



GER  
GRUPO DE  
ESTUDOS  
DA RETINA  
PORTUGAL

# 25

## ***PERGUNTAS & RESPOSTAS***

---

**SOBRE TUMORES  
DA RETINA  
E DA COROIDEIA**

**VERSO**  
**CAPA**

# 25

**PERGUNTAS & RESPOSTAS**

SOBRE TUMORES  
DA RETINA E  
DA COROIDEIA

**Coordenadores**

Teresa Quintão, Teresa Dinah Bragança, Cristina Fonseca



**GER**  
GRUPO DE  
ESTUDOS  
DA RETINA  
PORTUGAL

Fevereiro 2024

## **25 PERGUNTAS E 25 RESPOSTAS sobre Tumores da Retina e da Coroideia**

**Editor:**

AOGER - Associação de Oftalmologistas para o Estudo da Retina

**Título:**

25 Perguntas e 25 Respostas Sobre Tumores da Retina e da Coroideia

**Autor:**

GER - Grupo de Estudos da Retina, Portugal

**Coordenadores:**

Quintão T, Dinah-Bragança T, Fonseca C

**Data de publicação:**

Fevereiro 2024

Copyright © 2024, AOGER - Associação de Oftalmologistas para o Estudo

All rights reserved

**ISBN:**

978-989-35574-0-2

**Este documento deve ser citado:**

Quintão T, Dinah-Bragança T, Fonseca C

25 Perguntas e Respostas sobre Tumores da Retina e da Coroideia. GER - Grupo de Estudos da Retina, Portugal. 2024

# ÍNDICE

	<b>Prefácio</b>	7
	Teresa Quintão & Ângela Carneiro	
<b>1</b>	<b>Quais são os principais tumores primários da retina e têm todos indicação para tratamento?</b>	9
	Carlos Marques-Neves, Filomena Pinto	
<b>2</b>	<b>Quais os sinais e sintomas mais relevantes para diagnóstico de retinoblastoma numa criança? Como diagnosticar precocemente e como orientar o doente?</b>	19
	Bruno Barbosa Ribeiro, Ricardo Parreira, Angelina Meireles	
<b>3</b>	<b>Quais são as principais opções terapêuticas para o tratamento de crianças com retinoblastoma?</b>	25
	Joana Providência, Guilherme Castela, Mário Alfaiate	
<b>4</b>	<b>Qual a importância do estudo genético e do aconselhamento genético em doentes com retinoblastoma?</b>	31
	Joana Providência, João Pedro Marques, Guilherme Castela	
<b>5</b>	<b>Quais são os principais tumores primários da coroideia e têm todos indicação para tratamento?</b>	37
	João Chaves, Rita Tomás, Nuno Oliveira, António Campos	
<b>6</b>	<b>Como fazer o diagnóstico diferencial entre nevo, melanoma e outras lesões pigmentadas do fundo ocular?</b>	43
	Rita Teixeira-Martins, Teresa Dinah Bragança	
<b>7</b>	<b>Quais as opções de tratamento existentes para o melanoma da coroideia e as principais indicações para cada opção?</b>	51
	Celso Costa, Cláudia Farinha	
<b>8</b>	<b>Como é que as novas abordagens para o diagnóstico precoce de melanoma da úvea influenciam o prognóstico dos doentes?</b>	59
	Cristina Fonseca, Telma Machado	

- 9 Como monitorizar doentes com melanoma da úvea após o tratamento?** 63  
Telma Machado, Cristina Fonseca, Maria Luz Cachulo
- 10 A imunologia do melanoma da úvea; quais as potencialidades da sua manipulação no tratamento destes tumores?** 69  
Patrícia Barros da Silva, Rita Anjos, Rita Pinto Proença
- 11 Qual o papel da biópsia aspirativa com agulha fina e da vitrectomia no diagnóstico, prognóstico e tratamento de lesões tumorais da coroideia?** 75  
Nuno Gouveia, João Figueira
- 12 O que é a retinopatia da radiação, quais os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, como fazer a sua profilaxia e o seu tratamento?** 79  
Teresa Quintão, Susana Teixeira
- 13 Quais os principais tumores amelanóticos da coroideia, como fazer o diagnóstico diferencial entre eles?** 83  
Joana Medeiros Pinto, Filomena Pinto
- 14 Metástases coroideias, qual o tratamento e follow up?** 91  
José Henriques, Filomena Pinto
- 15 Suspeita de metástase coroideia como primeiro sinal de doença oncológica, como estudar e orientar o doente?** 99  
Pedro Carreira, Margarida Brízido, Diogo Cabral
- 16 Quais os tumores de apresentação mais frequente nas facomatoses ou síndromes neuro-óculo-cutâneas?** 103  
Miguel Santos, Ana Fonseca, Sara Vaz-Pereira
- 17 Como diagnosticar e tratar o hemangioma da coroideia?** 111  
Ana Margarida Ferreira, Rodrigo Vilares-Morgado, Ângela Carneiro

<b>18 Como diferenciar as malformações vasculares retinianas dos tumores vasculares da retina?</b>	117
Bruno Barbosa Ribeiro, Miguel Lume	
<b>19 Tumores vasculares retinianos periféricos, como diagnosticar e tratar?</b>	123
Bruno Teixeira, Rufino Silva	
<b>20 Hemangioma capilar e hemangioma cavernoso da retina, como diagnosticar e como tratar?</b>	129
Joana Santos Oliveira, Susana Penas	
<b>21 Como fazer a diagnóstico diferencial clínico e imagiológico entre calcificação esclero-coroideia, nódulo focal escleral e osteoma da coroideia?</b>	137
Bruna Cunha, Rita Flores, Ana Magriço	
<b>22 Linfomas vítreo-retinianos, quando suspeitar? Como abordar o doente?</b>	145
Inês Leal, Sofia Mano	
<b>23 Linfomas vítreo-retinianos, papel da imagiologia multimodal no diagnóstico?</b>	151
André Ferreira, Maria João Furtado	
<b>24 O que acontece nas infiltrações leucémicas da retina e da coroideia?</b>	159
Ana Catarina Pedrosa, João Beato	
<b>25 Porque é que os estudos multicêntricos e os registos oncológicos são fundamentais em Oncologia Ocular?</b>	163
Francisca Bragança, Catarina Pestana Aguiar, Bernardete Pessoa e Liliane Duarte	
<b>Autores e afiliações</b>	169





## PREFÁCIO

Esta nova publicação do GER - 25 perguntas e 25 respostas sobre tumores da retina e da coróideia aborda um tema de crucial importância para a prática clínica.

Embora felizmente não sejamos confrontados todos os dias com a deteção de tumores malignos o seu diagnóstico preciso e atempado é de importância vital para os nossos doentes. Por outro lado, o reconhecimento correto de lesões benignas pode poupar muita ansiedade e minimizar custos humanos e económicos.

É nesta perspetiva que nos propomos trazer um texto que possa contribuir para um esclarecimento rápido de algumas dúvidas que podem surgir mais frequentemente.

O formato 25 perguntas e 25 respostas pretende trazer informação útil de forma simples e acessível, numa modalidade que possa ser proveitosa para a prática clínica diária de todos os oftalmologistas. Esperamos que este tema se junte aos restantes no bom acolhimento pela comunidade oftalmológica.

*Teresa Quintão*

*Ângela Carneiro*



# 1

## Quais são os principais tumores primários da retina e têm todos indicação para tratamento?

Carlos Marques-Neves, Filomena Pinto

Os tumores da retina englobam uma vasta gama de condições oculares, variando de lesões benignas, como a hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina, até entidades malignas, tal como o retinoblastoma, o cancro intraocular mais comum em crianças.

Apresenta-se uma classificação adaptada de Singh&Damato (2014)<sup>1</sup>:

**Tabela 1** | Classificação dos tumores da retina adaptada de Singh&Damato(2014)<sup>1</sup>

Retinianos	Primários	Vascular	Pré-natal	Hemangioma cavernoso da retina
				Malformações arterio-venosas (Hemangioma racemoso)
			Pós-natal	Hemangioma capilar da retina
				Tumor vasoproliferativo da retina
		Primitivo	Retinoblastoma	
			Retinocitoma	
	Neural/glial	Hamartoma astrocítico		
		Gliose retiniana massiva		
	Hematológico	Linfoma intraocular primário		
	Metástases	...		

### PRINCIPAIS TUMORES DA RETINA

- 1. Retinoblastoma:** é a neoplasia maligna intraocular primária mais comum em crianças. A taxa de mortalidade pode ser significativa, especialmente se não for tratada atempadamente.
- 2. Hemangioma capilar da retina:** tumor vascular benigno, frequentemente associado à doença de von Hippel-Lindau
- 3. Hamartoma astrocítico:** tumor benigno comum no contex-

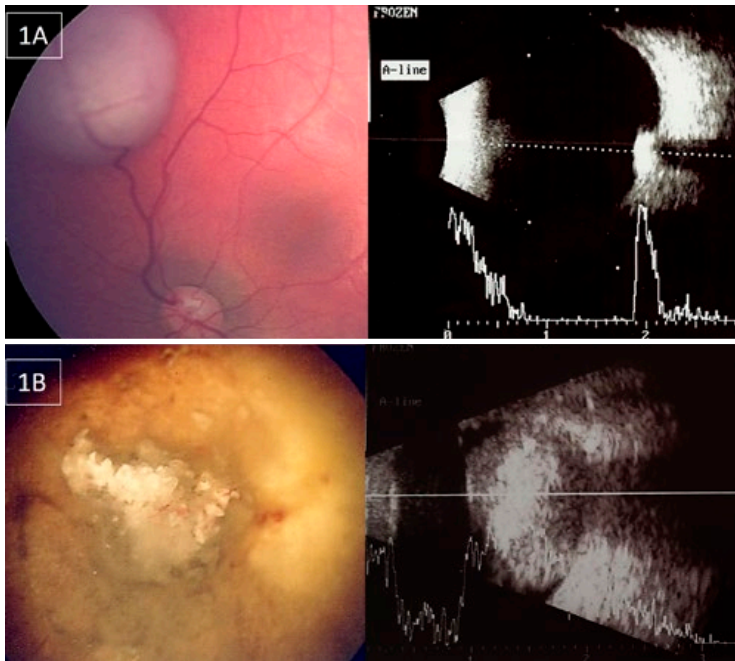
to das facomatoses, nomeadamente na esclerose tuberosa e neurofibromatose, afeta múltiplos órgãos.

4. **Hamartoma simples da retina e Hamartoma combinado do epitélio pigmentar e da retina:** tumores benignos e raros, afetando tanto o epitélio pigmentar da retina como a retina.
5. **Hemangioma Cavernoso:** tumor vascular raro (hamartoma congénito) que se apresenta tipicamente como uma lesão solitária na retina. Pode ocorrer de uma forma esporádica ou sindrômática, associada à síndrome neuro-oculo-cutânea, caracterizada por angiomas cutâneos e do sistema nervoso central. Geralmente não é necessário o seu tratamento, mas apenas das suas eventuais complicações.
6. **Tumores do epitélio pigmentar da retina,** onde se incluem a hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina (CHR-PE), o adenoma e o adenocarcinoma do EPR. Podem ser congénitos ou adquiridos e quando presentes ao nascimento podem estar associados à polipose adenomatosa familiar e à neurofibromatose tipo 2.

## RETINOBLASTOMA

O retinoblastoma (RB) é um importante cancro da retina na infância, sendo responsável por cerca de 6% de todos os cancros infantis com menos de 5 anos de idade nos EUA (incidência estimada de um em cada 16.000–18.000 nascidos vivos em todo o mundo). Em Portugal a taxa de incidência anual é de 1,05 por 100.000 crianças menores de 5 anos e de 5,36 por 100.000 nascidos vivos.<sup>2</sup> Cerca de 60% dos casos são esporádicos, ocorrendo numa célula somática da retina, enquanto 40% envolvem mutações germinativas ou em mosaico do gene de supressão tumoral RB1(Cr13q14). O desenvolvimento de RB requer tipicamente mutações inativadoras em ambas as cópias deste gene, o que está de acordo com a hipótese de Knudson de "two-hit hypothesis". A forma hereditária está associada a doença bilateral e multifocal. As figuras 1.A e 1.B ilustram um caso deste tumor.

**Tratamento:** As estratégias de tratamento evoluíram significativamente, com avanços na quimioterapia intra-arterial e intra-vítrea. A quimioterapia intra-arterial da artéria oftálmica (IAC) oferece melhores taxas de poupança do olho para casos avança-



**Fig. 1** | A) Retinoblastoma: massa amelanótica, com calcificações; B) Na ecografia apresenta refletividade máxima e cone de sombra posterior

dos, enquanto a quimioterapia intravítrea substituiu largamente a radiação de feixe externo para o tratamento da sementeira do vítreo.

**Prognóstico e taxas de sobrevivência:** A taxa de sobrevivência global do RB nos países desenvolvidos é elevada, mas são influenciadas pelo acesso a cuidados médicos e pela deteção precoce. As características histológicas de alto risco associadas a um maior risco de metastização incluem a invasão retrolaminar do nervo ótico, a invasão maciça da coroide e a invasão escleral.

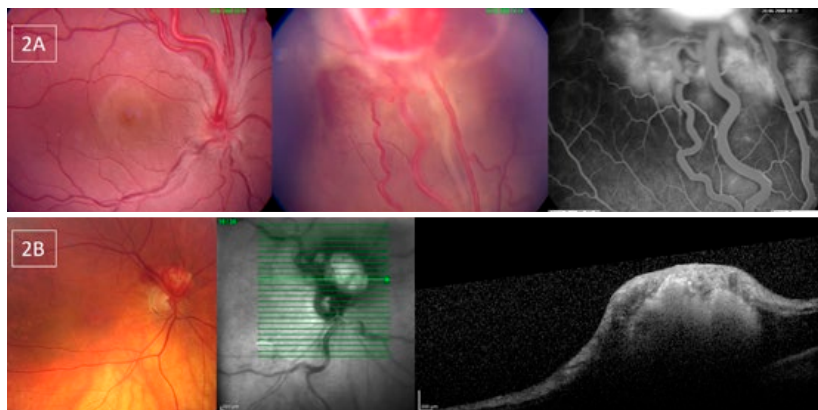
**Classificação e estadiamento:** A Classificação Internacional do Retinoblastoma Intraocular (IIRC) classifica o RB de A (risco muito baixo) a E (risco muito elevado). O sistema de classificação TNM oferece uma abordagem unificada baseada em dados empíricos. O tratamento e o prognóstico variam significativamente

entre estes grupos, com o grupo A a ter os resultados mais favoráveis e o grupo E a necessitar frequentemente de enucleação.

## HEMANGIOMA CAPILAR DA RETINA

O hemangioma capilar da retina (HCR) é um tumor vascular benigno que pode ser classificado de acordo com a sua localização (periférico/justapapilar), morfologia (endofítico/exofítico/séssil) e efeito sobre a retina (exsudativo/tracional). Pode ocorrer isoladamente ou fazendo parte da doença de von Hippel-Lindau (VHL) e pode surgir de forma isolada ou multifocal (1/3), assim como afetar ambos os olhos (50%). As figuras 2.A e 2.B ilustram um caso deste tumor.

O diagnóstico diferencial inclui a doença de Coats (idade mais jovem, género masculino, unilateral, sem associação sistémica), o macroaneurisma (idade mais avançada, polo posterior, componente hemorrágico) e o tumor vasoproliferativo (extrema periferia retina inferior, sem associação sistémica).



**Fig. 2** | **A** - Hemangioma capilar da retina temporal superior com *feeder vessels* proeminentes com origem no DO; **B** - Hemangioma justapapilar em que o OCT evidencia lesão intrarretiniana.

