

# RETINOBLASTOMA E O “TESTE DO REFLEXO VERMELHO”

Denise Bousfield da Silva

Presidente do Departamento Científico de Oncologia

## INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é a neoplasia maligna intraocular mais comum em crianças, sendo responsável por 10 a 15% dos cânceres que ocorrem no primeiro ano de vida. Origina-se da célula retiniana embrionária primitiva ou da célula precursora dos fotorreceptores dos cones da retina.

Considerando que o prognóstico do retinoblastoma e a prevenção da cegueira infantil dependem, fundamentalmente, da extensão da doença no momento do diagnóstico, a Lei nº 12.637 de 14 de maio de 2012, instituiu 18 de setembro como o **Dia Nacional de Conscientização e Incentivo ao Diagnóstico Precoce do Retinoblastoma**.

## EPIDEMIOLOGIA

Acomete aproximadamente 1 em 15.000 a 16.600 nascidos vivos nos Estados Unidos da América (EUA) e no Norte da Europa. A incidência anual nos EUA é de 11 casos por milhão em crianças menores de 5 anos de idade.

A taxa de sobrevivida relativa em 5 anos (2010-2016) nos EUA é de 96%, para as crianças de 0 a 14 anos com retinoblastoma.

No Brasil, dados publicados no ano de 2016 pelo Ministério da Saúde e Instituto Nacional do Câncer (INCA), descreveram que a mediana das taxas médias de incidência dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) analisa-

dos foi de 3,98 por milhão de crianças (de 0 a 14 anos), variando de 8,80 por milhão em Goiânia a 0,92 por milhão na Grande Vitória. Na faixa etária de 1 a 4 anos, a mediana das taxas médias de incidência foi de 7,13 por milhão.

Em relação à idade, aproximadamente 80% das crianças com retinoblastoma são diagnosticadas antes dos 3 a 4 anos, com mediana de idade ao diagnóstico de 2 anos. A incidência é semelhante entre os sexos, e não há predileção racial.

Segundo Knudson, em âmbito gênico, é preciso que haja duas mutações para desenvolvimento deste tumor, tanto para forma hereditária quanto para não-hereditária da doença. Essa teoria é conhecida como *two hit mutation*, ou seja, mutação em dois eventos. No caso dos tumores bilaterais, a primeira mutação ocorre na célula germinativa e a segunda na célula somática. Nos tumores não-hereditários (esporádicos), as duas mutações ocorrem na célula somática. Por esse motivo, os tumores bilaterais costumam se apresentar no primeiro ano de vida e com múltiplos focos, enquanto os esporádicos são únicos e aparecem mais tardiamente.

Assim, no retinoblastoma hereditário, as mutações ocorrem na linhagem germinativa (mais comumente no *locus* do gene *RB1*), podendo ser herdado de um sobrevivente afetado ou ser resultado de uma nova mutação germinativa. A forma hereditária usualmente é transmitida por herança mendeliana autossô-

mica dominante, com alta, mas incompleta penetrância.

De todos os casos de retinoblastoma diagnosticados, 60% são não-hereditários e unilaterais, 15% são hereditários e unilaterais, e 25% são hereditários e bilaterais.

A causa mais comum de óbito para pacientes com retinoblastoma hereditário é uma malignidade secundária e não o retinoblastoma primário, pois nessas crianças há um risco aumentado de desenvolver segundas malignidades.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Infelizmente, em países em desenvolvimento, a falha em reconhecer os sinais e sintomas é responsável pelo diagnóstico tardio, com doença em estádios mais avançados, comprometendo assim, a taxa de sobrevivida.

Os sinais e sintomas vão depender do tamanho tumoral e de sua posição. A apresentação mais comum é a leucocoria (reflexo ocular branco), ou sinal do “olho do gato”. Em alguns casos um tumor pequeno centrado na mácula pode produzir leucocoria.

O segundo sinal mais comum é o estrabismo. Outros sinais que podem estar presentes são eritema conjuntival, diminuição da acuidade visual, glaucoma, hemorragia vítrea (causando um reflexo de luz escura em vez de luz branca), hifema na ausência de trauma, glaucoma, anisocoria, nistagmo, celulite orbi-

tária e heterocromia. A heterocromia, que pode estar presente ao diagnóstico do retinoblastoma, é secundária à neovascularização da íris. Crianças que apresentam esta condição clínica devem ter o diagnóstico de retinoblastoma excluído.

