. Os tecidos foram provenientes de ceratoplastia penetrante no período compreendido entre os anos de 2006 e 2013. Foi realizada revisão de prontuários em busca de informações sobre sexo, idade e etiologia do transplante. **Resultados:** Foram incluídos 89 botões corneanos, sendo 37 de pacientes do sexo feminino e 52 do sexo masculino. A média das idades foi de  $47,70 \pm 23,95$  anos (média  $\pm$  DP). Linfangiogênese foi encontrada principalmente associada à hemangiogênese. Linfangiogênese isolada, no entanto, foi observada em 28 (31,46%) casos. Em 18 (20,22%) casos foram encontrados uma quantidade de vasos linfáticos cerca de quatro vezes maior que aquela encontrada na maioria das amostras. Em um grande número de casos foram encontrados condições inflamatórias como infecção e perfuração. Nas proximidades da linfangiogênese, encontramos muitos casos de sinéquia anterior e miofibroblastos. Em 17 (16,35%) casos nenhuma alteração foi evidenciada nas proximidades dos vasos linfáticos corneanos. **Conclusão:** Demonstramos, através do exame histopatológico, que achados reconhecidamente associados à linfangiogênese, como os processos inflamatórios, são encontrados também com frequência em casos de córneas humanas que possuem vasos linfáticos. Porém, outros achados evidenciados, como a linfangiogênese desacompanhada de angiogênese, a presença de uma maior quantidade de vasos em alguns casos e a linfangiogênese sem alterações em sua proximidade, permanecem necessitando de uma melhor compreensão.

**Descritores:** Linfangiogênese; Angiogênese; Córnea/patologia; Ceratoplastia

### ABSTRACT

**Objective:** To detect the presence of lymphatic vessels in the cornea through histopathological examination, trying to identify findings that are most commonly found with the presence of these vessels in this tissue. **Methods:** Retrospective descriptive study of human corneal buttons with lymphangiogenesis. Tissues were obtained from penetrating keratoplasty in the period between the years 2006 and 2013. A medical record review was conducted looking for information about sex, age and graft etiology. **Results:** 89 corneal buttons were included, out of which 37 were from female patients and 52 were from male patients. The average age was  $47.70 \pm 23.95$  years (mean  $\pm$  SD). Lymphangiogenesis was found mainly associated with hemangiogenesis. However, isolated lymphangiogenesis was observed in 28 (31.46%) patients. In 18 (20.22%) cases were found an amount of lymphatic vessels approximately four times higher than that found in most part of the sample. A lot of cases were found in inflammatory conditions such as infection and perforation. Near the lymphangiogenesis, we found many cases of anterior synechia and myofibroblasts. In 17 (16.35%) cases, no change was observed in the vicinity of corneal lymphatic vessels. **Conclusion:** We demonstrated through a histopathological examination, that findings admittedly associated with lymphangiogenesis like inflammatory processes, are also frequently found in cases of human corneas that have lymphatic vessels. However, other findings such as lymphangiogenesis without the presence of angiogenesis, the presence of a greater amount of vessels in some cases and lymphangiogenesis without changes in its proximity remain in need of a better understanding.

**Keywords:** Lymphangiogenesis; Angiogenesis; Cornea/pathology; keratoplasty

<sup>1,4</sup>Banco de Olhos do Estado do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil;

<sup>2</sup> Universidade Federal do Ceará – Fortaleza (CE), Brasil;

<sup>3</sup> Preceptoría de Residência Médica de Oftalmologia – Hospital Geral de Fortaleza (CE), Brasil.

Trabalho realizado Banco de Olhos do Estado do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 23/9/2014 - Aceito para publicação em 5/1/2015

## INTRODUÇÃO

O sistema linfático foi descrito pela primeira vez no século XVII<sup>(1)</sup>. Quando comparados com os vasos sanguíneos, que foram intensivamente estudados no passado, no entanto, os vasos linfáticos sofreram séculos de ignorância<sup>(2)</sup>. A linfangiogênese vem sendo, então, tradicionalmente ofuscada pela ênfase dada ao sistema vascular sanguíneo. Isso é em parte devido à ausência de identificação de fatores linfangiogênicos<sup>(3)</sup>, bem como de proteínas marcadoras que fossem exclusivamente expressas por células endoteliais linfáticas, permitindo a diferenciação dessas com o endotélio sanguíneo<sup>(3,4)</sup>. Esse cenário está mudando rapidamente após a identificação do primeiro fator linfangiogênico, o fator de crescimento endotelial vascular C (VEGF-C)<sup>(3,5)</sup>. O segundo grande avanço no campo da linfangiogênese veio com a descoberta dos marcadores específicos do endotélio linfático<sup>(3)</sup>. São exemplos desses marcadores: a podoplanina, uma glicoproteína da membrana dos podócitos glomerulares<sup>(6)</sup>; o fator de transcrição Prox1, envolvido na diferenciação de células endoteliais para o fenótipo linfático<sup>(7,8)</sup>; e LYVE-1, um receptor de ácido hialurônico específico do endotélio dos vasos linfáticos<sup>(9)</sup>.