**Tratamento e Prognóstico:** A escolha do método terapêutico depende das dimensões e localização dos tumores, assim como

de complicações associadas. A observação está indicada nos tumores justapapilares que habitualmente permanecem clinicamente estáveis. A fotocoagulação laser (sobre o tumor, os *feeder vessels* ou ambos) é indicada para tumores até 4,5mm (eficácia aumenta em lesões até 1,5mm) e a crioterapia para tumores de localização mais anterior. Outras opções incluem terapia fotodinâmica, a braquiterapia (tumores superiores a 4mm com resposta deficiente ao laser e crioterapia), a injeção intravítrea de Anti-VEGF e a cirurgia vítreo-retiniana.

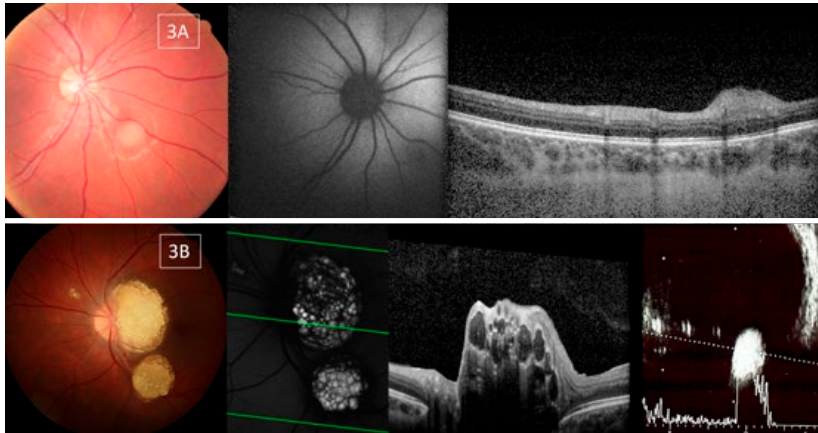
**Farmacoterapia:** A recente aprovação dos inibidores do fator induzível por hipóxia 2 alfa (HIF-2 $\alpha$ ) oferece novas vias de tratamento para os tumores associados à VHL.

O **prognóstico visual** é reservado, dependendo essencialmente das complicações associadas aos tumores de maiores dimensões, nomeadamente o descolamento de retina exsudativo ou tracional.

## HAMARTOMA ASTROCÍTICO DA RETINA

Os tumores astrocíticos da retina são tumores benignos frequentemente associados ao complexo da esclerose tuberosa (TSC) e mais raramente à neurofibromatose e retinite pigmentar. São tumores congénitos, mas o adulto pode raramente desenvolver este tumor, sem qualquer associação sistémica - o astrocitoma “adquirido”. Geneticamente, o TSC é causado por mutações nos genes supressores de tumores TSC1 (cromossoma 9q34) ou TSC2 (cromossoma 16p13). Cerca de 70-75% dos casos resultam de novas mutações. A prevalência da doença está estimada entre 1 em 6000 a 1 em 9000 pessoas a nível mundial. As mutações no TSC1 estão associadas a um fenótipo clínico mais ligeiro, enquanto o gene TSC2 é responsável pela maioria dos casos clínicos. As proteínas (hamartina e tuberina, presentes nos astrócitos) produzidas por estes genes desempenham um papel na regulação do crescimento celular e na supressão de tumores. Os hamartomas são compostos por astrócitos fibrosos alongados e podem apresentar vários graus de vascularização tumoral. As figuras 3.A e 3.B ilustram um caso deste tumor.

O diagnóstico diferencial inclui o retinoblastoma, retinocitoma, persistência de fibras mielinizadas, hemangioma capilar e drusens do disco ótico.



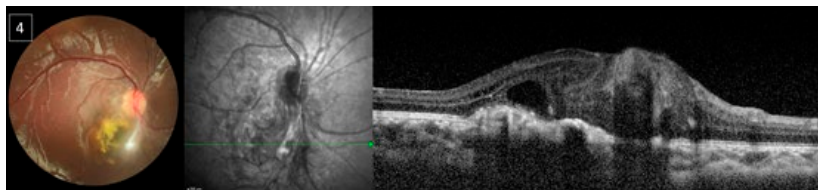
**Fig. 3** | **A** - Hamartoma astrocítico tipo 1 – lesão pálida, hipoautofluorescente e com aumento da CFN no OCT; **B** - Hamartoma astrocítico tipo 2 – lesão nodular, hiperautofluorescente, com focos de calcificação intralaminar no OCT e hiperrefletiva com cone de sombra posterior na ecografia

**Tratamento e Prognóstico:** A observação está indicada na maioria destes tumores que são de pequenas dimensões, extrafoveais e clinicamente estáveis. Complicações como vitrite, hemorragia vítrea ou exsudação podem ser tratadas com fotocoagulação, terapia fotodinâmica, injeção intravítrea de Anti-VEGF ou cirurgia vítreo-retiniana. O prognóstico visual é bom na maioria dos casos que permanecem estáveis.

## HAMARTOMA COMBINADO DA RETINA E DO EPR

O hamartoma combinado da retina e do EPR (figura 4) é um tumor benigno que pode levar a uma perda visual significativa, particularmente quando se situa em áreas críticas como a mácula e o nervo ótico. Pode estar associado a doenças sistêmicas como a neurofibromatose tipo 1 e 2, sobretudo os casos bilaterais. É geralmente diagnosticado na infância ou a adolescência, podendo apresentar-se como uma perda visual indolor e/ou estrabismo. Na observação identifica-se uma massa retiniana de pigmentação variável com vasos tortuosos e gliose na superfície. Pode complicar-se com hemorragia vítrea, neovascularização, MER,





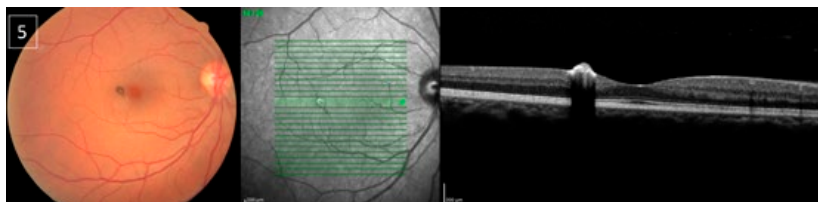
**Fig. 4** Hamartoma combinado da retina e EPR, peripapilar, de coloração mista, com gliose na superfície e desorganização e espessamento da retina no OCT.

buraco macular e DR. A angiografia mostra um padrão de hipofluorescência e hiperfluorescência relacionado com a pigmentação e as características vasculares da lesão. O OCT identifica a desorganização e espessamento da retina e EPR e anomalias da interface vítreo-retiniana.

As opções terapêuticas incluem o tratamento médico da ambliopia e a terapia fotodinâmica para a neovascularização da corioideia. A intervenção cirúrgica, em particular a vitrectomia e a remoção da membrana, pode ser considerada para lesões que causam tração vítreo-retiniana e perda visual progressiva.

## HAMARTOMA SIMPLES DA RETINA

O hamartoma simples da retina (figura 5) é uma lesão congénita, elevada e muito pigmentada, bem delimitada, geralmente localizada na área foveal e que envolve todas as camadas da retina. No OCT apresenta-se como uma formação nodular acima da superfície da retina, hiperrefletiva, com margens bem definidas e



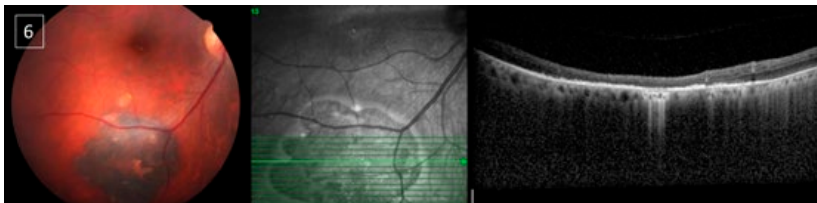
**Fig. 5** Hamartoma simples da retina, lesão nodular pigmentada na área foveal, hiperrefletiva e com cone de sombra posterior retilíneo no OCT.

que provoca cone de sombra posterior de limites retilíneos. Não necessita de tratamento, exceto os raros casos associados a MER.

## HIPERTROFIA CONGÊNITA DO EPITÉLIO PIGMENTAR DA RETINA

A hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina (HCEPR) é um hamartoma congênito localizado ao nível do EPR, assintomático e caracterizado por apresentação em três formas:

**HCEPR solitária** (figura 6) - lesões planas, redondas, hiperpigmentadas com margens lisas ou recortadas, variando em cor de cinzento-claro a preto. Podem ter uma auréola despigmentada e lacunas internas "perfuradas". O tamanho pode variar muito, e as lesões encontram-se predominantemente nas regiões superotemporal e equatorial do fundo do olho. Podem aumentar com o tempo e, em casos raros, levar à perda de visão devido a complicações como a neovascularização coroideia (CNV).



**Fig. 6** | HCEPR de localização inferior, pigmentado com lacunas e com espessamento do EPR e atrofia da retina no OCT.

**HCEPR agrupada** (*Bear Tracks*) - várias lesões planas agrupadas bem demarcadas e de tamanho variável, mas que vai aumentando em direção à periferia do fundo.

**HCEPR múltipla na PAF** - lesões mais pequenas do que a forma solitária, podem conter lacunas despigmentadas. Mais de quatro lesões amplamente espaçadas por olho ou envolvimento bilateral são indicativos de polipose adenomatosa familiar (PAF). A presença de múltiplas lesões é um marcador significativo de síndrome de Gardner (SG), com uma elevada especificidade e sensibilidade.

A **histopatologia** mostra células do EPR hipertrofiadas com grânulos de pigmento grandes e redondos. Nos casos associados à PAF, as lesões apresentam características de hamartomas com invasão e proliferação da retina.

O **diagnóstico** é clínico sendo a retinografia o método de documentação padrão. O OCT identifica e delimita as áreas de espessamento e irregularidade do EPR e atrofia da retina suprajacente, áreas que se apresentam hipoautofluorescentes.

A HCEPR pode ser confundida com melanoma coroídeo. No entanto, as lesões da HCEPR são planas, uniformemente pigmentadas e nitidamente demarcadas. Outros diagnósticos diferenciais incluem nevo coroídeo, melanocitoma, adenoma e adenocarcinoma do EPR e a maculopatia em torpedão.

O **tratamento** não é necessário exceto nos casos raros em que se desenvolve neovascularização na periferia das lesões.

Alguns temas serão abordados nos capítulos seguintes, evitando-se a sua repetição.

## Referências

---

1. Clinical Ophthalmic Oncology Basic Principles. Retinal tumors, 2nd ed, Arun D. Singh, Bertil Damato; Springer; 2014
2. Castela G, Providência J, Monteiro M, et al. Characterization of the Portuguese population diagnosed with retinoblastoma. Sci Rep. 2022;12:4378. doi:10.1038/S41598-022-08326-6
3. Ryan's Retina, 7th edition, volume 3, part 2 section1, 2022
4. Basic and Clinical Science Course, section 04: Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors, 2023, Ed AAO



## 2 **Quais os sinais e sintomas mais relevantes para diagnóstico de retinoblastoma numa criança? Como diagnosticar precocemente e como orientar o doente?**

Bruno Barbosa Ribeiro, Ricardo Parreira, Angelina Meireles

---

Retinoblastoma é a neoplasia intra-ocular mais comum em idade pediátrica, representando um grande desafio no âmbito da Oftalmologia. Apesar disso, felizmente é uma doença rara, com uma incidência cumulativa estimada de 1 caso por 18.000 a 30.000 nados-vivos, afetando na sua maioria crianças com idade inferior a 4 anos.<sup>1-3</sup> À apresentação, aproximadamente 60% dos casos são unilaterais.<sup>4</sup> O diagnóstico precoce permite tratamento eficaz, sendo primordial reconhecer os sinais e sintomas cardinais desta entidade.

Apesar da sua raridade, esta entidade pode apresentar-se como doenças mais comuns e aparentemente benignas, como conjuntivite aguda (importante avaliar o reflexo vermelho do fundo ocular) e estrabismo (sendo obrigatória a observação do fundo ocular em qualquer criança), como iremos ver adiante.

Contudo, o sinal clínico mais comum (60-80%) é a presença de leucocória (do grego “leukos” (branco) e “korê” (pupila)) (figura 1), surgindo devido à reflexão da luz incidente na retina no bordo pupilar.<sup>3</sup> A sua presença está associada a retinoblastoma em metade dos casos; contudo, o diagnóstico diferencial com outras patologias deve ser sempre tido em consideração, nomeadamente altas ametropias, colobomas, doença de Coats, vítreo primário hiperplásico persistente, retinopatia da prematuridade, toxocaríase ocular, catarata congénita, entre outros.<sup>3</sup>

Assim, o rastreio de retinoblastoma via avaliação do reflexo vermelho (com oftalmoscópio direto/retinoscópio) é prática universal no mundo desenvolvido em todos os recém-nascidos e em qualquer avaliação de saúde rotineira. Baseia-se na transmissão da luz através de meios transparentes no olho saudável, reflexão no fundo ocular e transmissão ótica até à abertura do oftalmoscópio. Qualquer fator que altere este fenómeno ótico resultará numa alteração do luar pupilar, que deve ser simétrico. Deste modo, a sua



**Fig. 1** Retinoblastoma manifestando-se como leucocória (Imagem originalmente publicada no website Retina Image Bank®. David Callanan, MD. Retinoblastoma. Retina Image Bank. 2014; Image Number 21857. © the American Society of Retina Specialists).

avaliação deve ser uma competência básica de qualquer médico (oftalmologista ou não).<sup>5</sup>

A segunda manifestação mais frequente (20%) é a presença de estrabismo de novo. A sua presença traduz habitualmente envolvimento macular, sendo um sinal precoce e com bom prognóstico vital. Assim, a presença de retinoblastoma deve ser sempre excluída em qualquer criança com estrabismo, pelo que a avaliação fundoscópica bilateral sob midríase farmacológica é obrigatória.<sup>3</sup>

Menos frequentemente, mas não menos relevante, a apresentação inicial é atípica, frequentemente como olho vermelho. Os sinais clínicos podem mimetizar celulite orbitária (figura 2), ou conjuntivite/uveíte, com olho vermelho e presença de hipópion (disseminação tumoral intra-camerular) ou hifema (secundário a neovascularização iridiana). Assim, é importante avaliar pelo menos o reflexo vermelho do fundo ocular em todas as crianças com olho vermelho.<sup>3,4,6</sup> As manifestações atípicas de retinoblastomas estão associadas a diagnóstico tardio, com maior probabilidade de disseminação orbitária e sistêmica e pior prognóstico funcional e vital.<sup>3,6</sup>

Todos os casos suspeitos de retinoblastoma devem ser obser-



**Fig. 2** Retinoblastoma avançado com invasão dos tecidos extraoculares, condicionando proptose marcada e mimetizando celulite orbitária (Imagem originalmente publicada no website Retina Image Bank®. Lancaster Course in Ophthalmology. Unit 13 Retinoblastoma and Pseudoglioma. Retina Image Bank. 2019; Image Number 29393. © the American Society of Retina Specialists)

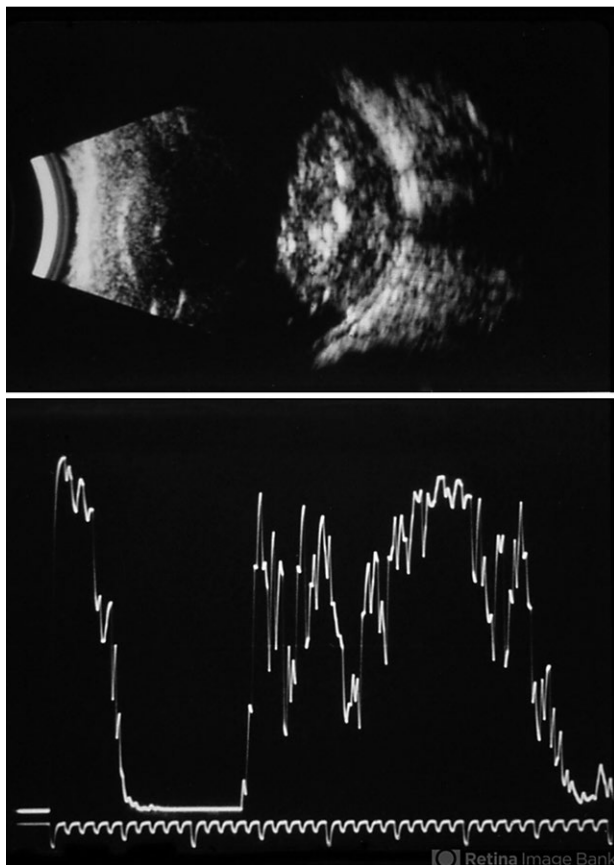
vados sob sedação (incluindo avaliação dos diâmetros corneanos, presença de neovascularização iridiana, e determinação da pressão intra-ocular), de modo a avaliar a extensão da doença previamente ao início de tratamento.<sup>2,4,7</sup> É importante questionar acerca de história oftalmológica prévia (como presença e tempo de evolução de leucocória ou estrabismo) e familiar (diagnóstico de neoplasia intra-ocular na infância ou evisceração/enucleação).