Tumores localizados próximos da mácula podem ser visualizados mais precocemente que aqueles localizados na periferia.

Aproximadamente 60 a 75% dos pacientes apresentam doença intraocular avançada ao diagnóstico.

A doença extraocular é a apresentação clínica mais comum em países com recursos limitados. O tumor pode se estender além do globo ocular através do nervo óptico, para o espaço subaracnóideo e para o cérebro. Por via hematogênica, causa metástases em ossos, medula óssea e fígado. Linfonodos regionais também podem ser comprometidos.

Em aproximadamente 5% dos pacientes com retinoblastoma bilateral ou hereditário, se pode observar tumores intracranianos histologicamente semelhantes, mas anatomicamente distintos, e são chamados de retinoblastoma “trilateral”. Esses tumores intracranianos são raros, ocorrendo em menos de 0,5% dos casos de retinoblastoma unilateral, não-hereditário. Os tumores intracranianos surgem mais comumente na glândula pineal, mas podem também ocorrer nas regiões supraselares ou paraselares. São tumores primários, e não correspondem a metástases, nem a disseminação local. Infelizmente esta doença é usualmente fatal. Em mais de 50% dos casos, o tumor intracraniano é detectado na neuroimagem realizada no momento do diagnóstico do retinoblastoma. Os demais tumores intracranianos aparecem após o diagnóstico inicial, geralmente antes dos 5 anos de idade. Portanto, crianças com retinoblastoma requerem neuroimagem de vigilância durante os primeiros anos após o diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação em crianças com suspeita

de retinoblastoma deve incluir exame físico completo, exames de imagem e exame oftalmológico realizado por oftalmologistas experientes na avaliação desse tumor, sob anestesia geral, com as pupilas dilatadas e usando a oftalmoscopia indireta. A calcificação intratumoral é um achado característico do retinoblastoma.

Em relação aos exames de imagem, a ecografia ocular permite analisar as características do tumor e seu tamanho. A ressonância magnética é a técnica mais útil para detectar o comprometimento dos tecidos moles e a expansão para o nervo óptico. A tomografia computadorizada seria melhor para detectar a calcificação intraocular, entretanto, nos últimos anos tem sido evitada pelos riscos da irradiação a longo prazo, induzindo segundas neoplasias.

A patologia não é necessária para confirmar o diagnóstico e a biópsia está contraindicada devido ao risco de propagação do tumor.

A doença metastática raramente está presente no momento do diagnóstico, e os estudos formais de estadiamento não são rotineiramente realizados. No entanto, se houver evidências de tumor fora do olho, a avaliação para doença metastática completa deve ser realizada, incluindo aspiração/biópsia de medula óssea, punção lombar e cintilografia óssea.

Crianças com histórico familiar de retinoblastoma devem ser submetidas a triagem clínica e/ou teste genético para retinoblastoma.

## “TESTE DO REFLEXO VERMELHO”

É um exame baseado na percepção do reflexo vermelho que aparece ao ser incidido um feixe de luz sobre a superfície retiniana. É necessário que o eixo óptico esteja livre, ou seja, sem nenhum obstáculo à entrada e à saída de luz pelo orifício pupilar para que este reflexo seja observado. A cor vermelha do reflexo ocorre devido à vasculatura da retina, coróide e do epitélio pigmentário. Dependendo da maior ou menor

pigmentação, o reflexo pode se mostrar mais ou menos vermelho e até amarelo ou amarelo-alaranjado.

Na presença de opacidade dos meios oculares no eixo visual, esse reflexo estará ausente ou diminuído, podendo detectar qualquer doença que determine obstrução no eixo visual ou outra patologia ocular que cause opacidade de meios.

Esse teste faz parte do protocolo de atendimento neonatal na maioria dos estados brasileiros. Nas “Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância”, o Ministério da Saúde recomenda o teste como parte do exame neonatal e no decorrer das consultas pediátricas de rotina, pelo menos, duas a três vezes ao ano, nos três primeiros anos de vida.