Devido à sua localização acessível e sua característica única de heterogeneidade tecidual, o olho é um excelente local para o estudo dos linfáticos. Um amplo espectro de distúrbios também foram identificados no olho, sejam elas formas locais ou manifestações de doenças sistêmicas<sup>(2)</sup>. Foi sugerido que os linfáticos ou a linfangiogênese estejam relacionados à patogênese do transplante de córnea, do glaucoma e de tumores oculares. Os linfáticos ou a linfangiogênese também podem ter um papel importante na patologia da uveíte, neovascularização coroidal e edema macular, por causa do papel dos linfáticos na inflamação e no edema tecidual. A linfangiogênese pode, então, ser um alvo terapêutico para algumas distúrbios do olho<sup>(10)</sup>.

Diante do exposto, temos como objetivo detectar a presença de vasos linfáticos na córnea através do exame histopatológico, buscando identificar os achados que são encontrados com maior frequência junto à presença desses vasos nesse tecido. Reconhecer que existem algumas condições que ocorrem com maior ou menor frequência junto aos vasos linfáticos na córnea poderá permitir um melhor conhecimento sobre a linfangiogênese do olho, assim como fornecer orientações sobre quais casos se beneficiariam de possíveis terapias antilinfangiogênicas, ajudando na diminuição da morbidade ocular.

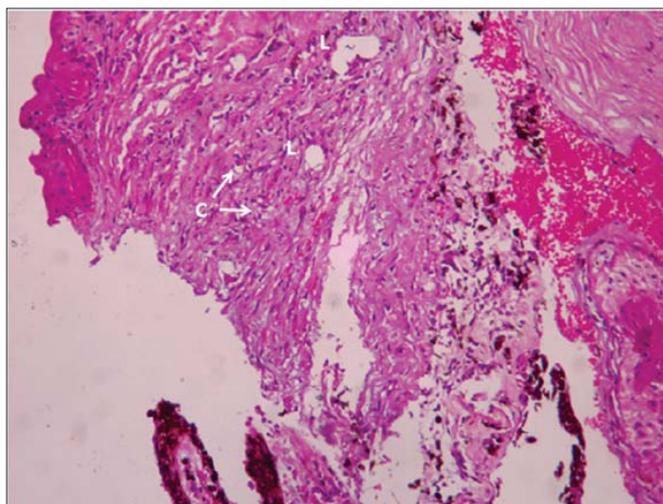
## MÉTODOS

Com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, examinamos botões corneanos provenientes de ceratoplastia penetrante no período compreendido entre 2006 e 2013, enviados para exame histopatológico ao Banco de Olhos do Estado do Ceará. Os tecidos foram primeiramente enviados para o setor de Anatomia Patológica, onde eram fixados em formol neutro a 10% e recortados. A inclusão foi feita em parafina, com cortes subsequentes de 2 a 5µm, e a coloração foi realizada com Hematoxilina-eosina. Após o preparo, os tecidos foram examinados com microscópio óptico pelos autores.

Como não dispúnhamos de meios especiais de detecção de linfáticos e utilizamos coloração de rotina, precisamos selecionar os casos que participariam da pesquisa. Selecionamos então



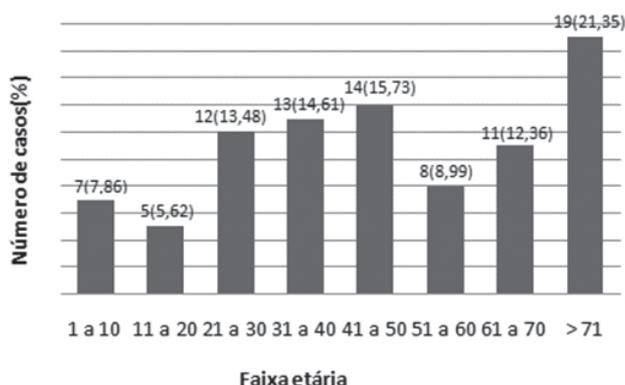
**Figura 1:** Presença de vasos linfáticos em um caso de edema corneano: (L) – alguns dos vasos linfáticos considerados no estudo; (E) – espaços vazios entre ceratócitos e fibras colágenas corneanas devido ao acúmulo de líquido pelo edema, ressaltando a diferença entre os vasos linfáticos considerados no estudo e esses espaços; (B) – representa uma grande bolha estromal



