

ESTUDO DO CARCINOMA DE TIPO NASOFARINGEO

Introdução e Perspectiva Multidisciplinar

Eduardo BREDA, Raquel CATARINO, Ana COELHO, Hugo SOUSA, Rui MEDEIROS

... nunca saberás como são as cousas, nem sequer que nomes são na realidade os seus, porque os nomes que lhes deste não são mais do que isso, os nomes que lhes deste.

José Saramago – As Intermitências da Morte – 2005

RESUMO

A nasofaringe é uma estrutura anatómica singular, entre o aparelho respiratório e o digestivo. A sua localização, por si só, confere-lhe um estatuto privilegiado, sendo o *centro geodésico* de toda a patologia de otorrinolaringologia.

Um sem número de aspectos filogénicos, ontogénicos e embriológicos contribuem para a estruturação anatómica e fisiológica desta entidade, contribuindo fortemente para o desenvolvimento de determinadas patologias, quer directamente como é o caso da patologia embriológica, quer de forma indirecta e interactiva com o meio, de que são exemplos as patologias inflamatória e neoplásica, onde assume especial importância o Carcinoma de Tipo Nasofaríngeo.

Pretende-se com este trabalho contribuir para realçar a importância de uma abordagem multidisciplinar no estudo da nasofaringe, no entendimento de que com um conhecimento mais abrangente, se abre o caminho a uma melhor explicação dos diferentes tipos de patologia com ela relacionadas.

SUMMARY

NASOPHARYNGEAL CARCINOMA STUDY

Introduction and Multidisciplinary Perspective

Nasopharynx is a particular anatomic structure, located between the respiratory and digestive systems, and it is the geographic centre of all otorhinolaryngologic pathologies. Numerous filogenetic, ontogenic and embryogenic factors contribute to the anatomic and physiologic structure of nasopharynx. These factors may directly contribute to the development of several pathologies, as the embryogenic pathology, or even in an indirect way, through the interaction with the environment, as the inflammatory and neoplastic pathologies, of which the nasopharyngeal carcinoma acquires great significance.

The objective of this study was to endorse the importance of a multidisciplinary approach in the study of nasopharynx, contributing to a wider knowledge about the different kinds of diseases associated with this anatomic structure.

E. B.: Serviço de Otorrinolaringologia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Porto

R.C., A.C., H.S., R.M.: Unidade de Oncologia Molecular. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

A forma mais comum de transmitir e receber a percepção sempre parcial e transformada que temos da realidade¹, e a que chamamos conhecimento², é a de denominar os factos ou estruturas objecto do nosso estudo, usando para isso artificios mais ou menos racionais, usualmente relacionados com prévias denominações ou conceitos, segundo regras taxonómicas criteriosamente estabelecidas. Sequencialmente com alguma frequência se aplicam nomes a conceitos, factos e também a diagnósticos, sem pensar no conhecimento que lhe está subjacente, ficando estes pendurados por um nome que tudo diz e nada é.

O contributo das ciências básicas para o conhecimento da patologia nasofaríngea é de tal modo vasto que ultrapassa claramente a dimensão de um artigo. No entanto, assumindo o risco de tomar o papel de Jordain³ quando atónito realizou que afinal sempre falara em prosa, propomo-nos lembrar alguns dos aspectos do papel de ciências básicas, pretendendo demonstrar que o seu estudo longe de árido e desconectado da prática clínica, é antes pelo contrário extraordinariamente interessante e relevante.

Pretende-se assim, realçar as potencialidades de uma abordagem multidisciplinar no estudo de uma estrutura anatómica, a nasofaringe, a qual raramente se encontra referida como entidade própria embora seja o *centro geodésico* de grande parte da patologia que dá sentido de unidade à especialidade de otorrinolaringologia.

Um sem número de aspectos filogénicos, ontogénicos e embriológicos contribuem para a estruturação anatómica e fisiológica desta entidade, de que resultam implicações patológicas de toda a ordem, quer directamente como é o caso da patologia embriológica, quer de forma indirecta e interactiva com o meio, de que são exemplos as pato-

logias inflamatória e neoplásica (Figura 1). Um exemplo da maior relevância é o carcinoma indiferenciado de tipo nasofaríngeo, indissolúvelmente relacionado com a sua localização anatómica, integrando as vias aero-digestivas superiores, e as características do tecido linfoide que parcialmente a constituem, permitindo uma infecção latente pelo vírus de Epstein – Barr.

Efectua-se também uma abordagem ao estudo desta variedade específica de neoplasia, procurando os alicerces que poderão ser o suporte da ponte entre a investigação básica e a investigação clínica

NASOFARINGE – ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

Nasofaringe, rinofaringe ou espaço pós-nasal são termos que retratam a ubiquidade de uma estrutura anatómica que ainda hoje se discute dever ser descrita ou não juntamente com a cavidade nasal ou com a faringe propriamente dita.

O revestimento da totalidade da faringe e grande parte das fossas nasais tem origem embriológica comum, derivando na extremidade cefálica do intestino primitivo, de um fundo de saco forrado por tecido endodérmico, separado pela membrana bucofaríngea do stomatodaeum, de origem ectodérmica⁴. Entre o stomatodaeum e a membrana bucofaríngea, desenvolve-se cefalicamente um recesso (bolsa de Rathke) que dará origem à adeno-hipófise, através da proliferação do mesenquima periplacodal. Entretanto o intestino primitivo invagina-se progressivamente em direcção ao cérebro⁵, formando a bolsa de Seessel. Seguidamente dá-se a ruptura da membrana bucofaríngea, o que permite a comunicação do intestino faríngeo com a cavidade celómica extra-embriónica, o que acontece pela quarta semana de gestação (Figura 2).

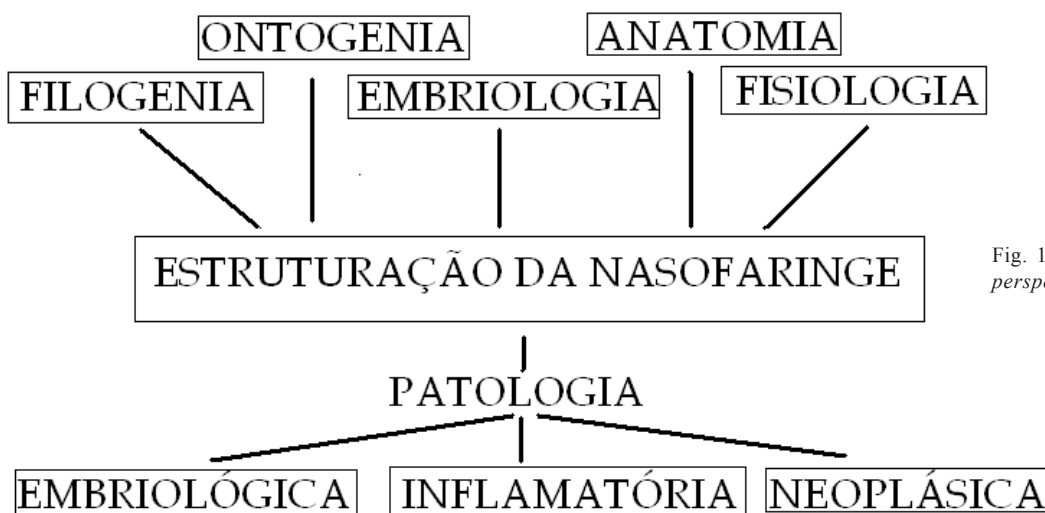


Fig. 1 – Nasofaringe, uma perspectiva multidisciplinar.