É importante, assim, que os pediatras realizem o exame do reflexo vermelho e considerem o retinoblastoma no diagnóstico diferencial em casos de leucocoria ou estrabismo. Entretanto, apesar do teste ser um componente importante do rastreio de doenças oculares, não substitui a oftalmoscopia indireta em recém-nascidos, visando o diagnóstico precoce do retinoblastoma, considerando que pode não diagnosticar lesões pequenas e/ou lesões localizadas na periferia da retina. Portanto, o resultado normal não exclui a possibilidade do retinoblastoma.

O grupo de trabalho em oftalmologia da Sociedade Brasileira de Pediatria alerta que muitos acreditam que o teste seja suficiente para assegurar a boa saúde ocular da criança, não necessitando do exame oftalmológico. Este equívoco pode gerar diagnósticos tardios de problemas oculares graves com risco de deficiência visual e de vida, no caso do retinoblastoma.

Neste contexto, é imprescindível para o diagnóstico precoce do retinoblastoma a realização de oftalmoscopia binocular indireta, realizada por oftalmologista com experiência nessa área, semestralmente até a idade de 2 anos e meio, especialmente nos casos em que há história familiar positiva.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Na **Tabela 1** estão listados os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados para os tumores unilaterais.

Outro diagnóstico diferencial a ser considerado é o retinocitoma, variante benigna do retinoblastoma. Trata-se de um tumor de ocorrência rara, que apresenta as mesmas implicações genéticas do retinoblastoma, sendo descritos poucos casos com potencial de malignização. Para que o tumor se desenvolva é necessário que ocorra a inativação dos 2 alelos do gene *RB1*. A maioria dos pacientes com retinocitoma é assintomático, sendo o diagnóstico realizado usualmente por triagem dos parentes de pacientes com retinoblastoma.

**Tabela 1: Principais diagnósticos diferenciais do retinoblastoma unilateral.**

Granuloma por <i>Toxocara canis</i>
Doença de Coats
Catarata
Hamartoma astrocítico
Coloboma (fissura ou fenda) do disco óptico
Descolamento da retina
Displasia retiniana
Hemorragia vítrea
Vasculatura fetal persistente
Retinopatia da prematuridade, principalmente quando houver descolamento da retina

Fonte: adaptado de Silva *et al*, 2017<sup>1</sup> e Hurwitz *et al*, 2016<sup>3</sup>.

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O retinoblastoma é classificado de acordo com a extensão da doença e a probabilidade de salvamento do globo ocular. Neste contexto, o pediatra tem papel fundamental no sucesso terapêuti-

co, pois cabe a ele a suspeita diagnóstica precoce.

A complexidade do tratamento do retinoblastoma exige a participação conjunta do oftalmologista, do oncologista pediátrico, do radioterapeuta e de toda equipe multiprofissional. Os objetivos do tratamento são a erradicação da doença para prevenir mortalidade; resgate do olho, sem risco para a vida da criança; preservação da visão o máximo possível; e prevenção de sequelas tardias, particularmente neoplasias subseqüentes.

As modalidades de tratamento local incluem laserterapia (fotocoagulação a laser ou termoterapia transpupilar), braquiterapia (colocação de placa radioativa extraescleral), crioterapia (congelamento das lesões) e/ou enucleação, na dependência do local do tumor, do seu tamanho, da presença de sementes vítreas ou subretinianas, idade do paciente e prognóstico visual.

Outra metodologia terapêutica é a quimioterapia intra-arterial ou intravítrea, que está sendo cada vez mais utilizada nos grandes centros, principalmente no manejo de tumores intraoculares maiores, permitindo que haja diminuição na taxa de enucleação.

Como regra geral, se evita a radioterapia externa porque existe a possibilidade de induzir deformidades faciais e aumentar o risco de outras neoplasias.

Como na maioria dos casos o retinoblastoma é grande no momento da apresentação, a quimiorredução pode ser usada para diminuir o volume do tumor, o que aumenta o sucesso das terapias locais. Assim, a quimioterapia sistêmica costuma ser utilizada para reduzir a necessidade de radioterapia externa e de enucleação. Há diversos

protocolos, entre eles a utilização de carboplatina, vincristina, etoposídeo e topotecano.