A avaliação fundoscópica classicamente descreve uma ou múltiplas lesões nodulares, esbranquiçadas ou amareladas e rodeadas com zonas de maior vascularização, podendo apresentar crescimento para a cavidade vítrea (padrão endofítico) ou para o espaço sub-retiniano (padrão exofítico). A presença de focos de necrose e calcificação é característica do crescimento tumoral.<sup>2-4,6,7</sup>

A abordagem adicional deve incluir ainda a realização de Ecografia oftálmica modos A e B e Ressonância magnética (RMN) orbitária e cerebral.<sup>8</sup> A Ecografia oftálmica é útil no diagnóstico e caracterização da lesão, sendo que a presença de uma lesão intra-ocular hiperecogénica, focos hiper-reflectivos e presença de depósitos de

cálcio (condicionando aparecimento de cone de sombra acústica posterior) numa criança é virtualmente diagnóstica de retinoblastoma.<sup>9,10</sup> (figura 3)

A RMN é realizada para avaliar o envolvimento do nervo ótico,



**Fig. 3** Ecografia oftálmica evidenciando massa procidente na cavidade vítrea, de contornos irregulares, com alta refletividade e apagamento de ecos posteriores à lesão, compatível com retinoblastoma (Imagem originalmente publicada no website Retina Image Bank®. David Callanan, MD. Retinoblastoma. Retina Image Bank. 2014; Image Number 22072. © the American Society of Retina Specialists.



extensão extra-ocular, e para descartar a presença de pinealoblastoma concomitante (retinoblastoma trilateral). A RMN é preferida em detrimento da Tomografia computadorizada (TC) de modo a minimizar exposição a radiação ionizante (em virtude da suscetibilidade aumentada de neoplasias secundárias em doentes com retinoblastoma).<sup>2,4,7,8</sup>

Após o diagnóstico de retinoblastoma, deverá ser formulado um plano de tratamento em reunião multidisciplinar, trabalhando num esforço conjunto de providenciar a melhor orientação e tratamento possíveis ao doente e à sua família. Todos os casos deverão ser imediatamente referenciados ao centro de referência nacional de oncologia ocular (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra), onde será completado o seu estadiamento e avaliada a indicação para diversas modalidades terapêuticas (terapia local, quimioterapia intra-vítrea/sistémica, tratamento cirúrgico).

## Referências

---

1. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan;93(1):21-3.
2. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina*. 2004 Dec;24(6):828-48.
3. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2007 Dec;1(4):431-9.
4. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and Management of Retinoblastoma. *Cancer Control*. 2004 Sep 1;11(5):317-27.
5. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus, American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):1401-4.
6. Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, Ghose S, Kashyap S, Rani A. Atypical Presentations of Retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2004 Jan;41(1):18-24.
7. Canadian Retinoblastoma Society. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien. *Can J Ophthalmol*. 2009;44 Suppl 2:S1-88.

8. Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):192–8.
9. Pinto F. Atlas de Ecografia Oftálmica, Vol. I. Vol. I. Théa; 2013.
10. Falcão Reis F. Meios Complementares de Diagnóstico em Oftalmologia. Théa. 2020.

### 3 Quais são as principais opções terapêuticas para o tratamento de crianças com retinoblastoma?

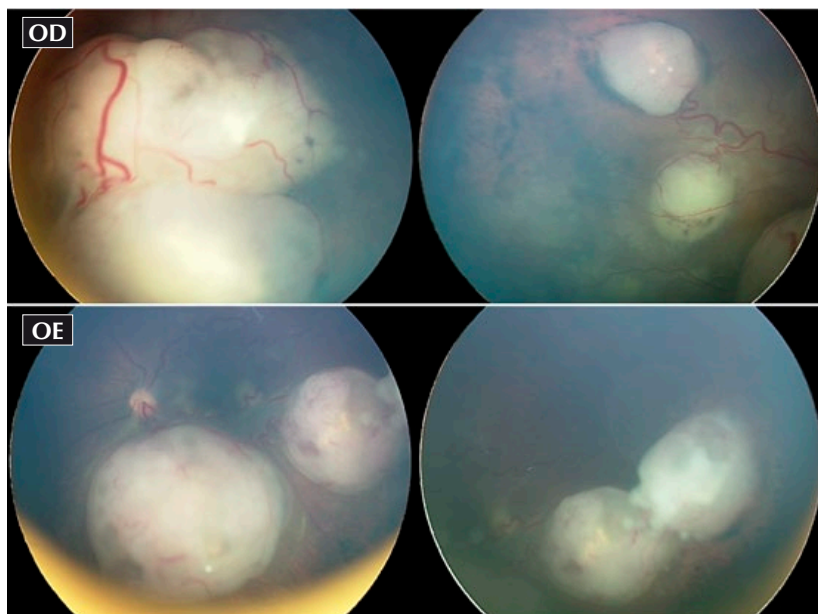
Joana Providência, Guilherme Castela, Mário Alfaiate

---

Nas últimas duas décadas verificou-se um grande avanço ao nível das modalidades de tratamento disponíveis para crianças com retinoblastoma, resultando na melhoria do prognóstico global destas crianças, sobretudo quando diagnosticadas precocemente. As novas modalidades de tratamento permitiram modificar o paradigma do objetivo de tratamento, que progrediu de “salvar a vida”, para “salvar o olho” e, posteriormente, “salvar a visão”. Dado que o retinoblastoma é um tumor raro, não existem protocolos de tratamento definidos.<sup>1</sup> O tipo de tratamento escolhido, bem como tratamentos coadjuvantes, número de sessões e intervalo entre sessões são definidos de acordo com a opinião de clínicos experientes na área, que integram grupos de estudo internacionais, de forma a conseguir otimizar os seus resultados. Como tal, é fundamental o diagnóstico e tratamento das crianças com retinoblastoma ser realizado em Centros de Referência.

Até aos anos 90 a **enucleação** e a radioterapia externa constituíam as únicas modalidades de tratamento. No entanto, a **radioterapia externa** está associada a um aumento do risco de neoplasias secundárias, sobretudo nos casos de retinoblastoma hereditário, condicionando a diminuição da esperança de vida destas crianças, tendo sido, como tal, abandonada. A enucleação constitui ainda atualmente uma opção terapêutica importante, sobretudo em casos de retinoblastoma unilateral ou casos de doença avançada ou resistente ao tratamento. A enucleação deve ser realizada assegurando a excisão alargada do nervo ótico, de forma a assegurar uma margem livre de neoplasia. A enucleação é o único método terapêutico que permite assegurar um diagnóstico anatomopatológico definitivo (fundamental quando existem dúvidas no diagnóstico em casos atípicos) e também realizar o estudo genético do globo ocular.<sup>1</sup>

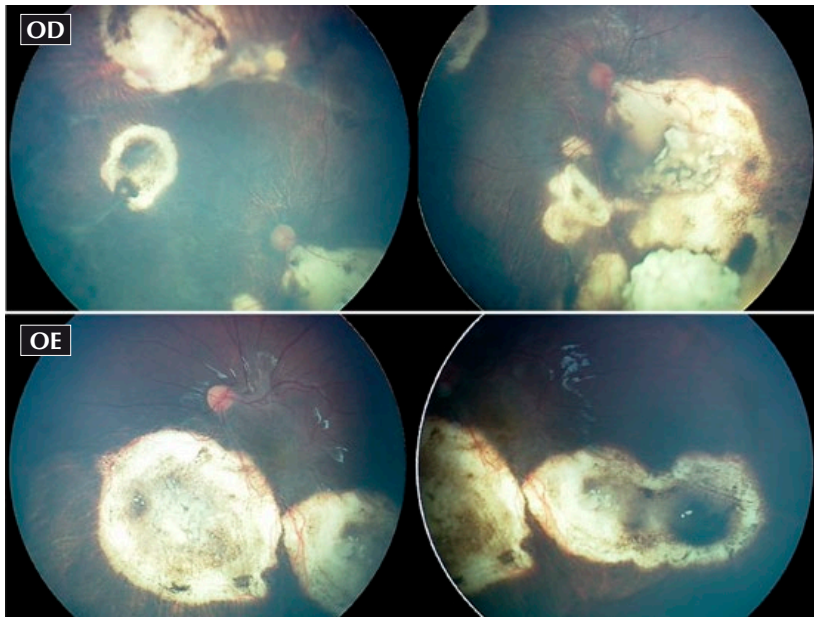
A **quimioterapia endovenosa** (geralmente realizada com a associação de vincristina, etoposido e topotecan), combinada com terapêuticas adjuvantes locais, começou a ser utilizada a partir dos anos 90, com bons resultados a nível de resposta tumoral e sobre-



**Fig. 1** Criança do sexo masculino com 22 meses, sem história familiar, com o diagnóstico de Retinoblastoma multifocal bilateral hereditário grupo D/C.

vida das crianças. No entanto, a quimioterapia sistêmica apresenta efeitos adversos sistêmicos importantes, nomeadamente a nível hematológico. Atualmente, a quimioterapia endovenosa está geralmente reservada a casos de retinoblastoma mais avançados e/ou com disseminação central.<sup>2,3</sup> Em alguns centros continua a ser terapêutica de primeira linha em casos de retinoblastoma bilateral hereditário, com o objectivo de realizar uma terapêutica sistêmica reduzindo o risco de atingimento da glândula pineal.

A **quimioterapia supraseletiva intra-arterial**, descrita inicialmente em 1958 por Algernon Reese<sup>4</sup> mas apenas utilizada após ser modificada em 1998 por Kaneko, tornou-se a primeira linha de tratamento para casos de retinoblastoma intraocular. Este tipo de terapêutica possibilita a administração de agentes quimioterápicos diretamente na artéria oftálmica (por cateterização transfemoral realizada por um neuroradiologista de intervenção), permitindo atingir concentrações superiores dos agentes farmacológicos a



**Fig. 2** | Após tratamento com quimioterapia supraseletiva (*tandem*), Termoterapia transpupilar e crioterapia. Apresenta as lesões cicatrizadas bilateralmente.

nível retiniano reduzindo, no entanto, os efeitos adversos a nível sistémico. A quimioterapia supraseletiva pode ser utilizada de forma segura a partir dos 6 meses de idade e os fármacos utilizados são o melphalan, o topotecan e a carboplastina (isolados ou em associação). Quando o diagnóstico é feito mais precocemente que esta idade, existe a modalidade **bridge therapy**, na qual se inicia o tratamento com quimioterapia endovenosa, passando a realizar-se quimioterapia supraseletiva logo que a criança atinja o peso adequado. No caso de retinoblastoma bilateral, pode realizar-se quimioterapia supraseletiva na modalidade **tandem therapy**, na qual se utiliza melphalan num olho (o pior) e a associação de carboplastina e topotecan no olho adelfo.<sup>2,3,6</sup>

As **terapêuticas adjuvantes** locais incluem a **termoterapia transpupilar** e a **crioterapia**, que podem ser utilizadas em conjugação com a quimioterapia supraseletiva ou isoladamente no tratamento de lesões planas e de pequenas dimensões (retinoblastoma gru-

po A e B) localizadas fora da mácula. A termoterapia transpupilar consiste na utilização de radiação infravermelha (810nm) aplicada através de um sistema de laser acoplado ao oftalmoscópio indireto. A crioterapia é utilizada em lesões mais anteriores, também sob visualização direta com oftalmoscópio indireto.

A **quimioterapia intra-vítrea** (com melphalan ou topotecan) constitui uma opção terapêutica no caso de existir *seeding* vítreo associado às lesões tumorais. A injeção é realizada a 3.5mm do limbo e é sempre sucedida de crioterapia, de forma a prevenir a disseminação de células tumorais.<sup>2,3,6</sup> É normalmente utilizada de uma forma adjuvante com a quimioterapia supraseletiva para tratamento do *seeding vítreo*, que no passado era um frequente motivo de insucesso terapêutico.

No caso de retinoblastoma com envolvimento extraocular, o tratamento pode ainda incluir, além da quimioterapia sistêmica, **exenteração** e a colaboração de outras especialidades, como a Neurocirurgia. Em Portugal, o Centro de Referência para o tratamento de Retinoblastoma localiza-se no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e disponibiliza todas as opções terapêuticas descritas.<sup>7</sup>

## Referências

---

1. Abramson DH, Shields CL, Munier FL, et al. Treatment of retinoblastoma in 2015 agreement and disagreement. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(11):1341-1347. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3108>
2. Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma Globe - saving Treatments. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1): 1. <https://doi.org/10.4103/ijo.IJO>
3. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, et al. The management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2018; 37(12), 1551-1560. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0050-x>
4. Reese AB, Hyman GA, Merriam GR Jr, et al. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. *AMA Arch Ophthalmol*, 1954;53(4):505-13.
5. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma.

Int J Clin Oncol. 2004; 9(2):69-73.

6. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J, et al. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. *Ind J Ophthalmol.* 2019;67(6):740-754. <https://doi.org/10.4103/ijo.IJO>
7. Castela G, Providência J, Monteiro M, et al. Effectiveness of Intra-Arterial Chemotherapy for the Treatment of Intraocular Retinoblastoma: Relevance of a Multidisciplinary Setting. *Clin Ophthalmol.* 2023;17:487-496. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S398488>





## 4 Qual a importância do estudo genético e do aconselhamento genético em doentes com retinoblastoma?

Joana Providência, João Pedro Marques, Guilherme Castela

---

O retinoblastoma é o tumor intraocular mais frequente em idade pediátrica e está associado a variantes genéticas no gene *RB1*, um gene supressor tumoral. A variante pode ser hereditária, associada a Retinoblastoma hereditário (transmissão autossómica dominante), ou pode ocorrer esporadicamente numa célula somática retiniana. O retinoblastoma hereditário manifesta-se clinicamente, na maioria das vezes, como uma doença bilateral e multifocal enquanto o retinoblastoma esporádico é sempre unilateral com lesão retiniana única.

Recentemente, o *Global Retinoblastoma Study Group* analisou um grupo de 4351 doentes provenientes de 153 países, verificando que 69.2% apresentavam retinoblastoma unilateral, sendo que nestas crianças o diagnóstico foi realizado mais tardiamente relativamente aos indivíduos com retinoblastoma bilateral (idade mediana 27.1 meses vs. 12.3 meses).<sup>1,2</sup>

Na população portuguesa, 53.6% das crianças diagnosticadas com retinoblastoma apresentam retinoblastoma hereditário. No entanto, a história familiar de retinoblastoma apenas foi reportada em 14.3% dos casos de retinoblastoma em Portugal. Por outro lado, em 20% dos retinoblastomas unilaterais foi detetada uma variante patogénica do *RB1*.<sup>3</sup> Estes dados reforçam a importância de disponibilizar estudo genético a todas as crianças diagnosticadas, dado que a maior parte dos retinoblastoma hereditários estão relacionados com mutações germinativas de novo (ou seja, não existe história familiar) e que mesmo os retinoblastoma unilaterais poderão estar associados a uma mutação germinativa que poderá ser passada à descendência.