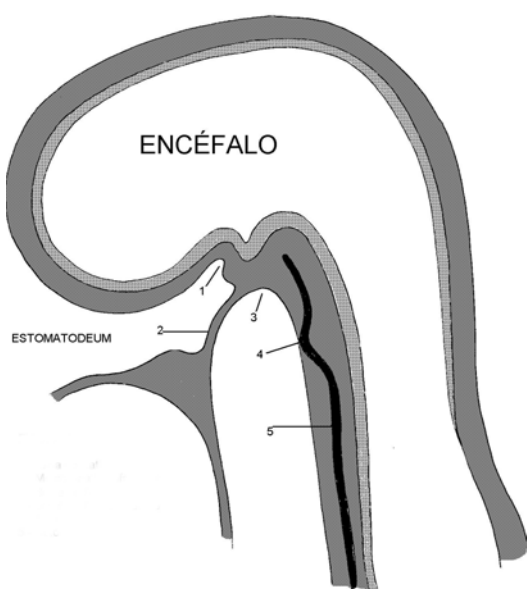


Fig. 2 – Embrião 3ª semana. 1-Bolsa de Rathke, 2-membrana bucofaríngea, 3-bolsa de Seessel, 4-localização da bolsa de Tornwaldt, 5-notocórdio.

No seguimento da embriogénese da nasofaringe podemos considerar que o seu suporte músculo-esquelético se encontra dependente da evolução embriológica do viscerocrânio por um lado e do neurocrânio por outro⁶.

Do viscerocrânio depende o desenvolvimento dos arcos faríngeos ou branquiais, bolsas de mesoderme revestidas de um lado por ectoderme e de outro por endoderme. Este tecido mesodérmico diferencia-se em tecido ósseo, cartilágneo, muscular e vascular. Cada arco recebe ainda estruturas nervosas provenientes da crista neural, segundo padrões crânio-caudais bem definidos. Cada arco está separado pela prega e bolsa faríngeas respectivas (Figura 3).

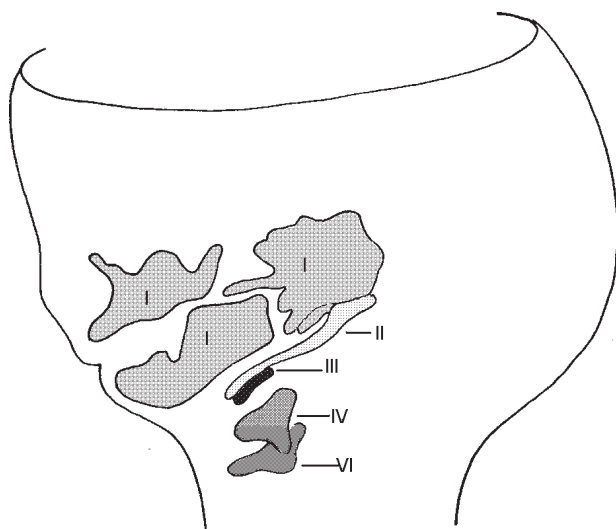


Fig. 3 – Distribuição esquemática das estruturas ósseo-cartilágneas provenientes dos diversos arcos branquiais que se encontram assinalados de I a IV.

Do primeiro arco branquial depende a formação, entre outros, do osso maxilar e mandíbula, bem como de dois dos ossículos do ouvido (martelo e bigorna), e ainda dos músculos da mastigação, do músculo tensor do tímpano e tensor do véu do palato. Da primeira e segunda pregas faríngeas origina-se o recesso faringo-timpânico que dá origem à cavidade do ouvido médio e a trompa auditiva (Eustáquio), bem como à parede faríngea dorsal, a qual é parcialmente invadida por tecido linfoide, proveniente da mesoderme.

Do neurocrânio desenvolvem-se as estruturas cranianas. São derivadas da crista neural, de origem ectodérmica (crânio pré-cordal) e também da mesoderme para-axial e lateral (crânio cordal), através de transformação mesenquimatosa, com posterior ossificação membranosa ou endocondral⁷. A base do crânio tem uma osteogénese predominantemente do tipo endocondral.

Cerca da quarta semana de vida intra-uterina, condensações de mesoderme formam uma placa occipital que irá constituir a porção basilar do osso occipital. Simultaneamente, a condensação mesenquimatosa prolonga-se para a frente, dorsalmente em relação à faringe para alcançar o primórdio da hipófise, constituindo assim o clivus da base do crânio e o dorso da sela do futuro osso esfenoide. De seguida prolonga-se ventralmente para formar a ligação com o etmóide e o septo nasal, e lateralmente dando origem às pequenas e grandes asas do esfenoide. Mais lateralmente envolve as vesículas auditivas, formando as cápsulas óticas (Figura 4).



Fig. 4 – Vista dorsal do crânio, realçando as áreas dependentes do condrocrânio cordal e pré-cordal.

Podem entretanto ocorrer alterações da migração da adeno-hipófise, com paragem no interior do tecido mesenquimatoso que irá dar origem ao osso esfenoide.

Estas alterações são extremamente raras, ocorrendo na fase de obliteração da bolsa de Rathke, pela quinta/sexta semana de gestação. O canal faringo-hipofisário embrionário (canal craniofaríngeo) pode assim persistir, (Figura 5) encontrando-se de uma forma assintomática em 0,42% da população⁸, estendendo-se entre a parede superior da nasofaringe e o pavimento da sela turca, anteriormente à sincondrose esfenobasilar. Esta

persistência pode também estar associada a alterações genéticas da migração neural, como a neurofibromatose de tipo I e a trissomia 13^o, ou congénita mediante exposição a radiação ionizante, abuso de álcool, ou anticonvulsivantes¹⁰. No entanto há teorias que defendem que o canal craniofaríngeo representa apenas resíduos de um canal vascular formado durante a osteogénese¹¹. De qualquer modo, uma parte ou a totalidade da adeno-hipófise pode estar neste canal ou mesmo na nasofaringe, situação em que uma cirurgia nesta área poderia conduzir a panhipopituitarismo¹². Estão também referidas neoplasias com ponto de partida no canal craniofaríngeo – craniofaríngeomas, que sendo raros, podem ter uma localização infra-selar.

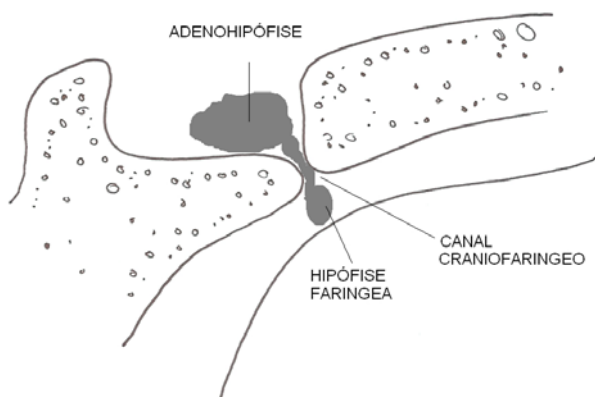


Fig. 5 – Canal craniofaríngeo.

De notar também que nesta fase, a extremidade cefálica do notocórdio, que tem profunda influência na génese do esqueleto, sendo o ponto de partida do esqueleto axial, atravessa a placa occipital obliquamente, da sua face dorsal até à face ventral, altura em que adere à endoderme reentrando em seguida na base do crânio para terminar caudalmente em relação à hipófise (Figura 6).