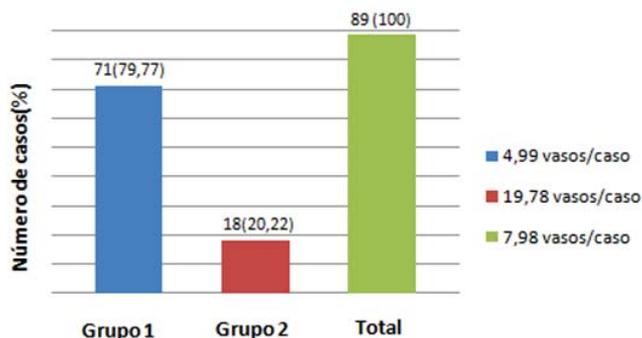
**Figura 2:** Presença de vasos linfáticos (L) – tecido corneano com sinéquia anterior; (C) – apontados por setas espaços vazios que podem ser considerados capilares

apenas os casos em que pudemos identificar com certeza como vaso linfático, ou seja, aqueles em que foi possível a identificação evidente das células endoteliais, não sendo também visualizados leucócitos ou eritrócitos no seu interior (figuras 1 e 2). Devido à maior dificuldade de identificação do endotélio nos capilares, esses não foram incluídos (figura 2). Aqueles vasos linfáticos que, por algum motivo, se apresentaram na lâmina com extremidades mais pontiagudas também não fizeram parte do estudo, devido à possibilidade de confusão com os espaços vazios encontrados entre os ceratócitos e fibras colágenas estromais em casos de edema corneano (figura 1).

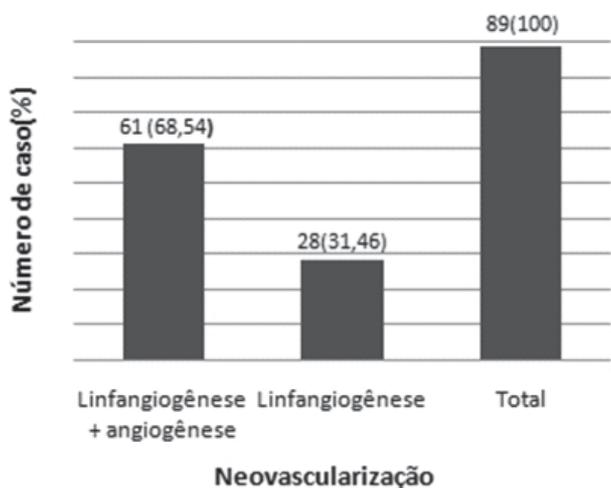
O estudo foi retrospectivo e descritivo dos achados em exame histopatológico de botões corneanos humanos com linfangiogênese. Assim, devido ser o estudo descritivo, verificamos somente a proporção de aparecimento desses achados. Outro fator que justificou utilizarmos esse tipo de estatística foi o rigor na seleção e inclusão de casos, uma vez que a coloração



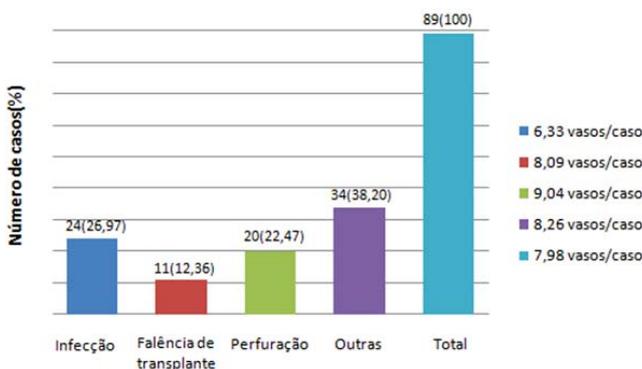
**Gráfico 1:** Composição da amostra de transplantados entre 2006-2013 que apresentaram linfangiogenese quanto à faixa etária em anos



**Gráfico 3:** Distribuição dos casos da amostra estudada de transplantados entre 2006-2013 quanto à quantidade média de vasos linfáticos encontrada por caso



**Gráfico 2:** Distribuição dos casos da amostra de transplantados entre 2006-2013 quanto à presença de neovascularização



**Gráfico 4:** Distribuição dos casos da amostra estudada quanto à patologia corneana encontrada e quantidade média de vasos linfáticos identificados por caso

utilizada não era um método específico de detecção de vasos linfáticos, levando-nos a acreditar na existência de uma possível subnotificação. Em estudos posteriores, que venham a utilizar meios específicos de detecção de linfáticos, poderão ser realizadas estatísticas de probabilidade.

Após selecionados os casos que possuíam linfangiogenese corneana, respondemos a um protocolo em que foram obtidas informações através do exame das lâminas e de uma revisão de prontuários. No exame das lâminas, procuramos a presença de linfangiogenese e/ou hemangiogenese, a quantidade de vasos linfáticos por lâmina, se esses vasos estavam agrupados ou próximos de alguma alteração corneana e se existiam outros achados no tecido examinado. Na revisão dos prontuários, buscamos informações sobre sexo, idade e etiologia do transplante.