Do ponto de vista genético, todos os retinoblastomas se desenvolvem após a inativação bialélica do *RB1* num precursor de um cone durante o desenvolvimento retiniano. O diagnóstico de retinoblastoma hereditário é estabelecido quando se verifica a existência de:

- uma lesão de retinoblastoma ou retinoma associadas a uma história familiar de retinoblastoma OU uma variante patogé-

nica germinativa em heterozigotia identificada no gene *RB1* através de estudo genético;

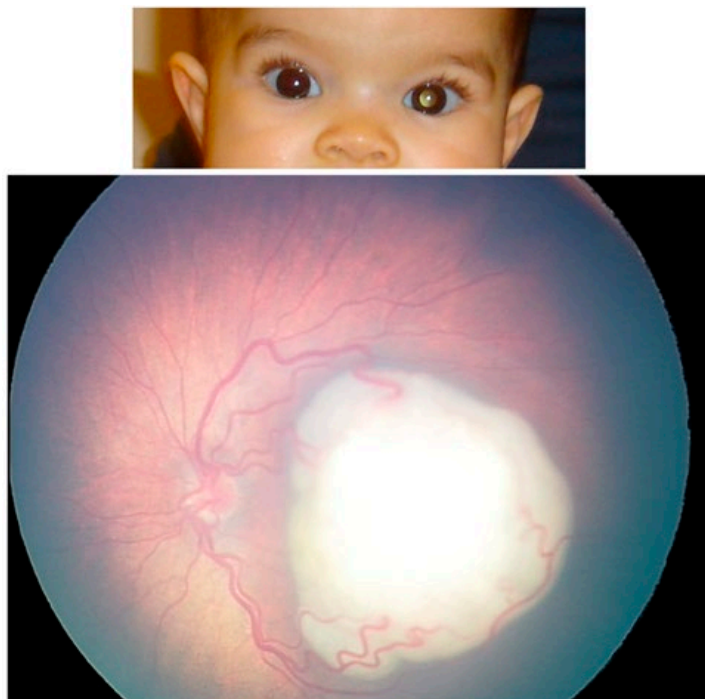
- retinoblastoma bilateral ou trilateral (retinoblastoma associado a pineoblastoma).

Consequentemente, o diagnóstico de retinoblastoma não hereditário apenas é estabelecido após a exclusão de uma variante patogénica germinativa do *RB1* confirmada por teste genético molecular. No entanto, mesmo nestes doentes existe o risco residual de mosaicismos (inferior a 1%). O estudo genético é fundamental para diagnosticar todos os doentes com retinoblastoma unilateral que apresentam retinoblastoma hereditário (o que ocorre em cerca de 15 % dos casos), permitindo diferenciar o acompanhamento clínico disponibilizado a estes doentes.<sup>4</sup> O diagnóstico de retinoblastoma hereditário e identificação da variante causadora permitem realizar o *screening* e diagnóstico precoce de todos os familiares em risco.<sup>5,6,7,8</sup>

### ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O retinoblastoma hereditário é transmitido de forma autossómica dominante. Cada filho de um indivíduo com retinoblastoma hereditário apresenta uma probabilidade de 50% de herdar a variante patogénica. É possível realizar estudo genético pré-natal (durante a gravidez) ou pré-implantatório. Neste último, é realizada a seleção de embriões sem a variante patogénica, o que permite que toda a descendência nasça saudável. No entanto, este estudo é dispendioso e muitas vezes não disponível, pelo que o mais frequente é realizar o diagnóstico pré-natal. Este permite, no caso da presença da variante patogénica, iniciar o seguimento da criança *in utero* (através de ressonância magnética, determinando a indicação para antecipação do parto no caso de identificação de lesões tumorais) e precocemente logo após o nascimento.

É possível identificar variantes patogénicas do *RB1* no tumor (após enucleação) e não identificar a respetiva variante no DNA proveniente dos leucócitos periféricos. Neste caso, existe um risco estimado de cerca de 1.2% do probando apresentar um mosaicismos germinativo, e neste caso os descendentes terão um risco de 0.6% de herdar a variante patogénica.



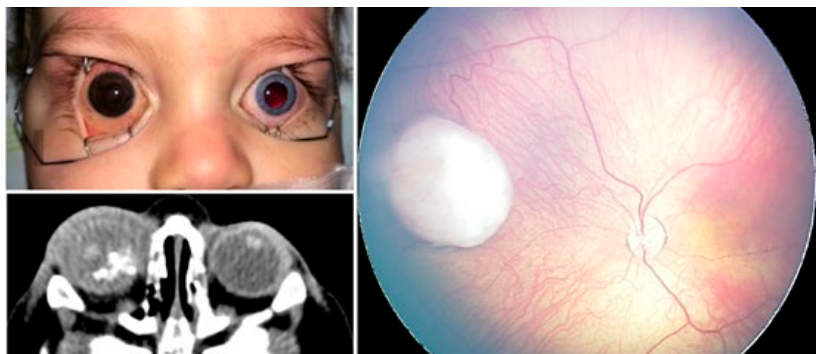
**Fig. 1** Criança com retinoblastoma esporádico unilateral com lesão única na retina, diagnosticado por leucocória.

## INDICAÇÕES RELATIVAS AO SEGUIMENTO

Todos os indivíduos com variantes patogénicas no *RB1* devem realizar fundoscopia todas as 4 semanas até aos 6 meses de idade; todos os 3-6 meses até aos 6 anos e anualmente durante toda a vida, de forma a identificar novas lesões de retinoblastoma precocemente. No caso de doentes com diagnóstico de retinoblastoma não hereditário, a vigilância pode ser espaçada mais precocemente, estando indicada mensalmente durante os 6 primeiros meses após tratamento, podendo depois ser espaçada progressivamente, mantendo-se a cada 6-12 meses até aos 6 anos e depois bianualmente.

Os indivíduos com retinoblastoma hereditário devem ser aconselhados a evitar radiação e agentes carcinogêneos (radiação UV e tabaco, por exemplo) de forma a diminuir o risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias. Está aconselhado o seguimento em consulta de Oncologia Médica durante toda a vida pelo risco de aparecimento de outros tumores tais como sarcoma de tecidos moles e osteossarcomas.

Em conclusão, todos os doentes com o diagnóstico de Retinoblastoma devem fazer estudo genético. A caracterização genética vai ter implicações no plano de tratamento, no *follow up* e no aconselhamento genético familiar.



**Fig. 2** | Retinoblastoma bilateral diagnosticado por celulite orbitária à direita. O doente apresentava doença multifocal à direita e unifocal à esquerda.

## Referências

1. Didi Fabian, I. (2022). The Global Retinoblastoma Outcome Study: a prospective, cluster-based analysis of 4064 patients from 149 countries. In *Articles Lancet Glob Health* (Vol. 10). [www.thelancet.com/](http://www.thelancet.com/)
2. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncology*. 2020 May;6(5):685-695. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
3. Castela G, Providência J, Monteiro M, et al. Characterization

- of the Portuguese population diagnosed with retinoblastoma. *Sci Rep.* 2022 Mar 14;12(1):4378. doi: 10.1038/s41598-022-08326-6.
4. Lohmann DR, Gerick M, Brandt B, et al. Constitutional RB1-gene mutations in patients with isolated unilateral retinoblastoma. *Am J Hum Genet.* 1997 Aug;61(2):282-94. doi: 10.1086/514845.
  5. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. 2000 Jul 18 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
  6. McEvoy JD, Dyer MA. Genetic and Epigenetic Discoveries in Human Retinoblastoma. *Crit Rev Oncog.* 2015;20(3-4):217-25. doi: 10.1615/critrevoncog.2015013711.
  7. Shields CL, Bas Z, Laiton A et al. Retinoblastoma: emerging concepts in genetics, global disease burden, chemotherapy outcomes, and psychological impact. *Eye (Basingstoke)*, January, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-01980-0>
  8. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *The Lancet Oncology.* 2013; 14(4): 327-334. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70045-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70045-7)



# 5

## Quais são os principais tumores primários da coroide e têm todos indicação para tratamento?

João Chaves, Rita Tomás, Nuno Oliveira, António Campos,

---

### INTRODUÇÃO

Os tumores primários da coroide podem ser divididos em lesões benignas, como os nevos, melanocitomas, osteomas ou hemangiomas da coroide e lesões malignas, como os melanomas e linfomas primários da coroide. Os melanomas e hemangiomas serão abordados em maior detalhe em capítulos subsequentes.

### NEVOS DA COROIDE

Os nevos da coroide consistem em proliferações melanocíticas benignas, sendo o tumor intraocular primário mais frequente, com prevalência de 4,7% na população acima dos 40 anos (figura 1).<sup>1</sup> A sua caracterização deve ser multimodal utilizando a retinografia, a tomografia de coerência ótica (OCT), a autofluorescência do fundo ocular (FAF) e a ecografia.<sup>1,2</sup>

A estratificação de risco para transformação em melanoma pode ser lembrada através da mnemónica “To find small ocular melanoma—using helpful hints daily”, com correspondência aos seguintes critérios: Espessura Tumoral >0.2mm; Fluido subretiniano; Sintomas de fotópsias ou diminuição da acuidade visual (AV); Pigmento laranja (Orange); Margem em relação ao disco ótico < 3 mm; Hipocogenicidade ecográfica (ultrasound hollow); Ausência de halo; Ausência de drusen.<sup>2</sup> A espessura é o critério mais importante, sendo o risco de transformação maligna proporcional ao número de critérios. O tratamento dos nevos não está usualmente recomendado, mas a vigilância é recomendada, com periodicidade semestral ou anual, de modo a detetar a transformação maligna e tratar complicações como a neovascularização.<sup>1,3</sup>



**Fig. 1** | Nevus da coroide. Observa-se a 7 discos papilares (DP) do bordo inferior do disco óptico, uma formação com maior diâmetro de 4 DP, pigmentada de forma heterogênea, de limites não muito bem definidos, plana.

## MELANOCITOMA

O melanocitoma é uma variante profundamente pigmentada do nevo melanocítico. A sua forma clássica é descrita no disco óptico, mas ocasionalmente envolve a retina e coroide adjacentes.<sup>4</sup> Historicamente, era frequentemente confundido clínica e histologicamente com o melanoma. Atualmente, são considerados lesões distintas, habitualmente benignas e com excelente prognóstico. O diagnóstico é baseado em características clínicas, oftalmoscópicas, imagiológicas e histológicas.<sup>4</sup> Clinicamente, são usualmente lesões estacionárias e assintomáticas. Contudo, podem apresentar crescimento *minor* em 10-15% dos casos e causar diminuição da AV por necrose espontânea, exsudação ou neuropatia ótica compressiva. Fundoscopicamente, são lesões



unilaterais de cor castanho-escura a preta, com pigmentação uniforme densa e aspecto aveludado com limites que podem ser bem definidos, filamentosos ou estriados.<sup>3</sup> Ecograficamente, demonstram hiperrefletividade e não têm envolvimento retrobulbar.<sup>3,4</sup> Na FAF são lesões hipoautofluorescentes. A presença de focos de hiperautofluorescência pode significar lipofuscina e sugerir a evolução para melanoma, que pode ocorrer em 1-2% dos casos. É importante realçar que o melanoma primário do disco ótico é extremamente raro.<sup>4</sup> O tratamento do melanocitoma não está recomendado, mas sim a sua vigilância.<sup>3,4</sup>

## OSTEOMA DA COROIDE

O osteoma da coroide é um tumor benigno e raro, caracterizado por tecido ósseo maduro a envolver a coroide. É uma lesão com predominância no sexo feminino (na 2ª década), usualmente unilateral e localizada na região justapapilar ou macular, com etiologia desconhecida.<sup>5</sup>

A fundoscopia demonstra uma lesão profunda, placóide, pouco elevada e bem definida. Nos estadios iniciais tem cor laranja, com progressão para tom amarelo nas fases mais tardias devido à despigmentação do epitélio pigmentar da retina (EPR).<sup>3</sup> A maioria dos osteomas tem um crescimento muito lento, estimado em 0.37mm/ano.<sup>5</sup> Até 50% dos doentes apresentam diminuição da AV (>3 linhas). Por oposição, a involução espontânea com descalcificação e resolução do tumor pode também ocorrer em até 50% dos casos.<sup>5,6</sup> Os doentes podem ser assintomáticos ou apresentar diminuição da AV, metamorfopsia ou escotoma.

Os exames complementares de diagnóstico incluem a angiografia fluoresceínica (AF), a ecografia, o OCT e a Tomografia axial computadorizada (TAC). Nas fases iniciais da AF os osteomas apresentam áreas irregulares de hiperfluorescência coroide com *staining* difuso na fase tardia. Devido à componente cálcica, a ecografia demonstra uma placa hiperrefletiva com cone de sombra posterior (pseudonervo ótico), que por sua vez é visualizada na TAC como uma lesão radiopaca de densidade óssea.<sup>5</sup> Shields *et al* descreveram algumas características diferenciadoras no OCT, nomeadamente a presença de linhas lamelares hiperrefletivas horizontais. Esta particularidade, não está presente noutros

tumores da coroide e corresponde à representação das lamelas ósseas.<sup>6</sup> Não existe tratamento preconizado para os osteomas. No entanto, a presença de neovascularização coroideia é frequente (31 a 47% dos casos) e deve ser tratada com anti-VEGF.<sup>3,5</sup>

## LINFOMA PRIMÁRIO DA COROIDE

O linfoma primário da coroide é um tumor muito raro e indolente, tipicamente classificado como um linfoma extranodal marginal de células B. O sintoma mais frequente é a diminuição da AV mas até 20% dos doentes são assintomáticos.<sup>7</sup> Os linfomas primários são habitualmente unilaterais, têm baixa progressão e não demonstram sinais de envolvimento do segmento anterior, contrariamente aos linfomas secundários, que são frequentemente bilaterais, apresentam progressão rápida e envolvimento do vítreo e do segmento anterior.<sup>7,8</sup> A presença de placas multifocais branco-amareladas na coroide é a alteração fundoscópica mais importante para o diagnóstico clínico. Esta característica é distintiva dos infiltrados subretinianos do linfoma primário do vítreo e retina que são geralmente subretinianos ou entre o EPR e a membrana de Bruch, uma vez que as células linfomatosas, contrariamente às células da glia, não possuem a capacidade de franquear o EPR/Bruch por transcitose.<sup>8</sup> Assim, apesar do *gold standard* para o diagnóstico ser a biópsia, verifica-se que o OCT é um exame complementar fundamental.<sup>8</sup>

Devido à sua raridade, não existe tratamento padronizado.<sup>7,8</sup> As opções disponíveis incluem vigilância, radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia com Rituximab. Usualmente, preconiza-se radioterapia externa para lesões localizadas e quimioterapia coadjuvada com Rituximab para linfomas multifocais ou com envolvimento sistêmico.<sup>7</sup> O prognóstico vital é bom.<sup>8</sup>

## Referências

1. Chien JL, Sioufi K, Surakiatchanukul T, et al.. Choroidal nevus: a review of prevalence, features, genetics, risks, and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017 May;28(3):228-237. doi: 10.1097/ICU.0000000000000361. PMID: 28141766.

2. Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. Choroidal nevus imaging features in 3,806 Cases and risk factors for transformation into melanoma in 2,355 cases: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina*. 2019 Oct;39(10):1840-1851. doi: 10.1097/IAE.0000000000002440. PMID: 30608349.
3. Silva R, Michel Eid Farah. *Manual de retina*. Lisboa: Lidel; 2015
4. Shields JA, Demirci H, Mashayekhi A, et al. Melanocytoma of the optic disk: a review. *Surv Ophthalmol*. 2006 Mar-Apr;51(2):93-104. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.12.011. PMID: 16500211.
5. Alameddine RM, Mansour AM, Kahtani E. Review of choroidal osteomas. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014 Jul-Sep;21(3):244-50. doi: 10.4103/0974-9233.134686. PMID: 25100910; PMCID: PMC4123278.
6. Shields CL, Manalac J, Das C, et al. Review of spectral domain enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the choroid. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb;63(2):117-21. doi: 10.4103/0301-4738.154377. PMID: 25827541; PMCID: PMC4399119.
7. Mahdizad Z, Khalili Pour E, Mehrabi Bahar M, Esfandiari A, Masoomian B, Riazi-Esfahani H, Mirshahi A, Ghassemi F. Management of primary choroidal lymphoma presenting as extensive serous retinal detachment and salmon patch of bulbar conjunctiva: a case report. *J Med Case Rep*. 2022 Apr 24;16(1):162. doi: 10.1186/s13256-022-03373-z. PMID: 35461303; PMCID: PMC9035257.
8. Doycheva D, Zierhut M, Süsskind D, Bartz-Schmidt KU, Deuter C. Diagnostik und Therapie der choroidalen Lymphome [Diagnostics and treatment of choroidal lymphoma]. *Ophthalmologe*. 2015 Mar;112(3):217-22. German. doi: 10.1007/s00347-014-3206-x. PMID: 25693876.



## 6

### **Como fazer o diagnóstico diferencial entre nevo, melanoma e outras lesões pigmentadas do fundo ocular?**

Rita Teixeira-Martins, Teresa Dinah Bragança

---

O melanoma uveal é o tumor primário intraocular mais comum em adultos, sendo o melanoma coroideu o tumor maligno mais frequente.<sup>1</sup> A sua identificação precoce é essencial na preservação da acuidade visual, do globo ocular e na prevenção da mortalidade. Neste capítulo abordaremos as principais particularidades no diagnóstico diferencial entre melanoma coroideu e nevo e, no final, serão discutidas outras alterações pigmentadas do fundo ocular.

#### **6.1 NEVO COROIDEU VS MELANOMA - CARACTERÍSTICAS FUNDOSCÓPICAS**

O melanoma e o nevo apresentam-se geralmente como uma lesão hiperpigmentada, com coloração cinzenta ou castanha, sendo que ambos, esporadicamente, podem ser amelanóticos. O nevo é frequentemente uma lesão plana com menos de 1 mm de diâmetro, arredondada, cuja margens podem variar de bem definidas até pouco perceptíveis, permanecendo estável. A presença de drusas na sua superfície é frequente e confere caráter de benignidade (figura.1). Quando existem alterações das características, nomeadamente aumento da lesão, o diagnóstico de melanoma deve ser considerado. Neste tumor, o crescimento axial é limitado pela esclera, pelo que geralmente há crescimento da lesão para a cavidade vítrea. Se a membrana de Bruch permanecer intacta, o tumor adquire forma de cúpula; se rompida pelo ápex do tumor, o melanoma adquire a forma de cogumelo.<sup>2,3</sup> A presença de pigmento laranja na lesão e a proximidade ao disco óptico são outras características a favor de malignidade.

#### **6.2 NEVO COROIDEU VS MELANOMA - CARACTERÍSTICAS IMAGIOLÓGICAS**<sup>4</sup>

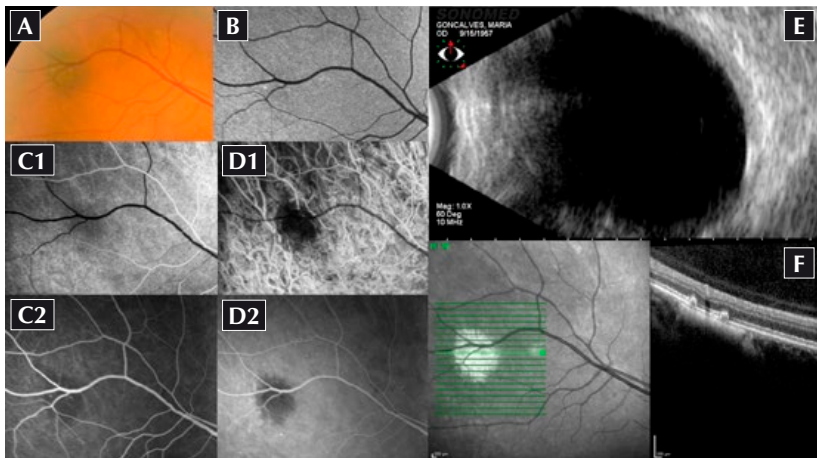
Além da avaliação fundoscópica, a interpretação imagiológica multimodal combinada deve ser usada para suportar a diferen-



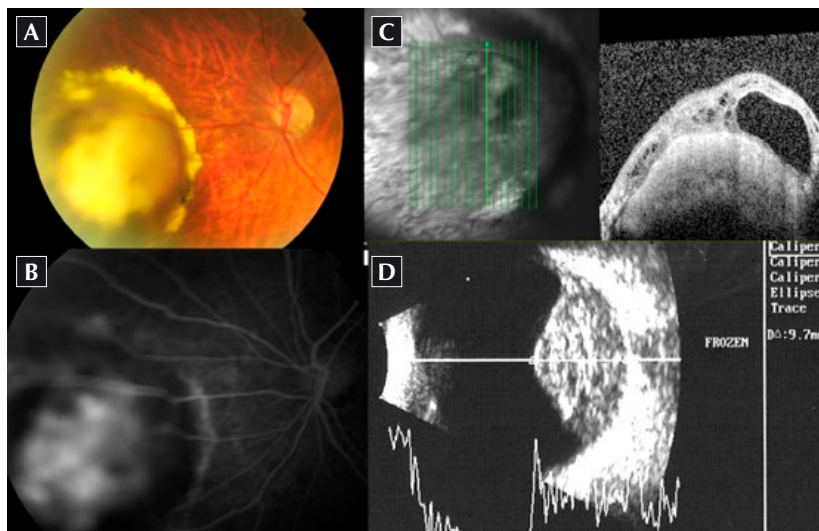
**Fig. 1** | Nevo coróideu com drusas.

ciação entre nevo e melanoma. Devido à hiperplasia/hipertrofia e atrofia do epitélio pigmentar da retina (EPR), o nevo exibe um padrão de hipoautofluorescência na autofluorescência (FAF), com drusas causando uma ligeira hiperautofluorescência. Por outro lado, devido à lipofuscina sobrejacente do EPR, o melanoma apresenta uma hiperautofluorescência extrínseca significativa. O adelgaçamento da coriocapilar, a transição gradual entre a hiperrefletividade da coróide interna e a hiporrefletividade da coróide externa são características do nevo coróideu na tomografia de coerência óptica (OCT). Por outro lado, o melanoma coróideu tem uma superfície lisa em forma de cúpula/cogumelo, associado a cone de sombra coróideu, líquido subretiniano e/ou intraretiniano e fotorreceptores desorganizados adjacentes ao tumor (*“shaggy” photoreceptors*). No que respeita a angiografia fluoresceínica (FA), esta revela hipoautofluorescência moderada no nevo, com pequenas manchas hiperfluorescentes correspondentes às drusas. Já o melanoma apresenta

um padrão de fluorescência irregular, incluindo hipofluorescência pela acumulação de lipofuscina e hiperfluorescência em *pinpoints* causada pela destruição do EPR na fase inicial, com difusão tardia e circulação intrínseca (dupla circulação). Na angiografia com verde de indocianina (ICGA), o melanoma exibe hipofluorescência nas fases iniciais e hiperfluorescência tardiamente. Por outro lado, no nevo é compatível com hipofluorescência moderada até à fase tardia. Quanto à **ecografia**, é difícil de estabelecer padrões imagiológicos em lesões inferiores a 1.5 - 2 mm de espessura. A ecográfica modo-A não é valorizável no nevo. Já no melanoma apresenta um pico inicial correspondente à retina ou superfície do tumor seguido de uma atenuação significativa, com picos de refletividade interna médio-baixa (ângulo *k*). No modo-B, também não aplicável a tumores com espessura reduzida, o nevo é descrito como uma lesão minimamente vascular, plana ou ligeiramente elevada, com ecogenicidade interna média/alta e uniforme, sem vascularização interna. Por outro lado, uma lesão em forma de cúpula com ecogenicidade interna baixa/média, vascularização interna e sombra acústica posterior devem fazer levantar a suspeita de melanoma. (figuras 2 e 3)



**Fig. 2** | Avaliação multimodal de nevo coróideu  
**A)** Retinografia; **B)** Autofluorescência; **C)** Angiografia fluoresceínica fase precoce (1) e fase tardia (2); **D)** ICG fase precoce (1) e fase tardia (2); **E)** Ultrasonografia modo A e modo B; **F)** SD-OCT.



**Fig. 3** | Avaliação multimodal de melanoma coróideu.  
A) Retinografia; B) Angiografia fluoresceínica; C) SD - OCT; D) Ultrasonografia modo A e modo B.

### 6.3 RISCO DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DO NEVO COROIDEU

O acrônimo TFSOM-DIM (*To Find Small Ocular Melanoma Doing IMaging*) reúne características que ajudam a determinar o risco de transformação maligna de um nevo.<sup>3</sup> Os fatores clínicos e o risco de transformação ao longo de 5 anos podem ser consultados nas tabelas 1 e 2.

### 6.4 OUTRAS LESÕES PIGMENTADAS DO FUNDO OCULAR

Uma avaliação de cerca de 12000 referências por lesões compatíveis com provável melanoma do trato uveal posterior revelou que 1739 (14%) correspondiam a uma lesão simuladora. Foram detectadas 54 patologias diferentes, sendo que as mais prevalentes foram o nevo coróideu (49%); a coriorretinopatia hemorrágica exsudativa periférica (CRHEP) (8%); a hipertrofia congênita do epitélio



**Tabela 1**

TSFOM-DiM	To Find Small Ocular Melanoma Doing IMaging
<b>T</b>	Thickness greater than 2 mm (ultrasound)
<b>F</b>	Subretinal Fluid (OCT)
<b>S</b>	Symptoms (Snellen acuity)
<b>O</b>	Orange pigment over the lesion (autofluorescence)
<b>M</b>	Melanoma hollowness (ultrasound)
<b>D iM</b>	DiaMeter greater than 5 mm (fundus photography)

**Tabela 2**

Fatores de risco	Risco de transformação
<b>0 fatores</b>	1.1%
<b>1 fator</b>	11%
<b>2 fatores</b>	22%
<b>3 fatores</b>	34%
<b>4 fatores</b>	51%
<b>5 fatores</b>	55%

pigmentado da retina (HCEPR) (6%); o descolamento hemorrágico da retina ou do epitélio pigmentado (5%) e o hemangioma corioides (5%).<sup>5</sup> A CRHEP é uma condição degenerativa, observada em pacientes idosos, caucasianos e do sexo feminino. Habitualmente bilateral e simétrica, é caracterizada pela mobilização ou atrofia do EPR, resultando em exsudação ou hemorragia subretiniana. O hemovítreo, pode ocorrer raramente. Tem o aspecto de uma massa elevada, tipicamente localizada na região temporal inferior, entre o equador e a ora serrata, e afeta um ou dois quadrantes do olho. A maioria tem resolução espontânea, podendo levar a atrofia e hiperplasia de EPR, além de fibrose.<sup>6</sup> A HCEPR é uma lesão benigna rara, geralmente assintomática e diagnosticada antes dos 30 anos. É causada por células maiores e mais numerosas do EPR, resultando em hiperplasia e hipertrofia celular. Existem três tipos de HCEPR: isolada, multifocal ("*pegadas de urso*") e multifocal atípica. A forma isolada é uma lesão plana, bem delimitada, geralmente na periferia do

fundo ocular. Na HCEPR múltiplas ("*pegadas de urso*") encontramos lesões hiperpigmentadas e segmentadas, semelhantes a pegadas de urso, que geralmente surgem próximo do disco óptico, tornando-se mais numerosas e maiores na periferia. A forma atípica é geralmente bilateral, com lesões ovais, associadas a áreas hipopigmentadas, encontradas sobretudo em doentes com Polipose Adenomatosa Familiar.<sup>7</sup> Já o hemangioma coroideu é um tumor vascular com duas apresentações clínicas distintas: circunscrita (sem doença sistêmica) e difusa (associada a síndromes como a síndrome Sturge-Weber). Clinicamente, manifesta-se como massas coroideias avermelhadas localizadas posteriormente ao equador. A hiperfluorescência intensa precoce é comum na FA e na ICGA, sendo visível, neste último, washout tardio. Na ecografia modo-A encontramos hiperrefletividade alta interna da lesão.<sup>8</sup> Por fim, o melanocitoma caracteriza-se por uma lesão altamente pigmentada, normalmente peripapilar, com características angiográficas e ecográficas semelhantes às observadas no nevo melanocítico.

## CONCLUSÃO

A diferenciação clínica entre melanoma coroideu com outras lesões benignas pigmentadas do fundo ocular é uma tarefa difícil e complexa pelo que a monitorização especializada é crucial.

## Referências

---

1. Branisteanu DC, Bogdanici CM, Branisteanu DE, Maranduca MA, Zemba M, Balta F, Branisteanu CI, Moraru AD. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Dec;22(6):1428. doi: 10.3892/etm.2021.10863. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34707709; PMCID: PMC8543295.
2. Çatak BTO, Demir T. Discriminator and Diagnostic Features for Choroidal Malignant Melanoma and Choroidal Nevus. *US Ophthalmic Review*. 2018;11(1):47–50. doi: <https://doi.org/10.17925/USOR.2018.11.1.47>
3. Shields CL, Demirci H, Materin MA, Marr BP, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(4):351-357. doi:

- 10.1016/S0008-4182(04)80005-X.
4. Çatak BT, et al. Discriminator and Diagnostic Features for Choroidal Malignant Melanoma and Choroidal Nevus. *US Ophthalmic Review*. 2018;11:47.
  5. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, Shields CL. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina*. 2005 Sep;25(6):767-71. doi: 10.1097/00006982-200509000-00013. PMID: 16141866
  6. Badawi AH, Semidey VA, Magliyah M, Al-Dhibi H. Updated Systematic Review and Clinical Spectrum of Peripheral Exudative Hemorrhagic Chorioretinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2020 Apr 29;27(1):4-9. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_85\_20. PMID: 32549717; PMCID: PMC7276165.
  7. Braga CS, Ricardo OMP, Cordeiro FM, Vieira JM, Nogueira FB. Suspect asymptomatic lesions: Congenital hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium (CHRPE). *Rom J Ophthalmol*. 2021 Jul-Sep;65(3):275-278. doi: 10.22336/rjo.2021.55. PMID: 35036651; PMCID: PMC8697784.
  8. Shields JA, Shields CL. Vascular tumors and malformations of the uvea. In: *Atlas of Intraocular Tumors*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008:230–251.