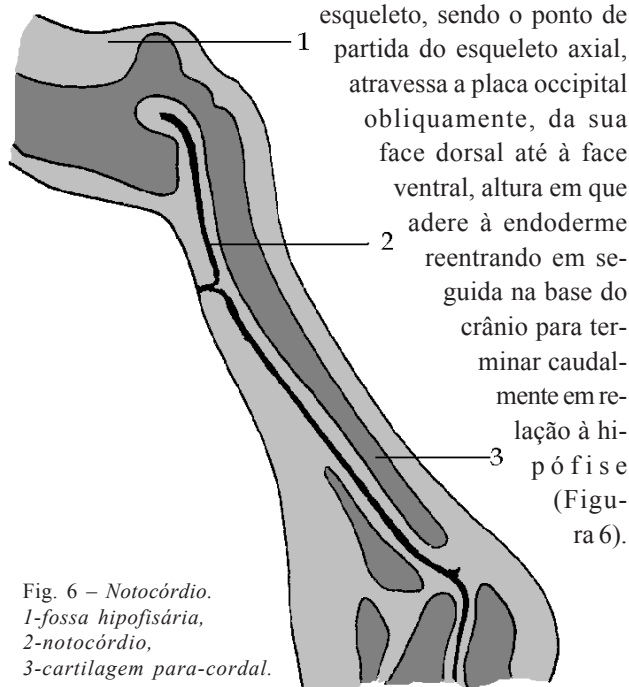


Fig. 6 – Notocórdio.
1-fossa hipofisária,
2-notocórdio,
3-cartilagem para-cordal.

Quando se formam adesões nesta zona, fragmentos de mucosa faríngea acompanham a ascensão do notocórdio em direcção cefálica, provocando um divertículo, a bolsa faríngea de Tornwaldt, a que corresponderia uma depressão óssea na porção basilar do occipital denominada fossa navicular (Figura 7). No entanto esta correspondência não se confirmou num estudo de 492 crânios e 525 doentes, em que se detectou este achado anatómico em 5,3% dos primeiros e 3% dos segundos (estes estudados por TAC)¹³ mas não se verificou em qualquer caso presença de Quisto de Tornwaldt.

A partir do notocórdio podem-se desenvolver neoplasias disontoténicas – cordomas – tumores de características benignas, que raramente se localizam a nível do clivus.

A morfologia da cavidade nasofaríngea fica assim na dependência do harmonioso desenvolvimento craniofacial, efectuado a partir do neurocrânio, que representará a sua parede fixa superior e posterior, e do viscerocrânio, dependente dos arcos branquiais que representarão não só as suas paredes laterais dotadas de uma mobilidade complexa, como também o limite anterior, nomeadamente o complexo nasomaxilar. Deste depende a formação das invaginações palatomaxilares, que separarão finalmente a cavidade oronasal¹⁴. É um período em que o crescimento craniofacial se dá predominantemente no sentido sagital, com aumento das dimensões verticais e antero-posteriores em detrimento da transversal, período esse em que é marcante o desenvolvimento da cartilagem de Meckel.



Fig. 7 – Localização do fossa navicular e tubérculo faríngeo.
1-apófise pterigóide, 2-buraco lácer, 3-fossa navicular, 4-tubérculo faríngeo, 5-canal carotídeo, 6-cóndilo occipital, 7-buraco magno.

Numa rápida retrospectiva filogenética desta região, será relevante lembrar que tanto nos cordados como mesmo nos primeiros vertebrados, a comunicação com o exterior era comum, partilhada pelo tracto digestivo e respiratório. Na era aquática da sua evolução, a duas funções

estavam intimamente associadas, sendo o oxigénio dissolvido e as partículas em suspensão, absorvidas ou filtradas a partir da corrente de água entrando pela mesma abertura, a boca, e saindo via aparelho branquial, numa reminiscência do que é ainda utilizado por vertebrados actuais como as baleias e lampreias. Os Agnatas, confinados ao meio aquático e a um regime alimentar parasítico ou micrófago traduziam uma adaptação precária. A transformação dos primeiros arcos branquiais no sentido de dar sustentação à mandíbula, (Gnatóstomos) e permitir a separação da cavidade oronasal, com formação da coana primitiva são segundo E.C. Olson¹⁵, passos relevantes no sentido da satisfação das necessidades da oxigenação mais intensa que a respiração pulmonar permite nos Tetrápodes. É hoje comumente aceite que o sistema respiratório destes vertebrados terrestres é o resultado do desenvolvimento da bexiga-aérea ventral existente nos Dipnoi, os peixes com pulmão. No entanto, na maioria dos vertebrados a cavidade bucal e parte da faringe mantêm a sua função dupla mesmo após a separação da cavidade oronasal, apenas se conseguindo completa separação anatómica nos crocodilos, em que a laringe sobe para se continuar com a nasofaringe e permitir a respiração¹⁶.

As posições anatómicas relativas entre o aparelho digestivo e o respiratório a este nível traduzem esta dualidade, já que a cavidade nasal se coloca dorsalmente em relação à cavidade oral «digestiva», mas a laringe diverge ventralmente da faringe.

É ainda interessante do ponto de vista filogenético a relação com aspectos da evolução do córtex cerebral ao longo das espécies primatas, traduzida no desenvolvimento do córtex cerebral, separado das restantes estruturas do sistema nervoso central pela tenda do cerebelo. O desenvolvimento do lobo occipital, associado ao bipedalismo, segundo Bull (1969)¹⁷, não deixaria indiferentes as estruturas infratentoriais sujeitas a uma sobrecarga gravitacional, com consequente rotação inferior e posterior em direcção ao foramen magnum. Esta evolução mecânica encontra-se bem documentada no estudo de materiais fósseos.

Não deixará de ser um desafio relacionar estes dados com aspectos ontogénicos, através do estudo da morfogénese craniana ao longo do desenvolvimento pré-natal. Aqui se deverá ter em conta que, sendo verdade que o desenvolvimento do cérebro durante a gestação é considerável, não deixa de ser verdade que a questão gravitacional não se coloca na vida intra-uterina.

Um estudo de 50 fetos humanos efectuado em 2002 por Jeffery¹⁸ demonstra que no início da gestação existe um progressivo aumento do ângulo supra-tentorial, bem

como do ângulo crâneo-basal, com consequente diminuição do ângulo infra-tentorial, traduzindo uma redução proporcional da massa infra-tentorial em relação à massa supra-tentorial em desenvolvimento (Figura 8). A velocidade desta alteração proporcional diminui com a idade, seguindo-se o aumento de volume do compartimento infra-tentorial, com consequente diminuição do ângulo supra-tentorial.

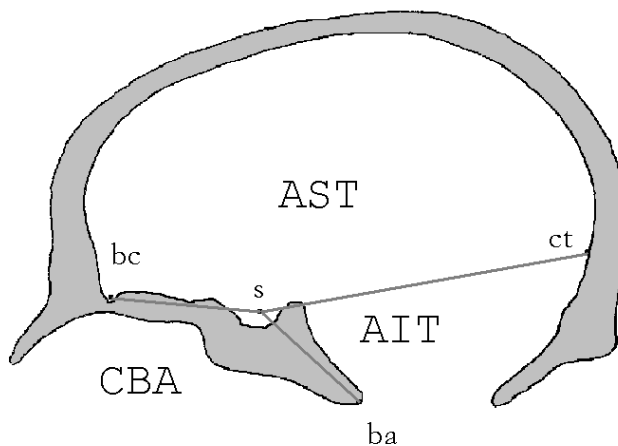


Fig. 8 – Aspectos ontogénicos da morfogénese craniana. AST-ângulo supratentorial, AIT-ângulo infratentorial, ACB-ângulo craniobasal, bc-buraco cego, s-sella, ba-basion, ct-união crânica de tenda do cerebelo.