## RESULTADOS

Foram incluídos 89 botões corneanos, sendo 37 de pacientes do sexo feminino e 52 do sexo masculino. As idades variaram de 1-89 anos, sendo a média de  $47,70 \pm 23,95$  anos (média  $\pm$  DP). No gráfico 1, temos uma distribuição mais detalhada dos casos de linfangiogenese corneana de acordo com a idade, onde observamos uma grande quantidade a partir de 61 anos, sendo

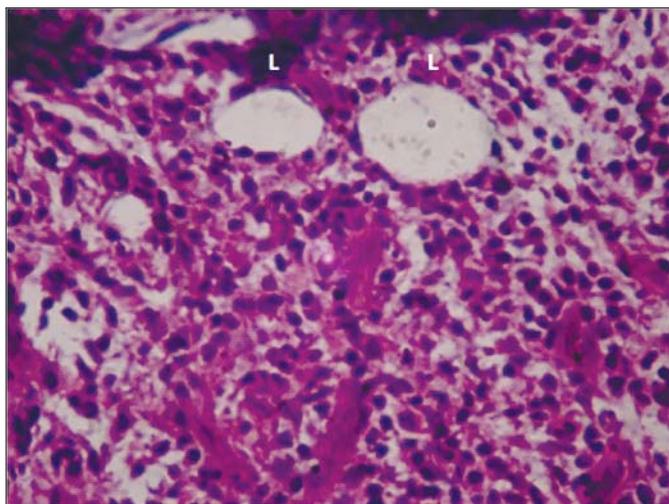
encontrados 30 (33,71%) casos nessa faixa etária.

No gráfico 2 é demonstrada a distribuição dos casos estudados quanto à presença de neovascularização. Observamos que a maioria dos casos (68,54%) apresentou linfangiogenese associada à angiogenese. Em 28 (31,46%) casos, no entanto, a linfangiogenese foi encontrada desacompanhada da presença de vasos sanguíneos.

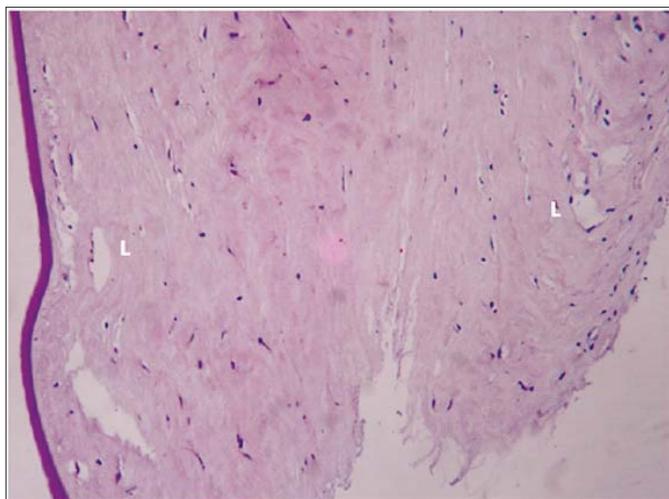
A média de vasos linfáticos encontrada por caso pode ser vista no gráfico 3, onde observamos que a maioria dos casos estudados (79,77%) possui uma média relativamente pequena de linfáticos (4,99 vasos). Em 18 (20,22%) casos porém, foram encontrados uma quantidade média de vasos (19,78 vasos) cerca de quatro vezes maior que aquela encontrada na maioria dos casos da amostra (4,99 vasos). Nesses 18 casos, a quantidade de vasos também foi bem superior à encontrada ao considerarmos a média de vasos na amostra total (7,98 vasos).

As patologias corneanas encontradas nos casos de linfangiogenese estudados estão evidentes no gráfico 4. Observamos aqui grande número de casos em condições inflamatórias (figura 3), como infecções e perfuração (figura 4), contabilizando 44 (49,44%) casos nesse grupo. Uma maior quantidade de vasos por caso foram encontrados nos de perfuração (9,04 vasos).

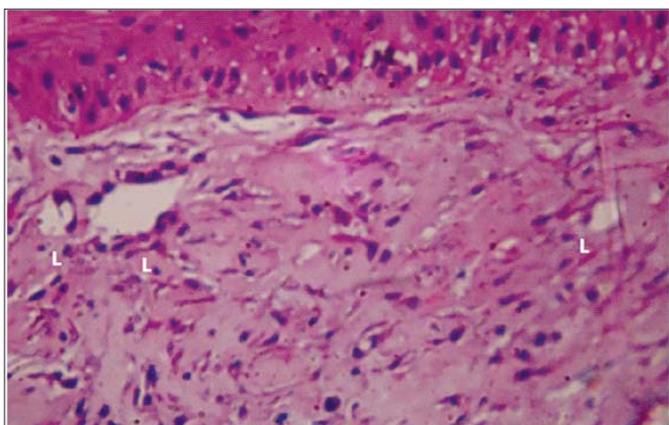
Quanto às alterações encontradas nas proximidades dos