# 7

## Quais as opções de tratamento existentes para o melanoma da coroideia e as principais indicações para cada opção?

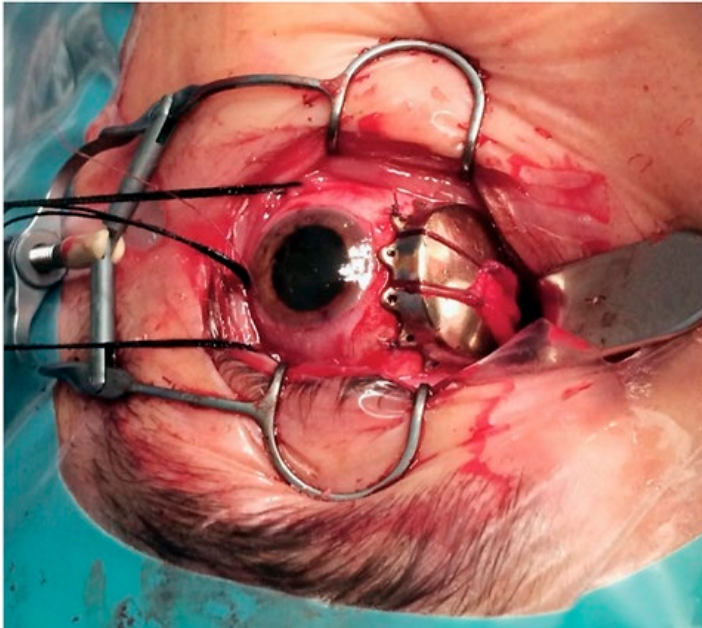
Celso Costa, Cláudia Farinha

---

Antigamente, a abordagem aos melanomas da coroideia era controversa, tendo em conta 2 principais motivos: 1) a escassez de dados que havia sobre doentes com e sem fatores de risco conhecidos tratados com diferentes técnicas, de forma a poder comparar-se a efetividade das mesmas; 2) a escassez de dados acerca de doentes não-tratados.<sup>1</sup> Atualmente, a escolha do tratamento baseia-se em 4 grandes fatores: tamanho, localização e extensão do tumor; *status* visual do olho afetado e do olho adelfo; idade e estado geral do doente; preferência do médico e do doente.<sup>1,2</sup> Este capítulo incidirá nas 4 principais modalidades de abordagem disponíveis atualmente: a) observação, b) cirurgia-enucleação, c) braquiterapia com plaça radioativa e d) hadronterapia.

**a) Observação:** Pode ser considerada em dois principais cenários: 1) melanomas pequenos, especialmente localizados na área macular, em que o tratamento deve ser preconizado sempre que a lesão atinja um ou mais dos fatores de risco para crescimento (espessura >2mm, fluido subretiniano, sintomas, acumulação de lipofuscina, margem tumoral próxima do disco óptico) ou quando se objetive crescimento.<sup>3</sup> A citologia aspirativa por agulha fina, embora tecnicamente difícil em tumores pequenos e acarrete riscos para a visão, pode ser equacionada<sup>4</sup>; 2) melanomas ativos e de grandes dimensões em doentes com idade muito avançada ou com patologia sistémica severa, maus candidatos a intervenções terapêuticas.

**b) Cirurgia-enucleação:** Até meados do século XX, era o tratamento *gold-standard*.<sup>5</sup> Porém, depois de este método ter sido questionado como preferencial em meados dos anos 70 com a divulgação da “hipótese de Zimmerman” (contribuição iatrogénica para a disseminação sistémica do melanoma) e do “efeito de Zimmerman” (pico de mortalidade 2-3 anos após enucleação),<sup>6</sup> alternativas terapêuticas, como a braquiterapia, cresceram. No entanto, a enu-



**Fig. 1** Colocação intra-operatória de uma placa episcleral com sementes de 125I. Cortesia da Dra Inês Coutinho. De "Coutinho, I. et al. Melanoma da Coroideia [Choroidal Melanoma]. Acta Med. Port. 2017;30(7-8), 573–577"

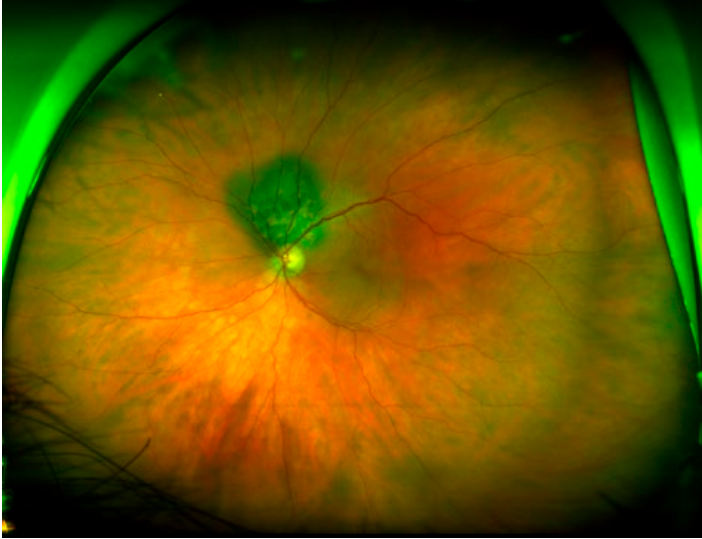
cleação permanece apropriada principalmente em tumores com mais de 10 mm de espessura e 16 mm de base, o que contraindica um tratamento conservador<sup>7</sup> e especialmente quando a visão funcional é perdida ou o doente recusa outros tratamentos.<sup>1</sup> De salientar que se encontra já afastada a hipótese de que a manipulação cirúrgica induz disseminação tumoral e aumenta a mortalidade.<sup>1</sup> De notar que a radioterapia externa pré-cirúrgica em doentes com melanomas grandes não parece melhorar a sobrevida, mas diminui a recidiva local.<sup>1,8</sup>

**c) Braquiterapia com placa radioativa:** A aplicação de uma placa radioativa na esclera em topografia correspondente ao tumor é uma forma de tratamento que tenta poupar o globo ocular e a visão. Não difere na sobrevida relativamente à enucleação, pelo menos em tumores de médias dimensões (entre 2,5 e 10 mm de espessura

e menos de 16 mm de diâmetro), não havendo também diferença em tumores de dimensões superiores nos doentes que realizam enucleação primária ou braquiterapia previamente à enucleação.<sup>5</sup> Avanços na localização intraoperatória especialmente com o uso da ecografia induziram aumentos nas taxas de controlo tumoral, que são >90%. Uma dose muito alta de radiação é aplicada no tumor (tipicamente 80-100 Gy no ápex tumoral e 1000 Gy na base tumoral), enquanto uma dose mais baixa atinge as estruturas adjacentes. Os isótopos mais usados são o Iodo 125 (125I - radiação gama) e o ruténio 106 (106Ru - radiação beta).<sup>1</sup> Concretamente no nosso centro (CRIO-CHUC), em 2013, fruto de uma colaboração multidisciplinar entre os Serviços de Radioterapia e de Oftalmologia, iniciou-se um programa de tratamento conservador do melanoma uveal com Braquiterapia Episcleral (BTE), que se mantém até hoje, em que são usadas placas COMS (IBT BEBIG, Inc) (figura 2) ou ROPESn (placa com entalhe; Radiation Oncology Physics and Engineering Services Ltd, Australia) (figura 3), com sementes de



**Fig. 2** Foto *baseline* de doente com melanoma temporal a cursar com descolamento de retina peri-lesional e inferior, em que se realizou tratamento com placa COMS (IBT BEBIG, Inc). Cortesia da Dra. Cristina Fonseca.



**Fig. 3** Foto *baseline* de doente com melanoma peri-papilar superior, em que se realizou tratamento com placa ROPESn (placa com entalhe; Radiation Oncology Physics and Engineering Services Ltd, Australia). Cortesia da Dra. Cristina Fonseca.

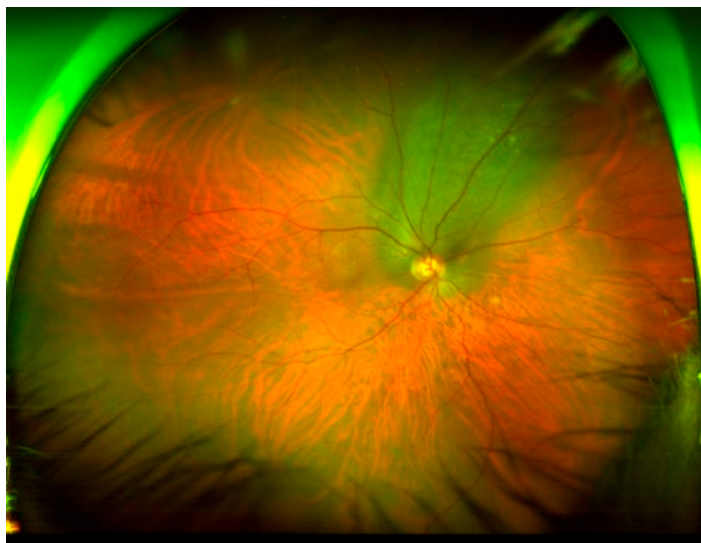
125I (IBT BEBIG I25.S16 de classes A04 a A14) colocadas em condições de assepsia e com todos os procedimentos de radioproteção necessários (figura 1). Efetua-se um planeamento perioperatório rigoroso em sede de equipa multidisciplinar (oftalmologistas, radio-oncologistas e físicos médicos).<sup>5,7</sup>

De acordo com o sistema de classificação COMS<sup>9</sup> e com as *guidelines* da Sociedade Americana de Braquiterapia<sup>10</sup> devem ser selecionados para tratamento com BTE doentes com melanomas pequenos com crescimento documentado, melanomas médios e alguns melanomas grandes (na presença de placas com tamanho adequado para circunscrever todo o tumor com margens adequadas e em olhos com potencial razoável para conservação de alguma visão), elegendo-se idealmente tumores com até 10 mm de espessura e 16 mm de base.<sup>1,7</sup> Na maioria dos doentes, há redução do tamanho do tumor; noutros, pode haver apenas achatamento do tumor, apesar de as diferenças clínicas e ecográficas serem notáveis. Apesar de rara, a recorrência local pode ocorrer (na margem



tumoral ou difusamente), revestindo-se a monitorização da resposta ao tratamento com imagiologia multimodal seriada (fotografia do fundo ocular, autofluorescência do fundo, tomografia de coerência óptica e ecografia) da maior importância.<sup>1</sup>

**d) Hadronterapia:** a radioterapia com partículas carregadas (feixe de prótons ou iões de hélio), constitui uma terapêutica alternativa existente unicamente em poucos Centros Europeus, uma vez que necessita de um acelerador de partículas.<sup>11</sup> A resposta tumoral é semelhante aquela obtida com braquiterapia, com taxas de controlo tumoral reportadas de até 98%.<sup>1</sup> São aplicados cliques de tântalo na superfície escleral antes da primeira fração de radiação, de forma a permitir a localização do tumor, com recurso a RM ou TC. Os feixes carregados que se dirigem ao tumor têm uma dose mais homogênea de radiação e a dispersão lateral de energia é menos extensa.<sup>1</sup> Apesar desta preservação relativa das estruturas adjacentes posteriores e laterais ao feixe incidente, uma vez que esta modalidade terapêutica necessita de uma porta de entrada no olho, pode ocorrer dano cola-



**Fig. 4** | Foto *baseline* de doente com melanoma a envolver o nervo óptico, tendo sido realizada hadronterapia. Cortesia da Dra. Cristina Fonseca.

teral às estruturas anteriores. Devido a esta irradiação das estruturas anteriores, a hadronterapia está mais relacionada com complicações do segmento anterior e enucleações subseqüentes do que a BTE.<sup>5</sup> As *guidelines* da Sociedade Americana de Braquiterapia<sup>10</sup> defendem a utilização de radioterapia com feixe de prótons como abordagem conservadora do globo, quando um determinado tumor não cumpre as indicações para BTE (envolvimento do NO (figura 4) ou tumores muito grandes). Concretamente no nosso centro, os doentes são referenciados para o *Hôpital Ophtalmique Jules Gonin* em Lausanne na Suíça de forma a posteriormente realizarem tratamento no *Paul Scherrer Institut*, em Vigillen.

Existem outras modalidades terapêuticas, embora a sua aceitação não seja consensual ou as suas indicações envolvam cenários muito particulares, tais como radioterapia externa convencional, termoterapia transpupilar e terapia fotodinâmica, excisão cirúrgica, quimioterapia, imunoterapia e exenteração.<sup>1</sup>

## Referências

---

1. Rapuano CJ, Timothy Stout J, McCannel CA. Basic and Clinical Science Course - Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. (American Academy of Ophthalmology, 2022).
2. National Cancer Institute (NIH). Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/eye/hp/intraocular-melanoma-treatment-pdq> (2023).
3. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 2009 Aug;127(8):981-7. doi: 10.1001/archophthol.2009.151. PMID: 19667334.
4. Frizziero L, Midena E, Trainiti S, et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 30;11(8):1075. doi: 10.3390/cancers11081075. PMID: 31366043; PMCID: PMC6721328.
5. Fonseca C, Casalta-Lopes J, Teixeira T, et al. Braquiterapia episcleral no tratamento do melanoma da úvea – A nossa experiência. *Oftalmologia.* 2016; 40: 27-33.
6. Singh AD, Rennie IG, Kivela T, et al. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88: 962-967.
7. Coutinho I, Teixeira T, Simões PC et al. Melanoma da Coroideia Cho-

- roidal Melanoma. *Acta Med Port* 2017 Jul-Aug;30(7-8):573-577.
8. Hawkins, B. S. & Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 138: 936-951.
  9. Margo CE. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview. *Cancer Control.* 2004; 11: 304-309.
  10. American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address: paulfinger@eyecancer.com & ABS – OOTF Committee. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy.* 2014;13:1-14.
  11. Serviço Nacional de Saúde. Estratégia Nacional para a Saúde da Visão. <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/06/EstrategiaVisao.pdf> (2018).



## 8

### Como é que as novas abordagens para o diagnóstico precoce do melanoma da úvea influenciam o prognóstico dos doentes?

Cristina Fonseca, Telma Machado

---

O melanoma da úvea (MU) é a principal neoplasia maligna intraocular primária dos adultos. Apesar dos tratamentos locais actuais apresentarem altas taxas de eficácia no tratamento e controlo da doença local, a sobrevivência a longo prazo permanece pobre; cerca de metade dos doentes desenvolvem metástases aos 10 anos e o prognóstico da doença metastática é muito reservado com sobrevivências médias de 10-12 meses.<sup>1-4</sup> Relativamente ao diagnóstico e estadiamento, a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) lançou a 8ª edição da classificação do MU em 2017 de forma a providenciar uma classificação uniforme com base no sistema de estadiamento TMN – *tumor extension* (T), *lymph node extension* (N), *distant metastasis* (M).<sup>5</sup> Esta classificação separa os melanomas da íris dos melanomas do corpo ciliar e corioideia. Relativamente à extensão tumoral (T) os melanomas do corpo ciliar e da corioideia são classificados de forma crescente com base nas dimensões do maior diâmetro de base e espessura, sendo subcategorizada de acordo com a extensão extraocular e o envolvimento do corpo ciliar.<sup>5</sup> A AJCC *Ophthalmic Task Force* publicou um estudo de validação com inclusão de 3217 doentes de 10 centros internacionais de Oncologia Ocular mostrando uma distribuição de 1030 doentes no estadio 1 (32%), 1805 (56%) no estadio 2, 382 (12%) no estadio 3 e 67 doentes (2%) no estadio 4.<sup>6</sup> Este estudo demonstrou que o risco de metástases a 10 anos aumenta aproximadamente duas vezes por cada estadio (*hazard ratios* de 3.1 vs. 6.6 vs. 12.2 vs. 19.5 vs. 24.4 respectivamente para os estadios IIA, IIB, IIIA, IIIB e IIIC, em comparação com o estadio I).<sup>6</sup>

A sobrevivência livre de metástases a 5 e a 10 anos foi de 97% e 94%, respectivamente para o estadio I; 89% e 84% para o estadio IIA; 79% e 70% para o estadio IIB; 67% e 60% para o estadio IIIA; 50% e 50% para o estadio IIIB e 25% aos 5 anos para o estadio IIIC.<sup>6</sup> Em relação ao envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular, as sobrevivências livres de metástases a 5 e 10 anos

foram de 90% e 84%, respectivamente, em casos de ausência de ambos; 72% e 67% para envolvimento do corpo ciliar; 54% a 5 anos para extensão extraocular; e 33% e 33%, respectivamente, para doentes com envolvimento do corpo ciliar e extensão extraocular simultânea.<sup>6</sup>

Para salientar ainda mais a relação entre o tamanho tumoral e o risco de metastização (e conseqüente mortalidade associada ao MU), o grupo do Wills Eye Hospital de Shields CL e Shields JA *et al*, demonstraram numa coorte de 8033 UM que por cada milímetro de aumento na espessura tumoral, o risco de metastização a 10 anos aumenta 5%.<sup>7</sup> Outro estudo a longo prazo com inclusão de 289 doentes com UM também mostrou uma associação significativa entre o maior diâmetro da base e a mortalidade relacionada com o tumor, com um *hazard ratio* de 1.08 por cada milímetro de aumento no diâmetro tumoral.<sup>3</sup>

Na casuística do Centro de Referência Nacional de MU, entre 2014 e o final de 2022 foram tratados 316 doentes, entre os quais cerca de um terço (35.8%) se apresentavam no estadio IIA, outro terço (33.2%) no estadio IIB e 16.5% nos estádios III (IIIA, IIIB e IIIC). A braquiterapia episcleral (BTE) foi o tratamento primário proposto em mais de dois terços dos doentes (70.3%), tendo 23.7% dos doentes sido submetidos a enucleação primária, estando esta indicação associada a casos de tumores grandes (maior diâmetro basal >16 mm e espessura >10 mm), sem potencial de conservação da visão, com extensão extraocular ou sem possibilidade de irradiação correcta com as placas de BTE disponíveis. Analisando as taxas globais de sobrevivência livre de doença aos 5 anos, a coorte nacional demonstrou valores de 84.9%. Se analisadas por estadio AJCC, as taxas de sobrevivência livre de doença aos 5 anos para os estádios II e III foram de 84.7% e 48.6%, respectivamente, o que demonstra sobrevivências médias significativamente inferiores em doentes nos estádios III, em relação aos estádios II. Nos modelos de regressão Cox, quer o estadio AJCC quer a enucleação estavam associados a menores sobrevivências, sendo que no caso da enucleação este factor provavelmente espelha o tamanho tumoral dos doentes submetidos a este tratamento e não a modalidade terapêutica em si mesmo. Os resultados do Centro de Referência em Portugal vêm salientar, a par com a restante literatura internacional, a importância do diagnóstico precoce e da referenciação de lesões pequenas suspeitas para tratamento atempado.