Anatomicamente a Nasofaringe é, na generalidade dos mamíferos¹⁹ e também no recém-nascido humano²⁰, uma estrutura trapezoidal oca, grosseiramente tubular. Contudo no *homo-erectus* adulto foi alvo de torção, apresentando um ângulo diedro variável, em média de 128 graus. Tem cerca de 4-5,5 cm de diâmetro transversal, 2,5-3,5 cm de diâmetro antero-posterior e 4 cm de altura²¹. É relevante registar que a fusão da sincondrose esfenobasilar, responsável pelo crescimento pós-nasal da base do crânio²², ocorre entre os 12-14 anos no sexo feminino e entre os 13,5-15 anos no sexo masculino.

A sua parede anterior é aberta continuando-se com a «coana» e apresenta um complexo mecanismo esfíncteriano e valvular no seu limite inferior, que permite a comunicação com a orofaringe.

A parede superior continua-se harmonicamente pela posterior. Inicia-se na extremidade posterior livre do vomer, recobre a porção antero-inferior do corpo do esfenóide e porção basilar do occipital até ao tubérculo faríngeo, cobrindo a fascia faringo-basilar anteriormente ao arco anterior do atlas.

Nas paredes laterais abre-se a trompa auditiva ou tubo faringo-timpânico de Eustáquio, orifício fibro-cartilaginoso em forma de vírgula, atrás da qual se esconde o recesso faríngeo (fosseta de Rosenmuller). Este recesso ultrapassa

sa lateralmente o limite superior do músculo constritor superior da faringe, correspondendo à fosseta supra-subária²³ ou seio de Morgagni.

As paredes faríngeas são formadas por quatro camadas^{4,7} a saber:

1. Membrana mucosa
2. Fascia faringo-basilar
3. Camada muscular
4. Fascia bucofaríngea

1 – O revestimento mucoso da nasofaringe é constituído basicamente por tecido cilíndrico pseudo-estratificado ciliado, excepto numa pequena área de transição para a orofaringe em que se transforma em epitélio cilíndrico estratificado. Sob este epitélio está a lâmina própria, uma camada de tecido conjuntivo elástico que substitui a *muscularis-mucosae* que se encontra ao longo do tubo digestivo. Possui células caliciformes e ductos que fazem comunicar as glândulas mucosas e serosas da zona mais profunda com a superfície.

Segundo Nielson²⁴, os tecidos epiteliais da nasofaringe, como de resto de todo o aparelho respiratório apresentam na membrana plasmática proteínas de canais de água -aquoporinas – que permitiriam um movimento de água maior do que a sua camada lipídica dupla permitiria por difusão simples (Figura 9). O canal de água foi identificado pela primeira vez como uma nova proteína integrante da membrana por Denker et al²⁵ em 1988 na membrana dos eritrócitos humanos. Desde então foram descritos onze isómeros, cada um dos quais codificado por um gene diferente. A nasofaringe disporia de aquoporinas 1,3,4 e 5. As aquoporinas estão presentes nos tecidos onde ocorrem rápidos movimentos de água, como o epitélio secretor das glândulas salivares, rim, pâncreas, olho, cérebro, aparelho reprodutor masculino, músculo, tracto respiratório e digestivo estando directa ou indirectamente envolvidas em doenças como por exemplo o síndrome de Sjogren²⁶.

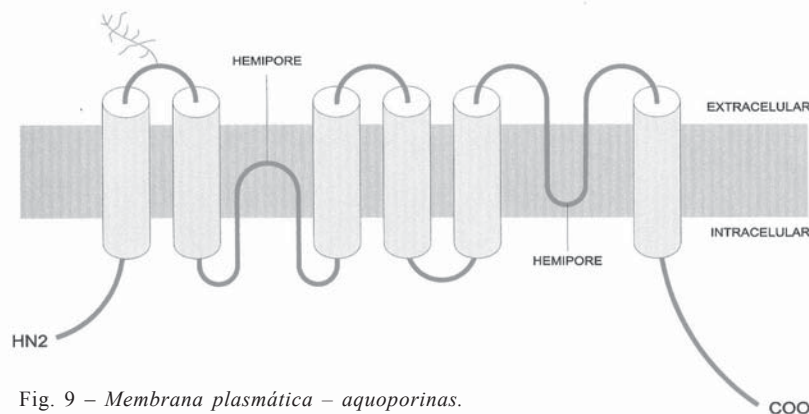


Fig. 9 – Membrana plasmática – aquoporinas.

O revestimento mucoso da nasofaringe dispõe ainda de abundante tecido linfoide nomeadamente na sua parede postero-superior. De facto, as paredes do tracto respiratório e digestivo contêm algum tecido linfoide não capsulado, mas é especialmente proeminente na nasofaringe, constituindo no seu conjunto o chamado anel de Waldeyer. Este tecido linfoide, situado na lâmina própria (embora se possa estender para a submucosa), é constituído por folículos arredondados com centros germinativos, e, entre estes, camadas de linfócitos parafoliculares, tudo suportado por uma fina malha de reticulina e fibroblastos. A rede vascular muito rica destes tecidos permite a livre circulação de linfócitos em ambos sentidos. Estudos de imunofluorescência demonstraram que os folículos apresentam linfócitos B e os tecidos parafoliculares linfócitos T, os primeiros destinados à síntese de anticorpos do tipo IgA e os segundos à mediação da imunidade celular.

De referir que estudos recentes²⁷ parecem indicar que a organogénese do tecido linfoide associado à nasofaringe é diferente da dos outros tecidos linfoides. O tecido linfoide da nasofaringe teria um papel muito relevante na indução de respostas imunes, incluindo a formação de linfócitos T1 e T2 HELPER e linfócitos B produtores de IgA, o que induzindo imunidade específica para determinado antígeno nos compartimentos imunes quer mucoso quer sistémico, justificaria a criação de vacinas nasais.

2 – A fascia faringo-basilar encontra-se entre a membrana mucosa e a camada muscular, substituindo a submucosa. Superiormente, onde não há fibras musculares, é muito espessa e está firmemente fixa à porção basilar do osso occipital e apex petroso do temporal, medialmente em relação ao canal carotídeo, fazendo a ponte entre o bordo superior do músculo constritor superior da faringe e a base do crânio, local onde se torna indissociável da membrana bucofaríngea. À medida que se caminha em sentido posterior a partir do tubérculo faríngeo torna-se mais resistente, dando origem ao rafe faríngeo mediano onde se vão inserir os músculos constritores. Lateralmente tem uma solução de continuidade para dar passagem à trompa auditiva (tubo faringo-timpânico) e continua-se em direcção à lâmina pterigoideia medial.

3 – A camada muscular que envolve a nasofaringe é composta principalmente pelo músculo constritor superior da faringe. Algumas das suas fibras inserem-se anteriormente na parte superior da

aponevrose palatina constituindo a crista de Passavant que corresponde funcionalmente ao esfíncter palatofaríngeo.