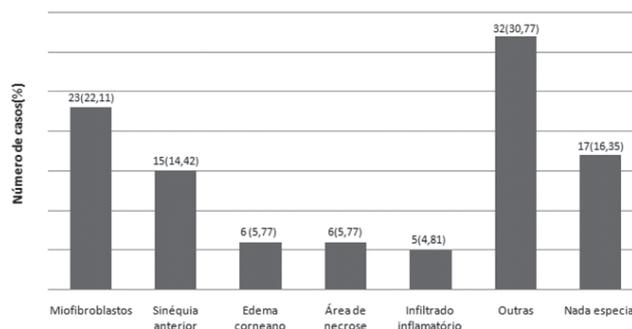
**Figura 3:** Vasos linfáticos (L) em um processo inflamatório corneano



**Figura 4:** Vasos linfáticos (L) em um caso de perfuração corneana



**Figura 5:** Vasos linfáticos (L) nas proximidades de miofibroblastos que estão substituindo a camada de Bowman da córnea



**Gráfico 5:** Alterações do tecido corneano encontradas próximas à linfangiogênese na amostra estudada pelos autores

vasos linfáticos corneanos, observamos grande quantidade de casos próximos a miofibroblastos (figura 5) e à sinéquia anterior (figura 2), tendo sido essas duas alterações encontradas próximas à linfangiogênese em um total de 38 (36,53%) casos, conforme demonstra o gráfico 5. Nenhuma alteração especial nas proximidades da linfangiogênese foi evidenciada em 17 (16,35%) casos.

## DISCUSSÃO

Em paralelo ao sistema circulatório sanguíneo, a rede linfática penetra na maioria dos tecidos do corpo e desempenha papéis importantes em muitas funções. Essas incluem, porém sem ser a elas limitadas: as respostas imunes<sup>(2,10,11,12)</sup>, metástases do câncer<sup>(2,3)</sup>, absorção de vitaminas e gorduras<sup>(2,11)</sup> e equilíbrio tecidual de fluidos<sup>(2,10,11,12)</sup>. O sistema linfático tem, então, duas principais funções: drenar o excesso de fluido extracelular do leito capilar para retornar à circulação sanguínea e capturar antígenos para apresentação ao sistema imune no compartimento linfóide (por exemplo, nos nódulos linfáticos)<sup>(12)</sup>. As disfunções dos linfáticos também podem ser associadas a muitas doenças como condições inflamatórias<sup>(2,10,11,13)</sup>, metástase do câncer<sup>(2,3,10,11,13)</sup>, linfedema<sup>(2,10,13)</sup>, rejeição de transplantes<sup>(2,13,14)</sup>, diabetes<sup>(2)</sup>, doenças imunes<sup>(2,13)</sup> e cicatrização retardada de feridas<sup>(13)</sup>.

No olho, também era pensado que não existiam linfáticos, exceto pela conjuntiva, até a identificação dos marcadores endoteliais de linfáticos e fatores linfangiogênicos<sup>(10)</sup>. Estudos recentes, no entanto, demonstraram que o corpo ciliar<sup>(15)</sup>, glândula lacrimal, meninges orbitais e músculos extraoculares<sup>(16)</sup> contêm vasos linfáticos e que a coróide tem um sistema semelhante ao linfático<sup>(10)</sup>. Uma via de drenagem através de linfáticos conjuntivais tem sido relatada para antígenos a partir da câmara anterior ou do vítreo<sup>(17,18)</sup>. Uma grande população de células não endoteliais LYVE-1+ derivadas da medula óssea também foi demonstrada na maioria dos tecidos oculares, e uma subpopulação delas pode representar células precursoras residentes necessárias para a formação de novos vasos linfáticos oculares ou orbitais<sup>(19)</sup>. Ao contrário da maioria dos tecidos do corpo que são normalmente dotados de vasos linfáticos, os tecidos oculares são, então, de natureza heterogênea: enquanto a conjuntiva é rica em linfáticos, a córnea e a retina são desprovidas deles; a córnea também pode desenvolver linfangiogênese em condições inflamatórias<sup>(2)</sup>.