## Referências

---

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival. *Ophthalmology* 2011; 118:1881-5
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve year mortality rates and prognostic factors: COMS report No 28. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1684-93
3. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:4651-9
4. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015 Feb;63(2):93-102
5. Kivelä T, Simpson RE, Grossniklaus HE, et al. Uveal melanoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2016: 805-817
6. The AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(4): 376-383
7. Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2825-2831
8. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(8): 989-998





## 9

### Como monitorizar doentes com melanoma da úvea após o tratamento?

Telma Machado, Cristina Fonseca, Maria Luz Cachulo

---

O melanoma da úvea (MU) é uma malignidade rara, mas com elevada morbimortalidade. Apesar de menos de 3% dos doentes com MU apresentarem evidência clínica ou imagiológica de metástases ao diagnóstico, existe um risco de recorrência da doença a longo prazo.<sup>1</sup> O tratamento primário é bastante eficaz em controlar o tumor localmente, mas cerca de 50% dos doentes desenvolvem metástases à distância, maioritariamente localizadas no fígado e/ou pulmões.<sup>2</sup>

Os programas de seguimento destes doentes são variáveis entre países e instituições, uma vez que não existem estudos randomizados de vigilância de doentes após tratamento do melanoma ocular, nem terapêuticas eficazes no caso de metástases.<sup>1-3</sup> Um estudo de Augsburger *et al.* concluiu que não existe evidência de que os programas de vigilância tenham impacto positivo na sobrevivência dos doentes com MU, bem como poderão causar ansiedade para o doente e famílias. No entanto, existem outros fatores que suportam o acompanhamento a longo prazo: identificação precoce de doença assintomática oligometastática que pode permitir uma abordagem loco-regional, nomeadamente a ressecção cirúrgica das lesões com intuito curativo; identificação de doentes elegíveis para tratamentos inovadores de melanoma ocular avançado; e o bem-estar emocional do doente e família.<sup>2-4</sup>

Nesse sentido, o seguimento dos doentes com melanoma ocular é individualizado, em termos de periodicidade e duração da vigilância a longo prazo, consoante as características do doente e do tumor (localização, tamanho), bem como a resposta tumoral ao tratamento.

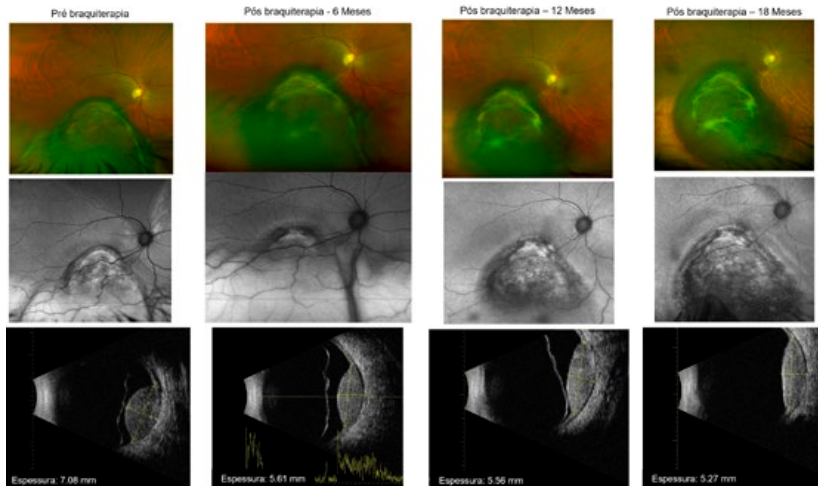
#### MONITORIZAÇÃO DE RECORRÊNCIAS LOCAIS

Para os doentes tratados com enucleação, os estudos prospetivos recomendam o seguimento após cirurgia nas primeiras duas semanas para confirmar cicatrização da cavidade cirúrgica.<sup>1,5</sup> Após isso, aos 6 e

12 meses, e depois anualmente, com exame das pálpebras e da cavidade anoftálmica para excluir recorrência ou complicações.<sup>1,5</sup>

Já os doentes tratados com radioterapia (RT) (braquiterapia, feixe externo de prótons ou radioterapia estereotáxica fracionada), a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda a realização do exame oftalmológico completo do olho afetado que inclui avaliação da acuidade visual (AV), pressão intraocular e avaliação do fundo ocular com oftalmoscópio indireto, retinografia e ecografia ocular.<sup>1,2,6</sup>

A ecografia ocular é essencial na identificação de recorrência local, e é importante mencionar que alguns doentes tratados com RT apresentam um aumento no tamanho tumoral antes da regressão.<sup>1</sup> Segundo o estudo *Collaborative Ocular Melanoma* (COMS), recorrência local após braquiterapia é definida se uma ou mais características estiverem presentes: 1) aumento ecográfico na altura tumoral em  $\geq 15\%$  ou expansão  $\geq 250\mu\text{m}$  das margens tumorais pelo exame oftalmológico em duas avaliações consecutivas; extensão extraescleral



**Fig. 1** Retinografia de campo largo (imagens da linha superior), respectiva imagem de autofluorescência do fundo ocular (imagens da linha do meio) e Ecografia (imagens da linha inferior) de um melanoma da coroideia antes do tratamento com braquiterapia e a sua evolução após braquiterapia, ao longo de 18 meses. Há evidência de redução progressiva da espessura da lesão tumoral e resolução do descolamento exsudativo da retina associado.

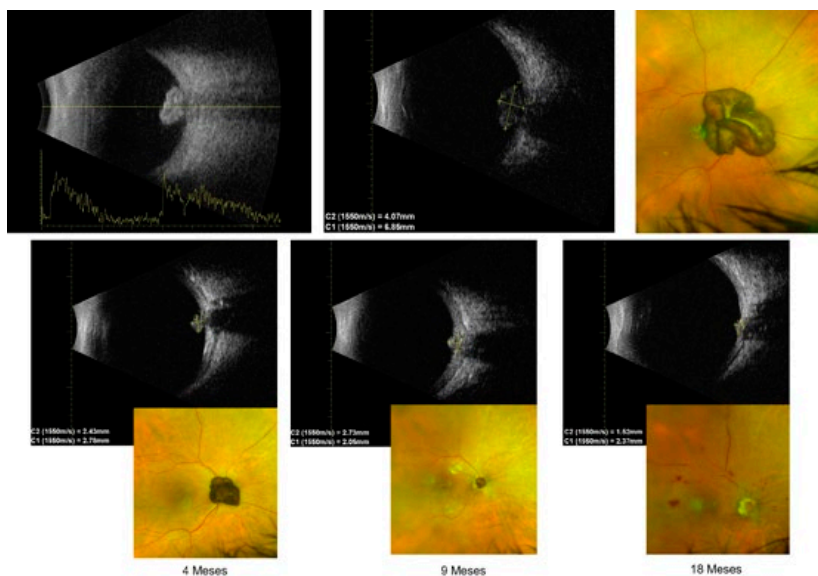
baseada em achados clínicos e ecográficos; desenvolvimento de massa orbitária ou do corpo ciliar, ou invasão retiniana.<sup>1,7</sup>

A periodicidade da vigilância no primeiro ano é a cada três meses, sendo nos anos seguintes e até completar cinco anos semestral, e depois anual até aos 10 anos (figura 1 e 2).<sup>1-3,6</sup>

Durante este seguimento a longo prazo, a exclusão de potenciais complicações da radioterapia deve ser realizada, visto que podem surgir meses a anos após o tratamento.

## MONITORIZAÇÃO DO OLHO CONTRALATERAL

A NCCN recomenda uma avaliação oftalmológica de rotina para o olho contralateral, visto não existir aumento do risco de



**Fig. 2** | Ecografia e respetiva Fotografia a cores do fundo ocular de um melanoma corioideu peripapilar antes (imagens da linha superior) e após (imagens da linha inferior) terapia externa com feixe de prótons. Há evidência de involução tumoral e surgimento de lesões vasculares retinianas compatíveis com retinopatia da radiação.

MU. No estudo COMS, durante o seguimento dos doentes com melanomas oculares, menos de 1% dos doentes desenvolveram doença no olho adelfo após tratamento primário. Importa ainda referir que durante a vigilância a longo prazo, nenhuma modalidade de tratamento do olho com MU influenciou a AV ou exame oftalmológico do olho contralateral.<sup>7</sup>

## MONITORIZAÇÃO DE METÁSTASES

Em termos de exames complementares, na Europa é utilizada a Ecografia hepática, estando a Ressonância Magnética (RM), Tomografia computadorizada (TC) ou Tomografia por Emissão de Positrões (PET) corporal reservadas para os casos de ser identificada uma lesão suspeita.<sup>1,2,8</sup> Por sua vez, em alguns centros nos Estados Unidos da América (EUA), a vigilância é feita com RM hepática, TC toraco-abdomino-pélvica e PET, sendo a periodicidade variável e de acordo com a histologia e o perfil genético tumoral.<sup>1,2,8</sup> A utilização de exames laboratoriais que avaliem a função hepática também podem ser utilizados, embora apresentem baixa sensibilidade na deteção precoce de metástases hepáticas.<sup>1,2,9</sup>

A NCCN recomenda a estratificação dos doentes consoante o risco de metastização à distância. Os fatores de risco para metástases incluem as características tumorais na apresentação e o perfil genético do tumor. Nos doentes de baixo risco que inclui dimensões tumorais T1 na classificação AJCC, perfil de expressão genética classe 1A, presença de dissomia do cromossoma 3 ou ganho cópias do cromossoma 6, é recomendada a avaliação anual.<sup>1,6,10</sup> Já para os doentes de médio risco que inclui tamanhos tumorais T2 a T3 e perfil de expressão genética classe 1B, é aconselhado vigilância a cada 6-12 meses durante 10 anos.<sup>1,6,10</sup> Por fim, nos doentes de alto risco quer pela presença de tamanho tumoral T4; perfil de expressão genética classe 2, monossomia do cromossoma 3 ou ganho cópias do cromossoma 8q, a vigilância deve ser realizada de 3 a 6 meses durante 5 anos, seguida de vigilância anual ou bianual por um período de 10 anos.<sup>1,6,10</sup> Após esse período, os exames complementares de diagnóstico devem ser realizados caso a avaliação clínica o justifique.

## Referências

---

1. NCCN. NCCN Guidelines Version 2.2021 - Uveal Melanoma. 2021.
2. Francis JH, Patel SP, Gombos DS, Carvajal RD. Surveillance Options for Patients with Uveal Melanoma Following Definitive Management. ASCO Education Book. 2013: 382-387.
3. Steeb T, Wessely A, Alter M, et al. Patterns of care and follow-up care of patients with uveal melanoma in German-speaking countries: a multinational survey of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021; 147(6): 1763–1771.
4. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Trichopoulos N. Surveillance Testing for Metastasis From Primary Uveal Melanoma and Effect on Patient Survival. *Am. J. Ophthalmol.* 2011;152, 5–9.
5. Delgado-Ramos GM et al. Risk factors, clinical outcomes, and natural history of uveal melanoma: a single-institution analysis. *Medical Oncology* 2019; 36:17.
6. American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13, 1–14.
7. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status of death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no.15. *Arch Ophthalmol* 2011; 119:670-676.
8. Bellerive C; Ouellet E; Kamaya A et al. Liver Imaging Techniques: Recognition of Uveal Melanoma Metastases. *Ocul Oncol Pathol* 2018; 4:254–260.
9. Mouriaux F, Diorio C, Bergeron D, et al. Liver Function Testing Is Not Helpful for Early Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology* 2012; 119, 1590–1595.
10. Nathan P, Cohen V, S. Coupland S, et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *European Journal of Cancer* 51. 2015: 2404–2412



# 10 **A Imunologia do Melanoma da Úvea: quais as potencialidades da sua manipulação no tratamento destes tumores?**

Patrícia Barros da Silva, Rita Anjos, Rita Pinto Proença

---

## INTRODUÇÃO

O melanoma apresenta um perfil molecular, comportamento clínico e resposta a tratamentos distintos consoante o seu subtipo ainda que todos os melanomas tenham como célula de origem o melanócito. Nos últimos dez anos, os inibidores de checkpoints imunológicos (ICIs) revolucionaram o prognóstico do melanoma cutâneo (MC), proporcionando melhorias significativas tanto a nível de tratamento adjuvante de lesões primárias como de doença metastizada.<sup>1,2</sup> Curiosamente tal não se verifica no melanoma uveal metastático (MUm), onde o uso de ICIs está associado a resultados desfavoráveis.<sup>3,4</sup> A compreensão mais aprofundada da biologia do melanoma da úvea (MU) é por isso essencial para o estabelecimento de novas estratégias farmacológicas no futuro próximo.