Na sua parede inferior, a nasofaringe dispõe ainda de um grupo de músculos com características específicas, actuando como uma unidade funcional. Este sistema, que quando aberto dá continuidade ao fluxo aéreo de e para a laringe, e quando fechado impede a regurgitação alimentar e permite o arejamento do ouvido médio e mastóide, é composto por cinco pares de músculos que constituem o palato mole. Têm ainda papel relevante na regulação do fluxo aéreo aquando da vocalização, sendo alvo de estudos também no sentido de melhor perceber o seu papel na apneia obstrutiva do sono.

Os músculos constituintes do palato mole – tensor do véu do palato, levantador do véu do palato, palatofaríngeo, músculo da úvula e palatoglosso – têm como características anatómicas comuns a de apenas apresentarem uma única inserção esquelética distal, sendo a outra extremidade uma inserção conjunta na forma de aponevrose no centro do palato mole (Figura 10).

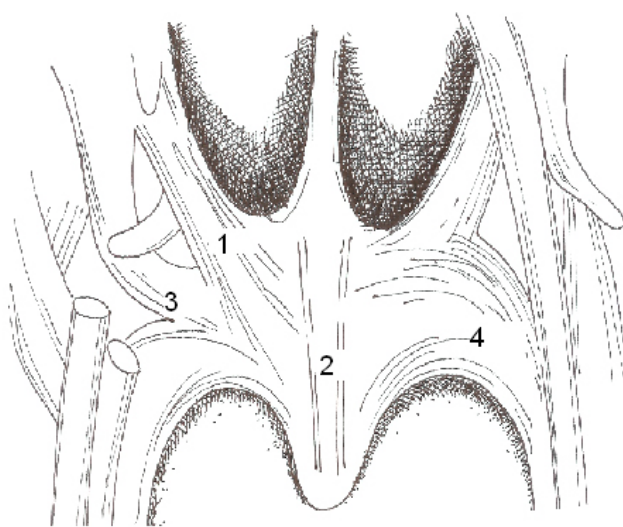


Fig. 10 – Músculos do palato. 1-levantador do palato, 2-úvula, 3-tensor do palato, 4-palatofaríngeo.

Stal²⁸ efectuou um estudo deste grupo muscular, colhendo biopsias em locais predeterminados de quatro destes músculos, que analisou sob diversos aspectos. Assim no que diz respeito à composição das fibras em ATPase miofibrilar, o palatofaríngeo e o músculo da úvula apresentavam clara predominância de fibras de tipo II numa percentagem só comparável no corpo humano à do músculo zigomático, própria para a execução de movimentos rápidos como baixar o palato e encurtar a faringe, ou ainda levantar rapidamente a úvula para controlar a rigidez do palato e prevenir a sua distorção. Os músculos tensor e levantador do palato apresentavam fibras de tipo I, mais

resistentes à fadiga, adequadas aos movimentos mais lentos de elevação e fortalecimento do palato.

A análise da composição em miosina da cadeia pesada demonstrou que as fibras tipo I apresentavam miosina lenta, enquanto as de tipo II tinham miosina rápida, confirmando a observação anterior.

No que diz respeito ao estudo da morfologia da fibra muscular, os músculos do palato apresentam fibras mais pequenas, menos poligonais e com mais tecido conjuntivo do que os músculos dos membros, mas semelhante aos músculos faciais. O facto de tanto a maior parte da musculatura facial como a do palato ter apenas uma inserção esquelética, e portanto menos carga, é uma explicação plausível e adequada às necessidades da função velofaríngea.

Em conclusão, os músculos do palato humano apresentam um conjunto de características que comparativamente os tornam mais parecidos com os músculos faciais do que com os dos membros, traduzindo diferenças tanto nos programas genéticos embriológicos e filogenéticos reguladores da miogénese, como nas exigências funcionais.

4 – A fascia bucofaríngea é uma camada fina e fibrosa que reveste externamente a musculatura faríngea e está ligada à fascia pre-vertebral.

Posteriormente em relação à fascia bucofaríngea, e entre esta e ao fascia pre-vertebral, situa-se o espaço virtual retrofaríngeo⁴, com tecido areolar e gânglios linfáticos da cadeia retrofaríngea. De forma semelhante, o espaço parafaríngeo encontra-se lateralmente à fascia bucofaríngea e anteriormente em relação à fascia pre-vertebral, medial ao lobo profundo da parótida e posterior ao músculo pterigoideu medial é cruzado pela apófise e músculos estilóides e contém mais inferiormente os gânglios cervicais profundos superiores.

Este espaço parafaríngeo^{7,22} que se estende da base do crânio ao mediastino, comunica superiormente com as estruturas endocranianas através dos múltiplos orifícios que se abrem na base do crânio, dando na maioria, passagem a importantes estruturas anatómicas, nomeadamente: o buraco lacero, buraco oval (nervo mandibular), buraco espinhoso (artéria meníngea média e ramo meníngeo do nervo mandibular), canal carotídeo (artéria carótida interna), buraco jugular (veia jugular interna, nervos vago, glossofaríngeo e acessório) e canal do nervo hipoglosso.

A irrigação da nasofaringe⁴ é efectuada principalmente à custa da artéria faríngea ascendente e também da artéria palatina descendente, ramo da artéria maxilar interna, que irriga o palato mole. A drenagem venosa está organizada em duas redes, o plexo submucoso e o perifaríngeo, que se continuam pelos vasos nasais.

O plexo faríngeo⁷, constituído maioritariamente por fibras dos nervos glossofaríngeo, vago fornece grande parte da inervação motora a esta estrutura, à excepção do músculo tensor do palato, efectuada pelo nervo mandibular. A inervação sensitiva da nasofarínge é predominantemente garantida pelo nervo maxilar. Do ponto de vista de componentes funcionais os nervos referidos contêm fibras eferentes viscerais especiais e aferentes somáticas, excepção feita para o glossofaríngeo que contém também fibras aferentes especiais.

As paredes da nasofarínge possuem como anteriormente se evidenciou, relações importantes com o sistema linfático tanto do ponto de vista anatómico como funcional. A drenagem linfática⁷ é efectuada principalmente para os gânglios retrofaríngeos, mediano e laterais, que se situam entre as fascias faríngea e pré-vertebral. Os gânglios retrofaríngeos laterais estão localizados anteriormente à apófise lateral do atlas, ao longo do bordo lateral do músculo longo do pescoço. Daqui drenam indiferentemente para ambos lados do pescoço desaguando nos grupos ganglionar cervical profundo superior direito ou esquerdo e daqui ao tronco jugular directamente ou através da cadeia cervical profunda inferior. Estes grupos ganglionares encontram-se junto à veia jugular interna respectivamente no seu segmento superior e inferior. O grupo ganglionar cervical inferior apresenta também gânglios localizados no triângulo subclávio, onde se destaca o gânglio jugulo-omohióideo, que facilmente se detecta quando atingido por patologia neoplásica ou inflamatória, nomeadamente em lesões atingindo as áreas adjacentes à nasofarínge. As implicações desta drenagem linfática, sendo óbvias na patologia inflamatória e infecciosa, são extraordinariamente relevantes na forma de apresentação clínica e no prognóstico da patologia oncológica da área.