A córnea normal é desprovida de vasos sanguíneos e linfáticos<sup>(2,12,20)</sup>, mas pode tornar-se vascularizada secundariamente a uma variedade de doenças corneanas<sup>(2,20)</sup> e à manipulação

cirúrgica<sup>(20)</sup>. Assim como em outros órgãos, enquanto o crescimento anormal de vasos sanguíneos sobre a córnea tem sido estudado por muitos anos, o estudo dos vasos linfáticos corneanos também foi dificultado até a recente descoberta dos marcadores específicos de linfático<sup>(12)</sup>. Hoje, a córnea é, porém, o tecido ocular melhor estudado e caracterizado na pesquisa de vasos sanguíneos e linfáticos<sup>(2,20)</sup>. Do ponto de vista de uma perspectiva mais ampla, então, a córnea também é um tecido ideal para o estudo dos linfáticos devido à sua localização acessível, sua natureza transparente, e pelo seu perfil livre ou indutível de linfáticos. Prevê-se que os resultados dos estudos corneanos também podem vir a melhorar nossa compreensão sobre outras doenças relacionadas aos linfáticos<sup>(2)</sup>.

Realizamos, então, estudo retrospectivo descritivo de botões corneanos provenientes de ceratoplastia penetrante que possuíam vasos linfáticos, onde observamos que um grande número de casos estavam na faixa etária acima de 61 anos (33,71%), conforme demonstrado no gráfico 1. Até onde vai o nosso conhecimento, não há relatos na literatura de que a presença de vasos linfáticos corneanos esteja relacionada à idade mais avançada. Observamos, porém, que essa faixa etária é compatível com aquela encontrada em casos de ceratopatia bolhosa<sup>(21-23)</sup>. Questionamos, então, se não teríamos grande quantidade de casos de ceratopatia bolhosa com linfangiogênese corneana, e se a presença de vasos linfáticos em tecidos com edema não seria uma tentativa de clareamento de fluidos, devido ao seu reconhecido papel na manutenção do equilíbrio tecidual de fluidos.

A maioria dos casos estudados, conforme evidenciado no gráfico 2, apresentou linfangiogênese associada à hemangiogênese (68,54%). Encontramos, porém, vasos linfáticos sem a presença de vasos sanguíneos em 28 (31,46%) casos. Concordando com a maioria dos casos encontrados em nosso estudo, muitos trabalhos na literatura citam que linfangiogênese e angiogênese são processos relacionados<sup>(24-27)</sup>. Fatores de crescimento em comum entre angiogênese e linfangiogênese também têm sido relatados, embora alguns se liguem preferencialmente a receptores de linfáticos e outros, ao endotélio dos vasos sanguíneos<sup>(28)</sup>. Nagy et al. relataram que o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) além de induzir angiogênese, também induz forte resposta linfangiogênica<sup>(29)</sup>. Shin et al. citam além dos importantes papéis dos fatores de crescimento fibroblásticos na angiogênese, que a sinalização do fator de crescimento fibroblástico (FGF) através do receptor 3 do fator de crescimento fibroblástico (FGFR-3) desempenha importante papel no desenvolvimento precoce do sistema vascular linfático. Também foi demonstrado que os fatores de crescimento fibroblásticos 1 e 2 (FGF-1 e FGF-2) promovem proliferação, migração e sobrevivência de células endoteliais linfáticas cultivadas sem envolvimento do FGFR-3<sup>(8)</sup>. Tudo isso tem levado a suposição de que a orientação angiogênica seria um pré-requisito para a linfangiogênese. Em controvérsia com o achado da maioria dos casos do nosso estudo, apoiando porém a minoria (31,46%) de casos em que encontramos linfangiogênese isolada, temos alguns poucos estudos que citam a possibilidade da ocorrência de vasos linfáticos sem a presença de vasos sanguíneos. Nakao et al., utilizando córneas de ratos, introduziram a expressão fisiológica de linfáticos sem vasos sanguíneos, indicando que linfangiogênese e a angiogênese, embora intrinsecamente relacionadas, podem ocorrer independentemente<sup>(30)</sup>. Chang et al., utilizando o ensaio de microbolso na córnea, revelaram que baixa dose de FGF-2 causa linfangiogênese seletiva, fornecendo mais uma evidência de que o crescimento linfático é

possível sem angiogênese em córneas de ratos<sup>(31)</sup>.

Quanto à quantidade de vasos linfáticos por caso, observamos no gráfico 3, que a maioria dos casos (79,77%) apresentou uma média de 4,99 vasos. Em 18 casos, no entanto, ressaltamos o achado de uma média de 19,78 vasos/caso, uma quantidade bem maior de vasos tanto em relação a maioria dos casos estudados (4,99 vasos) como em relação à amostra total (7,98 vasos). Uma grande quantidade de vasos linfáticos como a encontrada relembra o aspecto dos linfangiomas. Essas lesões são caracterizadas pela dilatação de vasos linfáticos que contém linfa e aparecem como lesões multiloculadas semelhantes a cistos. Histologicamente, mostram proliferação e ectasia linfática com uma rede de canais vazios revestidos por um endotélio achatado<sup>(32)</sup>. Para afirmarmos a existência de linfangiomas corneanos seria necessário, no entanto, a realização de um estudo mais detalhado sobre esses casos.