Para doença metastática, a terapia multimodal intensiva (incluindo quimioterapia multiagente de alta dose e radioterapia para tumores volumosos) com resgate de células-tronco hematopoiéticas autólogas é usada em alguns centros para o tratamento.

O aconselhamento genético deve ser realizado, salientando-se que os irmãos necessitam ser examinados logo após o nascimento e periodicamente na faixa etária de maior risco de aparecimento do tumor, que em geral vai até os 5 anos de idade.

Das crianças com retinoblastoma hereditário, 40% delas apresentam risco de desenvolver uma segunda neoplasia não-ocular até a quarta década de vida. O câncer mais comum é o osteossarcoma, que ocorre com incidência 200 a 500 vezes maior do que o esperado para a população em geral. Outras neoplasias também têm sido observadas, tais como fibrossarcoma, angiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma de células escamosas, histiocitoma fibroso, neuroblastoma, meningioma e melanoma.

O prognóstico da doença depende essencialmente do estágio em que é realizado o diagnóstico. Assim, o principal fator de mau prognóstico no retinoblastoma é o diagnóstico tardio. Os tumores intraoculares em estágio inicial são curáveis em mais de 90% dos casos, grande parte deles com preservação da visão. Tumores com invasão de sistema nervoso central raramente são curáveis.



## REFERÊNCIAS

1. Silva DB, Barreto JHSB, Pianovski MA, Morais VLL. Diagnóstico diferencial dos tumores sólidos. In: Burns DAR, Campos Júnior D, Silva LR, Borges WG (eds.). Tratado de pediatria – Sociedade Brasileira de Pediatria. 4.ed. Barueri: Manole, 2017. p.1552-59.
2. Belfort Neto R, Singh A. Retinoblastoma. In: Burns DAR, Campos Júnior D, Silva LR, Borges WG (eds.). Tratado de pediatria – Sociedade Brasileira de Pediatria. 4.ed. Barueri: Manole, 2017. p.2292-96.
3. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chévez-Barrios P, Gombos DS, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and practice of pediatrics oncology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p.700-25.
4. Knudson A. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Nat Acad Sci USA 1971;68(4): 820-3.
5. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/); acessado em 17 de agosto de 2021.
6. Singh AD, Santos CM, Shields CL, Schields JA, Eagle Jr RC. Observações em 17 pacientes com retinocitoma. Arch Ophthalmol 2000;118(2): 199-205.
7. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, Castelijns JA, Kivelä T, Moll AC. Retinoblastoma trilateral: uma revisão sistemática e meta-análise. Lancet Oncol 2014;15(10): 1157-67.
8. Grupo de trabalho em Oftalmologia da SBP. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/grupo-de-trabalho-em-ofthalmologia-da-sbp-divulga-documento-cientifico-sobre-teste-do-olhinho/>; acessado em 17 de agosto de 2021.
9. Instituto Nacional do Câncer. Dia nacional de conscientização do retinoblastoma: diagnóstico precoce previne cegueira infantil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/dia-nacional-conscientizacao-retinoblastoma-diagnostico-precoce-previne-cegueira-infantil>; acessado em 17 de agosto de 2021.
10. Instituto Nacional do Câncer. Retinoblastoma - versão para Profissionais de Saúde. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/retinoblastoma/profissional-de-saude>; acessado em 17 de agosto de 2021.
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: Inca, 2016. p.412.
12. Marback EF, Sampaio MD, Oliveira RDC, Marback RL. Retinocitoma: relato de cinco casos. Arq Bras Oftalmol. 2009;72(5):719-22.
13. Antoneli CBG, Ribeiro KCB. Retinoblastoma. In: Loggetto SR, Park MVF, Braga JAP (eds.). Oncologia para o pediatra. São Paulo: Atheneu, 2012. p.249-57.
14. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE). Disponível em: [www.sobo.org.br](http://www.sobo.org.br); acessado em 18 de agosto de 2021.
15. EUA. American Cancer Society. Disponível em: [cancerstatistics-center.cancer.org/#!/childhood-cancer](https://cancerstatistics-center.cancer.org/#!/childhood-cancer); acessado em 18 de agosto de 2021.