CARCINOMA DE TIPO NASOFARÍNCEO – PERSPECTIVA CLÍNICA E MOLECULAR

De entre a patologia oncológica, o carcinoma de tipo nasofaríngeo (NPC) representa mais de 90% das neoplasias da nasofarínge²⁹. Inicia-se ao nível da fossa de Rosenmuller, embora alguns autores afirmem ser a parede superior a localização inicial do tumor³⁰. A partir daqui atinge a cavidade nasal em 15% dos casos, as paredes laterais ou superiores da orofarínge em 20%³¹. Há invasão do espaço parafaríngeo em 80% dos casos e corrosão óssea da base do crânio em 20%, enquanto a extensão intra-craniana propriamente dita ocorre em 10%. No que respeita à metastização linfática, ocorre em 90% dos casos, frequentemente de forma bilateral. A metastização hematogénea é mais rara, entre

5-10%. Se é verdade que o grau e tipo de invasão dependem das características de agressividade tumoral, não é menos verdadeiro que os aspectos embriológicos e anatómicos mencionados explicam também este tipo de disseminação.

A epidemiologia dos NPC sugere múltiplos determinantes, incluindo susceptibilidade genética, agentes dietéticos, inalantes e víricos. Ao contrário dos carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço e mesmo da variante bem diferenciada (I), nem os hábitos alcoólicos nem o consumo de tabaco parecem ter papel na oncogénese³².

Os determinantes genéticos potenciais do NPC são sugeridos pela muito elevada incidência da doença numa distribuição geográfica definida (sudoeste da China), em determinados grupos familiares e em indivíduos com perfis específicos de Complexos Major de Histocompatibilidade (HLA-BW46 ou antigénico de Singapura, HLA-B17, onde parece associado a estratos etários mais jovens, HLA-AW19)³³. Outros determinantes genéticos têm sido descritos como importantes no desenvolvimento de diversas neoplasias³⁴⁻⁵¹ estando em investigação o seu papel no carcinoma da nasofarínge. Recentemente, resultados publicados numa população portuguesa demonstraram a influência de polimorfismos genéticos no genes TP53 e Cíclina D1 para o desenvolvimento do cancro da nasofarínge reforçando o papel do *background* genético de cada população e a necessidade de estudos regionais como fundamentação científica das diferenças epidemiológicas observadas na distribuição desta neoplasia em populações caucasianas e não caucasianas^{52,53}.

Diversa documentação suporta a tese da importância dos factores dietéticos na génese do NPC. Ho, em 1971⁵⁴ sugeria que o hábito da ingestão de peixe conservado em sal, um alimento tradicional na China Meridional, poderia causar uma incidência excepcionalmente alta desta doença em Guangdong.

A relação NPC-EBV foi inicialmente baseada em estudos serológicos pela constatação da presença de títulos elevados de Anticorpos para o vírus nos soros destes doentes, assumindo particular significado o IgA anti-VCA e o IgG anti-EA⁵⁵. Posteriormente estudos de hibridização *in-situ* demonstraram genoma do vírus no interior das próprias células tumorais do NPC^{56,57}.

Primeiramente descrito por Epstein em 1964⁵⁸, o EBV é um Gamma Herpes-vírus da família dos Linfocriptovirus, taxionomicamente denominado Vírus Herpes Humano 4, sendo este o seu hospedeiro natural exclusivo. Encontra-se distribuído mundialmente; a infecção primária é habitualmente adquirida na infância e 90% dos adultos são portadores, já que o vírus persiste de uma forma latente nos linfócitos B periféricos.

O EBV infecta as células que expressam o CD21 (receptor C3d), o que inclui linfócitos B e T bem como células epiteliais⁵⁹, nomeadamente a nível da orofaringe. Nos linfócitos B a infecção é latente, o genoma do vírus toma a forma de um epissoma no núcleo celular, formando *in-vitro* uma linha celular de células linfoblastoides imortalizadas (LCL). Nestas LCL encontram-se múltiplas cópias epissómicas do genoma vírico, incluindo 11 produtos génicos codificados pelo EBV nomeadamente, proteínas nucleares (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C, LP), proteínas de membrana (LMP1, 2A e 2B) e RNA nuclear (EBER-1 e -2)⁶⁰.

A expressão do estado de latência varia de acordo com o tipo de neoplasias relacionadas com o EVB⁶¹. Esta variação levou a uma classificação em três tipos fenotípicos, tendo todos em comum a expressão da EBNA1, que é a única a ser evidenciada no Linfoma de Burkitt (Latência tipo I)⁶². O Linfoma de Hodgkin e o NPC expressam a EBNA1, O LMP1, mas não a EBNA2 (Latência tipo II)⁶³ e as LCL das Doenças Linfoproliferativas associadas à imunossupressão e imunodeficiência apresentam-se fenotipicamente com EBNA1, LMP1 e EBNA2 (Latência tipo III)⁶⁴.

No estado de latência, a proteína EBNA 1 permite a permanência do genoma do EBV como epissoma extracromossómico⁶⁵ interagindo com uma determinada região do cromossoma vírico (oriP), enquanto a EBNA2 é necessária para o processo de imortalização linfocitária⁶⁶. É o polimorfismo genético do EBNA2 e também do EBNA 3, com diferenças na sequência de nucleotídeos, que permite a classificação do EBV em dois tipos: EBV1 (A) e EBV2 (B)⁶⁷. Esta classificação teria nomeadamente implicações epidemiológicas, já que o EBV1 predominaria nas comunidades Europeia, Americana e Chinesa⁶⁸ enquanto o EBV2 se associa aos NPC das populações do Alasca.

No que diz respeito às restantes proteínas do genoma vírico anteriormente mencionadas, a LMP2A tem papel relevante na manutenção da infecção no estado latente⁶⁹ enquanto o LMP1 medeia as alterações fenotípicas dos linfócitos B associadas à infecção pelo vírus⁷⁰ e é o único produto génico com actividade transformadora provada também noutras células.

Está demonstrado que a expressão do LMP1 em células epiteliais inibe a diferenciação escamosa, diminui a expressão das citoqueratinas e conduz nomeadamente ao aumento das moléculas de adesão do tipo ICAM 1 e antigénio CD40⁷¹. Foi também sugerido que a função do LMP1 seria semelhante à do TNF, tendo-se demonstrado que os factores associados aos receptores do TNF (TRAF) se ligam à terminação citoplasmática carboxil do LMP1. As moléculas de LMP1 agregam-se na membrana citoplasmática e assim poderiam mimetizar um receptor TNF activo, induzindo uma

sinalização intracelular através do NFκB⁷².

A própria estrutura do LMP1 é susceptível de apresentar diversos polimorfismos, entre os quais os que parecem ter maior significado são a deleção de 30 pb (pares de base) perto da região terminal carboxil, associada a maior poder oncogénico *in-vitro*, e a mutação no codão 17 de que resulta perda da posição XhoI no primeiro exão, a que corresponde a zona terminal N. Esta alteração que não modifica a função da LMP1, corresponde à variante C do EBV por contraposição com a variante D que a não apresenta. Uma outra variante evidencia um segmento de restrição adicional na região Bam HI F.

Estas variantes têm ao que parece significado epidemiológico, tendo o EBV1 Cf maior prevalência na Ásia e o EBV1 DF nos Estados Unidos da América⁷³. Na Europa do Norte, um estudo englobando 34 cidadãos, compreendendo 11 portadores são de EBV e 23 sem evidência de doença relacionada com EVB (submetidos a transplante alogénico de medula óssea), demonstrou uma prevalência alargada de variações de LMP1⁷⁴.

Está assim equacionado o papel relevante do EBV na oncogénese do NPC, sendo escassos os estudos na população portuguesa sobre esta matéria⁷⁵.