As patologias corneanas encontradas em uma grande quantidade dos casos estudados foram condições inflamatórias, como infecções e perfuração, o que correspondeu a 49,44% dos casos (gráfico 4). Este achado também encontra respaldo na literatura, sendo citado que linfáticos são induzidos na córnea após insultos tóxicos, inflamatórios, infecciosos, traumáticos e químicos<sup>(2)</sup>. Os métodos confiáveis para exame da linfangiogênese corneana utilizando modelos de inflamação induzidos por sutura<sup>(27)</sup> ou por queimadura com álcali<sup>(33)</sup> também são descritos. Assim, utilizando o modelo em ratos da neovascularização corneana induzida por sutura, foi demonstrado que após um insulto inflamatório temporário da córnea, há inicialmente crescimento de vasos tanto sanguíneos como linfáticos, sendo porém que a regressão dos linfáticos ocorre mais cedo<sup>(27)</sup>. Ecoiffier et al., mais uma vez através do modelo de colocação de suturas em córneas de ratos, demonstraram respostas diferentes da linfangiogênese e hemangiogênese ao estímulo inflamatório, correlacionando esse achado com outros que falam sobre períodos de regressão diferentes<sup>(34)</sup>.

Quanto às alterações encontradas nas proximidades da linfangiogênese (gráfico 5), miofibroblastos e sinéquia anterior foram observadas em grande quantidade de casos, tendo sido encontradas em 23 (22,11%) e 15 (14,42%) casos, respectivamente. Sinéquia anterior, considerando-a como possível sequela de processos inflamatórios, poderia novamente representar a associação da linfangiogênese corneana com a inflamação, sendo que agora na sua proximidade. A inflamação em si, embora reconhecidamente um fator indutível de vasos linfáticos, não apresentou-se com frequência nas proximidades desses vasos, uma vez que infiltrados inflamatórios foram encontrados próximos da linfangiogênese apenas em 5 (4,81%) casos. Já ps miofibroblastos poderiam representar a linfangiogênese durante a cicatrização de feridas como descrevia Pepper<sup>(3)</sup>. Conforme já citado anteriormente, Shin et al. também ressaltam a participação dos FGFs no desenvolvimento do sistema vascular linfático<sup>(8)</sup>.

Por fim, ainda no gráfico 5, observamos que em 17 (16,35%) casos nenhuma alteração foi encontrada nas proximidades dos vasos linfáticos corneanos, evidenciando que muito ainda resta a ser desvendado sobre o aparecimento da linfangiogênese neste tecido.

## CONCLUSÃO

Demonstramos através do exame histopatológico que condições inflamatórias ou cicatriciais, achados reconhecidamente associados à linfangiogênese, são também encontrados com frequência em casos de córneas humanas que possuem vasos

linfáticos. Outros achados, no entanto, como a presença de linfangiogênese desacompanhada de angiogênese, a grande quantidade de vasos encontrada em alguns casos e a presença de casos de linfangiogênese corneana sem alterações em sua proximidade, uma vez que ainda necessitam de maiores esclarecimentos, demonstram que muito resta a ser compreendido sobre este assunto.

## REFERÊNCIAS

- Aselli G. De lacteibus sive lacteis venis, quarto vasorum mesaraicorum genere, novo invento. Milano: Mediolani; 1627.
- Chen L. Ocular lymphatics: state-of-the-art Review. *Lymphology*. 2009;42(2):66-76.
- Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality? *Clin Cancer Res*. 2001;7(3):462-8.
- Kerjaschki D. The crucial role of macrophages in lymphangiogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2316-9.
- Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science*. 1997;276(5317):1423-25.
- Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol*. 1999;154(2):385-94.
- Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosfeld G, Gunn MD, et al. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J*. 2002;21(7):1505-13.
- Shin JW, Min M, Larriou-Lahargue F, Canron X, Kunstfeld R, Nguyen L, et al. Prox1 promotes lineage-specific expression of fibroblast growth factor (FGF) receptor-3 in lymphatic endothelium: a role for FGF signaling in lymphangiogenesis. *Mol Biol Cell*. 2006;17(2):576-84.
- Banerji S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol*. 1999;144(4):789-801.
- Nakao S, Hafezi-Moghadam A, Ishibashi T. Lymphatics and lymphangiogenesis in the eye. *J Ophthalmol*. 2012;2012:783163.
- Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:367-97.
- Patel SP, Dana R. Corneal lymphangiogenesis: implications in immunity. *Semin Ophthalmol*. 2009;24(3):135-8.
- Zhang H, Hu X, Tse J, Tilahun F, Qiu M, Chen L. Spontaneous lymphatic vessel formation and regression in the murine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):334-8.
- Dietrich T, Bock F, Yuen D, Hos D, Bachmann BO, Zah G, et al. Cutting edge: lymphatic vessels, not blood vessels, primarily mediate immune rejections after transplantation. *J Immunol*. 2010;184(2):535-9.
- Yücel YH, Johnston MG, Ly T, Patel M, Drake B, Gümüs E, et al. Identification of lymphatics in the ciliary body of the human eye: a novel "uveolymphatic" outflow pathway. *Exp Eye Res*. 2009;89(5):810-9.
- Sherman DD, Gonnering RS, Wallow IH, Lemke BN, Doos WG, Dortzbach RK, et al. Identification of orbital lymphatics: enzyme histochemical light microscopic and electron microscopic studies. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 1993;9(3):153-69.
- Camelo S, Kezic J, Shanley A, Rigby P, McMenamin PG. Antigen from the anterior chamber of the eye travels in a soluble form to secondary lymphoid organs via lymphatic and vascular routes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(3):1039-46.
- Camelo S, Lajavardi L, Bochot A, Goldenberg B, Naud MC, Fattal E, et al. Drainage of fluorescent liposomes from the vitreous to cervical lymph nodes via conjunctival lymphatics. *Ophthalmic Res*. 2008;40(3-4):145-50.
- Xu H, Chen M, Reid DM, Forrester JV. LYVE-1-positive macrophages are present in normal murine eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(5):2162-71.
- Cursiefen C, Chen L, Dana MR, Streilein JW. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. *Cornea*. 2003;22(3):273-81.
- Araújo AA, Melo GB, Silva RL, Araújo Neta VM. [Epidemiological profile of the patients on the waiting list for cornea transplantation in the State of Sergipe, Brasil]. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2004;67(4):613-6. Portuguese.
- Almeida Sobrinho EF, Negrão BC, Almeida HG. [Epidemiological profile of patients waiting for penetrating keratoplasty in state of Pará, Brazil]. *Rev Bras Oftalmol*. 2011;70(6):384-90. Portuguese.
- Santhiago MR, Monica LA, Kara-Junior N, Gomes BA, Bertino PM, Mazurek MGG, et al. [Profile of patient with aphakic/pseudophakic bullous keratopathy attended at public hospital]. *Rev Bras Oftalmol*. 2009;68(4):201-5. Portuguese.
- Ling SQ, Liu C, Li WH, HU JG, Kuang WH. Corneal lymphangiogenesis correlates closely with hemangiogenesis after keratoplasty. *Int J Ophthalmol*. 2010;3(1):76-79.
- Cursiefen C, Cao J, Chen L, Liu Y, Maruyama K, Jackson D, et al. Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2666-73.
- Regina M, Zimmerman R, Malik G, Gausas R. Lymphangiogenesis concurrent with haemangiogenesis in the human cornea. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007;35(6):541-4.
- Cursiefen C, Maruyama K, Jackson DG, Streilen JW, Kruse FE. Time course of angiogenesis and lymphangiogenesis after brief corneal inflammation. *Cornea*. 2006;25(4):443-7.
- Kriehuber E, Breiteneder-Geleff S, Groeger M, Soleiman A, Schoppmann SF, Stingl G, et al. Isolation and characterization of dermal lymphatic and blood endothelial cells reveal stable and functionally specialized cell lineages. *J Exp Med*. 2001;194(6):797-808.
- Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med*. 2002;196(11):1497-506.
- Nakao S, Maruyama K, Zandi S, Melhorn MI, Taher M, Noda K, et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis: concurrence and/or dependence? Studies in inbred mouse strains. *FASEB J*. 2010;24(2):504-13.
- Chang LK, Garcia-Cardena G, Farnebo F, Fannon M, Chen EJ, Butterfield C, et al. Dose-dependent response of FGF-2 for lymphangiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(32):11658-663.
- Seca M, Borges P, Reimão P, Gomes M, Meireles A. Conjunctival Lymphangioma: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012; 2012:836573.
- Ling S, Lin H, Liang L, Xu J, Xu C, Zhao W, et al. Development of new lymphatic vessels in alkali-burned corneas. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(3):315-22.
- Ecoiffier T, Yuen D, Chen L. Differential distribution of blood and lymphatic vessels in the murine cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2436-40.

### Autor correspondente:

Karine Feitosa Ximenes  
Rua Andrade Furtado, nº 150 - apto.1501  
Bairro: Cocó  
CEP 60192-070 – Fortaleza (CE), Brasil  
Tel: (85) 3262-6781/(85) 9673-3132  
e-mail: karinefx@gmail.com

## Errata

No artigo científico "Principais achados do exame histopatológico de botões corneanos humanos com linfangiogênese", dos autores: Karine Feitosa Ximenes, Jailton Vieira Silva, Karla Feitosa Ximenes Vasconcelos e Fernando Queiroz Monte, publicado na Revista Brasileira de Oftalmologia na edição de janeiro-fevereiro 2015 (Rev Bras Oftalmol. 2015; 74 (1): 24-9), na página 27 houve uma inversão na ordem das figuras 3 e 5, as legendas estão na ordem correta.