CONCLUSÃO

O *conhecimento*, sendo a única forma disponível, embora imperfeita, de percepção da realidade está ainda assim sujeito a espartilhamento por disciplinas, o que sendo compreensível por razões que se prendem com *condicionamentos logísticos* da mente humana, pode obstar a uma leitura integrada, que seria a sua essência. Pretendeu-se contribuir modestamente para lembrar a necessidade de uma visão de conjunto no estudo das diversas ciências numa perspectiva de melhor explicar alguma da patologia nasofaríngea e nomeadamente do carcinoma indiferenciado, lançando a ponte para novos estudos e desafios.

AGRADECIMENTOS

Os autores pretendem aqui demonstrar o seu profundo reconhecimento a Manuel Barbosa e Maria de Lourdes Pereira, pela revisão anatómica e biológica e a Mário Ramos pela concepção das figuras apresentadas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. DAMÁSIO A: O Sentimento de Si, Publ Europa-America Lda 2000;365-6
2. FOERSTER H: Construyendo una realidad in La realidad inventada-Paul Watzlawick Gedisa eds 1998;38-54
3. POQUELIN JB (Molière): Le Bourgeois gentilhomme.1670
4. BEASLEY P: Anatomy of the pharynx and oesophagus – Scott-Brown's Otolaryngol fifth edition 1987;cap10;245-283
5. BELTRAMELLO A, PUPPINI G, EL-DALATI G, GIRELLI M: Fossa Navicularis Magna. Am J Neuroradiol 1998;19:1796-8
6. SADLER TW: Langman's Medical Embryology seventh edition 1995
7. Gray's Anatomy thirty-seventh edition, edited by WILLIAM PL, WARWIC R, DYSON M et al: 1993;pp161-8
8. ARCY LB: The craniopharyngeal canal rewied and re-interpreted. Anat res 1950;106:1-16
9. MARSOT-DUPOUCH K, SMOKER W, GRAUER W: A rare Expression of neural crest disorders: an intrasphenoidal development of the anterior pituitary gland. Am J Neuroradiol 2004;25:285-8
10. BARKOVICH AJ, CHUANG SH, NORMAN D: Mr of neuronal migration anomalies. Am J Neuroradiol 1987;8:1009-17
11. EKINCI G, KILIÇ T, BALTACIOGLU I et al: Transphenoidal (large craniopharyngeal) canal associated with a normally functioning pituitary gland and nasopharyngeal extention, hyperprlactinemia and hypothalamic hamartroma. Ajr 2003;180:76-7
12. ESTEBAN F,RUIZ-AVILA I, VILCHEZ R et al: Ectopic pituitary adenoma in the sphenoid causing Nelson's syndrome. J Laryngol Otol 1997;111:565-7
13. CANKAL F, UGUR H.C., TEKDEMIR I., ELHAN A et al: Fossa Navicularis: Anatomic Variation at the Skull Base. Clin Anat 2004;17:118-122
14. DIEWERT VM: A morphometric analysis of craniofacial growth and changes in spacial relations during secondary palatal development in human embryos and fetuses. Am J Anat 1983; 167(4):494-522
15. ANTUNES MT: Enciclopédia luso-brasileira de cultura, Verbo ed. 1976;18:pp 958/9
16. Gray's Anatomy 36ª edition, edited by Peter L Williams and Roger Warwick, 1980;pp126-7
17. BULL JW: Tentorium Cerebelli. Proc.Royal Soc Med 1969;62:1301-10
18. JEFFERY N: Differential regional brain grow and rotation of the prenatal human tentorium cerebelli. J Anat 2002;200:135-144
19. MASTERS AV, FALK D, GAGE TD: Effects of age and gender on the location and orientation of the foramen magnum in rhesus macaque (macaca mulatta), Am J Physical Antropol 2005;86(1):75-80
20. JEFFERY N: Cranial base angulation and growth of the human pharynx, The Anatomical Record part A Disc. Mov Cell Evol Biol 2005;284(1):491-9
21. ONDREY FG,WRIGHT SK: Ballenger's Otrhinolaryngology Head and Neck Surger y sixteenth ed 2003;chapter 60
22. NEMZEK WR, BRODIE HI, HECHT ST et al: MR, CT and Plain film Imaging of the Developing Skull Base in Fetal Specimens. Am J Neuroradiol 2000;21:1699-1706
23. ROUVIÈRE H, DELMAS A. Anatomie Humaine descriptive, topographique et fonctionelle, 1º edition Tome I 1967
24. NIELSEN S, KING LS, CHRISTENSEN MB et al: Aquaporin in complex tissues II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. Am J Physiol Cell physiol 1997;273:C1549-61
25. DENKER BM, SMITH BL, KUHAJDA FP et al: Identification, purification and parcial characterization of a novel M 28000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. J Biol Chem 1988;271;25079-82
26. MATSUZAKI T, TAJIKA Y, TSERENTSODOL N et al: Aquoporins:a water channel family. Anat Scien Int 2002;77,85-93
27. KIVONO H, FUKUYAMA S: NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. Nat Rev Immunol 2004;4(9):699-710
28. STAL PS, LINDMAN R: Charactersation of human soft palate muscles with respect to fibre types, myosin and capillary supply. J Anat 2000;197:275-290
29. BOURIHIS J, SCHWAAB G: Cancer du Nasophrynx (cavum). Enycl Méd Chir (Elsevier,Paris), Oto-rhino-laryngologie 1999;20-590-A-10
30. KUANG GQ, MOLG, YANG RN: Investigation of the site of origin to develop micro-focal nasopharyngeal carcinoma. Zhonghua Zhong liu Za Zhi 2005;27(8):505-6
31. SHAM JS, CHEUNG YK, CHOY D et al: Nasopharyngeal Carcinoma: CT evaluation of patterns of tumor spread. AJNR 1999;12:265-270
32. MENDENHALL WM: Nasopharynx. In Millio RR and Cassisi NJ eds. Management of Head and Neck Cancer, A Multidisciplinary Approach. Philadelphia: J. B. Lippincott Company (2º edition) 1994;599:626
33. CHAN SH, DAY NE, KUNARATNAM N et al: HLA and Nasopharyngeal Carcionoma in Chinese – a further study. Int J Cancer 1983;32;171-6
34. COELHO A, MATOS A, CATARINO R et al: Protective role of the polymorphism CCR2-64I in the progression from squamous intraepithelial lesions to invasive cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2005;96(3):760-4
35. COSTA S, PINTO D, MORAIS A et al: Acetylation genotype and the genetic susceptibility to prostate cancer in a southern European population. Prostate 2005;64:246-252
36. FREITAS-SILVA M, PEREIRA D, COELHO C et al: Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endometrial human cancer in normotensive and hypertensive women. Cancer Genet Cytogenet 2004;155(1):42-6
37. RIBEIRO R, LOPES C, MEDEIROS R: Leptin and prostate: implications for cancer prevention – overview of genetics and molecular interactions. Eur J Cancer Prev 2004;13(5):359-68. Review
38. MEDEIROS R, SOARES R, VASCONCELOS A et al: Glutathione S-transferase genotype GSTM1 as a predictor of elevated angiogenic phenotype in patients with early onset breast cancer. Angiogenesis 2004;7(1):53-8
39. PINTO D, VASCONCELOS A, COSTA S et al: HER2 polymorphism and breast cancer risk in Portugal.Eur J Cancer Prev 2004;13(3):177-181
40. CRAVEIRO R, COSTA S, PINTO D et al: Related Articles, Links TP73 alterations in cervical carcinoma. Cancer Genet Cytogenet 2004;150(2):116-121
41. RIBEIRO R, VASCONCELOS A, COSTA S et al: Overexpressing leptin genetic polymorphism (-2548 G/A) is associated with susceptibility to prostate cancer and risk of advanced disease. Prostate 2004;59(3):268-274
42. MEDEIROS R, VASCONCELOS A, COSTA S et al: Linkage of angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism to the progression of human prostate cancer. J Pathol 2004;202(3):330-5

43. MEDEIROS R, VASCONCELOS A, COSTA S et al: Metabolic susceptibility genes and prostate cancer risk in a southern European population: the role of glutathione S-transferases GSTM1, GSTM3, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Prostate* 2004; 58(4):414-420
44. MEDEIROS R, PEREIRA D, AFONSO N et al: Platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: glutathione S-transferase genetic polymorphisms as predictive biomarkers of disease outcome. *Int J Clin Oncol* 2003;8(3):156-161
45. FERREIRA PM, MEDEIROS R, VASCONCELOS A et al: Association between CYP2E1 polymorphisms and susceptibility to prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(3):205-211
46. MEDEIROS R, VASCONCELOS A, COSTA S et al: Steroid hormone genotypes ARStuI and ER325 are linked to the progression of human prostate cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;141(2):91-6
47. COSTA S, MEDEIROS R, VASCONCELOS A et al: A slow acetylator genotype associated with an increased risk of advanced cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128(12):678-82 Epub 2002 Nov 12
48. MEDEIROS R, MORAIS A, VASCONCELOS A et al: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the shedding of circulating tumour cells in the blood of prostate cancer patients. *Cancer Lett* 2003;189(1):85-90
49. MEDEIROS RM, MORAIS A, VASCONCELOS A et al: Outcome in prostate cancer: association with endothelial nitric oxide synthase Glu-Asp298 polymorphism at exon 7. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3433-7
50. MEDEIROS R, MORAIS A, VASCONCELOS A et al: Linkage between polymorphisms in the prostate specific antigen ARE1 gene region, prostate cancer risk, and circulating tumor cells. *Prostate*. 2002;53(1):88-94
51. MEDEIROS R, MORAIS A, VASCONCELOS A et al: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(4):343-50
52. CATARINO RJ, BREDA E, COELHO V et al: Association of the A870G cyclin D1 gene polymorphism with genetic susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2006;28(7):603-8
53. SOUSA H, SANTOS AM, CATARINO R et al: Linkage of TP53 codon 72 pro/pro genotype as predictive factor for nasopharyngeal carcinoma development. *Eur J Cancer Prev* 2006;15(4):362-6
54. HO JHC: Genetic and environmental factors in nasopharyngeal carcinoma (NPC). In W Nakahara, Nishioka, Hiayama, Y Ito Eds. *Recent Advances in Human Tumor Virology and Immunology*. Baltimore, University Park Press 1971;275-295
55. PEARSON G, WEILAND LH, NEEL B et al: Application of Epstein-Barr Serology to the Diagnosis of North American Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer* 1983;51:260-268
56. LUNG ML, CHAN KH, LAM WP et al: In-situ Detection of Epstein-Barr Virus Markers in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Oncol* 1989;46:310-7
57. WEISS LM, MOVAHED LA, BUTLER AE et al: Analysis of Lymphoepithelioma and Lymphoepithelioma-like Carcinomas for Epstein-Barr Viral Genomes by in-situ Hybridization. *Am J Surg Pathol* 1989;13(8):624-631
58. EPSTEIN MA, BARR YM: Virus particules in cultured lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet* 1964;1:702-3
59. TANNER JE, WEI MX, ALFIERI C et al: Antibody and antibody-dependent Cellular Cytotoxic Responses against the BamHI A Rightward Open-reading Frame-1 Protein of EBV and EBV-Associated disorders. *J Infectious Dis* 1997;175:38-46
60. NIEDOBITEK G, AGATHANGGELLOU A, NICHOLS JM: Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of the nasopharyngeal carcinoma: viral gene expression, tumor cell phenotype, and the role of the lymphoid stroma. *Sem Cancer Biol* 1996;7:165-174
61. KINGMA DW, WEISS WB, JAFFE ES et al: M-Epstein Virus Latent Membrane Protein-1 Oncogene Deletions: correlations with malignancy in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders and malignant lymphomas. *Blood* 1996;88:242-251
62. SCHAEFER B, WOISETSCHLAEGER M, STROMINGER J et al: Exclusive expression of Epstein-Barr virus nuclear antigen I in Burkitt lymphoma arise from a third promoter distinct from the promoters used in latently infected lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;8:6550
63. FAHRAEUS R, FU H, ERNBERG I et al: Expression of Epstein-Barr virus-encoded protein in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1988;42:329
64. HAMILTON-DUTOIT S, REA D, RAPHAEL M et al: Epstein-Barr virus-latent gene expression and tumor cell phenotype in acquired immunodeficiency syndrome phenotype with three distinct patterns of viral latency. *Am J Pathol* 1993;143:1072
65. YATES J: A cis-acting element from the Epstein-Barr virus genome that permits stable replication of recombinant plasmids in latently infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3806-10
66. HAMMERSCHMIDT W, SUGDEN B: Genetic analysis of immortalizing functions of Epstein-Barr virus in human B lymphocytes. *Nature* 1989;340:393-7
67. KIEFF E: Epstein-Barr virus and its replication. Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds *Fields Virology*, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 2343-96
68. ZIMMER U, ADLINDER HK, LENOIR GM et al: Geographical prevalence of two types of Epstein-Barr virus. *Virology* 1986;154:56-66
69. MILLER CL: Integral membrane protein 2 of Epstein-Barr virus regulates reactivation from latency through dominant negative effects on protein-tyrosine kinases. *Immunity* 1995;2:155-166
70. WANG D, LEIBOWITS D, WANG F et al: Epstein-Barr virus latent infection membrane protein alters the human B-lymphocytes phenotype: deletion of the aminin terminus abolishes activity. *J Virol* 1988;62:4173-84
71. DAWSON CW, RICKINSON AB, YOUNG LS: Epstein-Barr virus latent membrane protein inhibits human epithelial cell differentiation. *Nature* 1990;344:777-780
72. ROWE M, PENG-PILON M, HUEN DS et al: Upregulation of bcl-2 by the Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP1: a B-cell specific response that is delayed relative to NF-kB activation and to induction of cell surface markers. *J Virol* 1994;8:122-131
73. SANDJEV K, GRATAMA JW, MUCH M, et al.: Sequence Analysis of Epstein-Barr Virus Latent Membrane Protein-1 Gene and Promoter Region: Identification of Four Variants among Wild-type EBV isolates. *Blood* 1997;90:323-330
74. MURONO S, YOSHIZAKI T, TANAKA S et al: Detection of Epstein-Barr Virus in Nasopharyngeal Carcinoma by in Situ Hybridization and Polymerase Chain Reaction. *Laryngoscope* 1977;107:523-6
75. BREDA E, QUEIRÓS A, MONIZ C et al: Detecção do Vírus Epstein-Barr (EBV) no Carcinoma Indiferenciado da Nasofaringe em Portugal – Zona Norte. *Rev Port* 2001;39(4):363-8



Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Porto