## O OLHO COMO REFÚGIO IMUNOLÓGICO PARA O MELANOMA UVEAL

Para além da barreira hemato-ocular, a presença de várias moléculas no humor aquoso contribui para diminuir as respostas imunitárias a nível do olho: o TGF- $\beta$ , supressor da resposta anti-tumoral mediada por células;<sup>5</sup> o Fator de Inibição da Migração de Macrófagos (FIMM), que inibe a atividade das células NK;<sup>6</sup> outras moléculas, como a calcitonina, somatostatina, hormona estimulante dos melanócitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) que induzem a atividade das células T reguladoras e inibem as reações de hipersensibilidade tipo IV.<sup>7</sup>

As células de MU expressam antigénios específicos do tumor, como proteínas da família do Gene do Antígeno do Melanoma (GAM), proteína gp100 do premelanossoma e tirosinase, que são reconhecidas por elementos do sistema imunitário. Contudo, as células de MU desenvolvem mecanismos de escape imunológico

que contribuem para o seu curso progressivo e prognóstico desfavorável, semelhantes àqueles que concedem o privilégio imunológico ao olho inibindo a ação dos linfócitos CD8+ e células NK.<sup>8</sup>

### INIBIDORES DOS CHECKPOINTS IMUNOLÓGICOS NO MELANOMA UVEAL PRIMÁRIO

O sistema imunitário identifica um conjunto diversificado de antígenos para distinguir as células tumorais das células saudáveis. A resposta das células T é regulada por moléculas co-estimuladoras e inibitórias, conhecidas como "checkpoints imunológicos". No cancro, vários checkpoints inibitórios podem ser modulados, incluindo o ligando de morte programada-1/2 (PD-L1/2), CD47, Galectina 9 e TNFRSF6B. Estes ligandos, expressos em células T ou células apresentadoras de antígenos (APCs), podem atuar de forma síncrona ou sequencial para promover a supressão global das respostas imunes.<sup>9</sup>

A tabela 1 apresenta algumas moléculas dos ICIs importantes no UM com base numa revisão de Basile MS *et al.*<sup>10</sup>

A eficácia dos ICIs está, portanto, associada à imunogenicidade do tumor. A presença de uma alta percentagem de mutações não sinónimas no tumor origina neo-antígenos imunogénicos que são reconhecidos pelas células T. Um dos possíveis fatores para a reduzida eficácia dos ICIs no MU é o seu *burden* mutacional baixo. A compreensão da complexa rede de sinais estimulantes e inibitórios que contribuem para a regulação imunológica e a sua desregulação no cancro pode levar a oportunidades terapêuticas mais eficazes.

### IMUNOBIOLOGIA DAS METÁSTASES HEPÁTICAS DO MELANOMA DA ÚVEA

O principal órgão para a metástase do MU é o fígado, que está envolvido em até 87% dos doentes com doença metastática. É frequentemente o primeiro local de metástase no MU e em quase 40% dos doentes é o único local de metástase sistémica.<sup>11</sup> Apesar de hoje em dia conseguirmos um bom controlo local do tumor no MU, a metastização à distância continua a não ter tratamentos eficazes, razão pela qual a esperança média de vida destes doentes se mantém inalterada.



Acredita-se que a migração das células de MU para o fígado depende da expressão do CXCR4, o recetor de quimiocina para CXCL12, que está altamente expresso no fígado.

**Tabela 1**

Moléculas dos Inibidores de *Checkpoint* Imunitários importantes no Melanoma Uveal

Molécula	Tipo	Função	Estado no MU	Impacto no Prognóstico
<b>PD-1/ PD-L1</b>	PD1 – proteína expressa nos linfócitos T PD-L1/L2 ligandos das APCs e células tumorais	Ativar resposta celular anti-tumoral.	↓	- *
<b>CD47</b>	Domínio imunoglobulina-like expresso na superfície tumoral	Inibir a fagocitose macrofágica ao ligar-se SIRP $\alpha$ das APCs.	↑	-
<b>CD200</b>	Glicoproteína tipo 1a	Modular o sistema imunitário através do seu recetor inibitório CD200R, que está expresso tanto em células mieloides como em células linfoides.	↑	-
<b>Gal9</b>	Proteína que se liga ao ligando TIM-3 nas células Th1	Aumentar a citólise das células tumorais mediada por células NK.	↑/↓	+
<b>TNFRSF6B</b>	Da família do recetor TNF, é um recetor <i>decoy</i> para o ligando Faz, TL1A e análogos de linfóxina (LIGHT)	Quando o TNFRSF6B se liga a esses ligantes, impede que eles ativem os recetores naturais do sistema imunitário, inibindo assim a resposta imunitária.	↑/↓	+
<b>Óxido Nítrico</b>	Gás endógeno produzido a partir de L-arginina	Modulação da aquisição de capacidades semelhantes às células-tronco, reprogramação metabólica das células imunes infiltradas no tumor e indução de células supressoras derivadas de mieloides que esgotam a arginina, e consequentemente inibem a função das células T.	↑/↓	** +/-

APCs= Células Apresentadoras Tumorais; Células NK= Células Natural Killer; SIRP $\alpha$ = Proteína Reguladora de Sinal  $\alpha$ ; UM= Melanoma Uveal

↓ **diminuído** | ↑  **aumentado** | - **piora** | + **melhora**

\*Apesar de a expressão de PD-1/PD-L1 só ocorrer em 10% dos Melanomas Uveais, a sua presença é um fator negativo de prognóstico.

\*\* Há estudos que apontam como um fator de bom prognóstico e outros indicam o oposto.

O fígado é também, por excelência, um órgão que induz imuno-tolerância de antígenos específicos. Alguns fatores do microambiente das células hepáticas promovem a metastização hepática do UM:

- As células de Kupfer no fígado podem produzir IL-10 e prostaglandina E2 (PGE2), que induzem uma regulação negativa da expressão da classe II de Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) e das moléculas co-estimulatórias, CD80 e CD86, nas células sinusoidais hepáticas (LSECs), reduzindo a apresentação de antígenos às células T auxiliares.
- As LSECs podem expressar os ICIs PD-L1, controlando a ativação das células T.<sup>11</sup>
- As células NKT podem sustentar tanto respostas inflamatórias como anti-inflamatórias, produzindo citocinas, como IFN- $\gamma$ , IL-4 e IL-17, com base no tipo de sinal de ativação.<sup>11</sup>

## IMUNOTERAPIA NO MELANOMA UVEAL AVANÇADO/METASTÁTICO

Os resultados da imunoterapia no MU não têm sido tão positivos como no MC. Estes fracos resultados decorrem, provavelmente, dos vários fatores mencionados, como o comportamento biológico do MU e o baixo *burden* mutacional. Igualmente, a natureza extremamente agressiva do UM e o baixo número de doentes dificultam a avaliação completa do potencial das terapias imunológicas.

Existem múltiplos ensaios clínicos a decorrer com novos alvos terapêuticos, desde ICIs, intervenções baseadas em resposta celular e em citocinas, intervenções baseadas em vacinas e intervenções combinadas.<sup>10</sup>

A tabela 2 apresenta alguns alvos terapêuticos imunológicos, fármacos e resultados clínicos até ao momento.

É importante mencionar que os ICIs usados noutros tipos de cancro têm reportado vários efeitos secundários oculares, desde olho seco a uveítes graves imuno-mediadas com necessidade de corticoterapia e, por vezes, *switch* terapêutico.

O progresso contínuo na compreensão da imunobiologia do UM certamente abrirá portas para novas abordagens terapêuticas no futuro.

**Tabela 2** | Fármacos com Alvos terapêuticos imunológicos no Melanoma Uveal

Via/ Molécula	Fármaco	Resultados	Estudos
<b>Via PD-1/PD-L1</b>	Nivolumab Pembrolizumab Atezolizumab	Respostas limitadas em termos de regressão tumoral.	Mignard C <i>et al.</i> , 2018 <sup>12</sup> Rantala ES <i>et al.</i> , Meta-análise, 2020 <sup>4</sup>
<b>Via CTL-4</b>	Ipilimumab	Respostas limitadas em termos de regressão tumoral.	Zimmer L <i>et al.</i> <sup>13</sup>
<b>Combinado</b>	Nivolumab + Ipilimumab	Maior taxa de controle da doença.	Pelster MS <i>et al.</i> , 2020 <sup>14</sup>
<b>Terapia com Linfócitos Infiltrantes do Tumor (TIL)</b>	Ciclofosfamida + fludarabina → infusão de TILs autólogos + interleucina 2	Doentes com produção de IFN-gama acima de um certo limiar, a apresentar regressão tumoral.	Chandran SS <i>et al.</i> , 2017 <sup>15</sup>
<b>Anticorpo biespecífico IMCgp100</b>	Tebentafusp	Aumento da sobrevida total.	Nathan P <i>et al.</i> , 2021 <sup>16</sup>

## Referências

1. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. Apr 30 2022;399(10336):1718-1729. doi:10.1016/s0140-6736(22)00562-1
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. Oct 17 2019;381(16):1535-1546. doi:10.1056/NEJMoa1910836
3. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. Oct 2013;2(5):674-86. doi:10.1002/cam4.133
4. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. Dec 2019;29(6):561-568. doi:10.1097/cmr.0000000000000575
5. Battle E, Massagué J. Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity*. Apr 16 2019;50(4):924-940.

- doi:10.1016/j.immuni.2019.03.024
6. Apte RS, Sinha D, Mayhew E, Wistow GJ, Niederkorn JY. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege. *J Immunol*. Jun 15 1998;160(12):5693-6.
  7. Apte RS, Mayhew E, Niederkorn JY. Local inhibition of natural killer cell activity promotes the progressive growth of intraocular tumors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. May 1997;38(6):1277-82.
  8. Niederkorn JY. Immune escape mechanisms of intraocular tumors. *Prog Retin Eye Res*. Sep 2009;28(5):329-47. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.002
  9. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. Mar 22 2012;12(4):252-64. doi:10.1038/nrc3239
  10. Basile MS, Mazzon E, Fagone P, et al. Immunobiology of Uveal Melanoma: State of the Art and Therapeutic Targets. Review. *Frontiers in Oncology*. 2019;9
  11. Li H, Alizadeh H, Niederkorn JY. Differential expression of chemokine receptors on uveal melanoma cells and their metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Feb 2008;49(2):636-43. doi:10.1167/iovs.07-1035
  12. Mignard C, Deschamps Huvier A, Gillibert A, et al. Efficacy of Immunotherapy in Patients with Metastatic Mucosal or Uveal Melanoma. *J Oncol*. 2018;2018:1908065. doi:10.1155/2018/1908065
  13. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118564. doi:10.1371/journal.pone.0118564
  14. Pelster MS, Gruschus SK, Bassett R, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021/02/20 2020;39(6):599-607. doi:10.1200/JCO.20.00605
  15. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. Jun 2017;18(6):792-802. doi:10.1016/s1470-2045(17)30251-6
  16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(13):1196-1206. doi:10.1056/NEJMoa2103485

# 11

## Qual o papel da biópsia aspirativa com agulha fina e da vitrectomia no diagnóstico, prognóstico e tratamento de lesões tumorais da coroideia?

Nuno Gouveia, João Figueira

---

A recolha de material tumoral por punção com agulha ou associado à vitrectomia posterior via *pars plana* são métodos cada vez mais utilizados para orientação de doentes com lesões tumorais da retina e coróide.

### BIÓPSIA DIAGNÓSTICA

A realização de biópsia diagnóstica pode ser considerada em determinados casos como no diagnóstico de pequenas lesões melanocíticas ou indeterminadas, permitindo uma vigilância individualizada e decisão terapêutica mais adequada. A biópsia poderá ainda ser essencial no diagnóstico e classificação do linfoma uveal, bem como nos casos de metástases coroideias, pois em cerca de 30% destes doentes não é conhecida a localização do tumor primário.<sup>1</sup>

### BIÓPSIA PROGNÓSTICA

O diagnóstico do melanoma uveal é normalmente realizado tendo por base características clínicas e imagiológicas da lesão, não sendo necessária confirmação histopatológica. Deste modo, as biópsias coroideias são sobretudo realizadas com um intuito prognóstico antes do tratamento com braquiterapia ou radioterapia com feixe de protões.<sup>1</sup>

A análise citogenética, em combinação com outras características clínicas, tem vindo a tornar a avaliação prognóstica cada vez mais precisa nos casos de melanoma uveal. Vários factores de risco moleculares têm sido associados a um valor prognóstico, permitindo uma estratificação individualizada do risco de metastização e consequente mortalidade para melanomas uveais. Isto permite,

entre outros, um melhor aconselhamento clínico quanto ao prognóstico, a adaptação de esquemas de vigilância e inclusão em ensaios clínicos de novos protocolos de tratamentos sistêmicos.<sup>2,3</sup>

### TÉCNICAS

A biópsia aspirativa com agulha fina (25-27G) *via pars plana* permite a obtenção de uma amostra de tecido coroideu sob visualização com oftalmoscópio indirecto ou microscópio e sem necessidade de vitrectomia. A esta técnica pode ainda ser associada a vitrectomia posterior *via pars plana*, utilizando trocates 25-27G, permitindo de forma simples e menos invasiva minimizar a ocorrência de hemovítreo ou outras complicações. A taxa diagnóstica desta técnica difere entre séries, mas parece ser menor em tumores de diâmetro inferior a 5 mm e espessura menor que 2,5 mm porque a quantidade de amostra obtida é muitas vezes insuficiente.<sup>1</sup>

Alternativamente, foi proposta a técnica de biópsia coroideia transretiniana com vitrectomo 25G, o que permite obter uma maior amostra e por isso alcançar maior taxa diagnóstica tanto na análise citológica como genética. Associado a este procedimento alguns autores defendem que se deva realizar vitrectomia completa, retinopexia laser e tamponamento interno com gás como forma de diminuir o risco de descolamento de retina regmatogéneo. Por outro lado, foi também demonstrado que a obtenção de material tumoral com a ponta do vitrectomo sem realização de vitrectomia nem retinopexia parece estar associada a menor taxa de complicações, menor tempo cirúrgico e menor morbidade associada ao procedimento.<sup>1</sup>

A complicação mais frequente após biópsia coroideia é a hemorragia vítrea (90% dos casos), sendo menos comum ocorrer após biópsia aspirativa com agulha fina. Apenas 1-3% dos casos necessita de intervenção cirúrgica por hemovítreo persistente. Outras complicações raras descritas incluem: descolamento de retina, hífiema, hemorragia subretiniana, catarata, endoftalmite e *seeding* tumoral. Apesar de não ocorrer em casos de linfoma ou metástases coroideias, o risco de *seeding* tumoral para a cavidade vítrea, túnel escleral, câmara anterior ou superfície ocular deve ser tido em conta quando se realizam biópsias de melanomas uveais. De facto, há casos reportados de *seeding* tumoral em ambas as

técnicas, biópsia aspirativa com agulha fina e biópsia transretiniana com vitrectomo 25G.<sup>1</sup>

Algumas medidas têm sido sugeridas para diminuir o risco de *seeding* tumoral: manter a pressão intraocular baixa para impedir saída de fluído contendo células tumorais, utilizar trocares valvulados e de pequeno calibre, aplicar crioterapia e/ou sutura nas esclerotomias.<sup>1</sup>

A biópsia coroideia de melanoma uveal é considerado um procedimento seguro a realizar sempre que for importante para o diagnóstico e informar sobre o prognóstico. Não foi comprovado qualquer aumento significativo da mortalidade após a sua realização em comparação a doentes não submetidos a biópsia.<sup>4</sup>

## VITRECTOMIA TERAPÊUTICA

A endoressecção de melanomas da coróide tem sido proposta como tratamento primário em melanomas da coróide justa papilares. O principal objectivo desta técnica é a preservação da visão pois surge em alternativa à braquiterapia ou radioterapia com feixe de prótons que estão associadas a um maior risco de maculopatia ou neuropatia óptica da radiação. Apesar de ser uma técnica controversa dadas as preocupações relacionadas com a disseminação tumoral iatrogénica, a endoressecção primária com recurso à vitrectomia demonstrou estar associada a um bom controlo local do tumor.<sup>5</sup>

Para além disso, desempenha também um papel essencial no tratamento secundário em casos de tumor residual ou síndrome tumoral tóxica (descolamento de retina exsudativo e glaucoma neovascular) após braquiterapia ou radioterapia.<sup>6,7</sup>

Em resumo, tem vindo a tornar-se mais necessária uma abordagem multidisciplinar na orientação dos doentes com tumores da retina e coróide, sendo a participação dos cirurgiões do segmento posterior cada vez mais indispensável.

## Referências

---

1. Hussain RN, Damato B, Heimann H. Choroidal biopsies; a review and optimised approach. *Eye* (Lond). 2023 Apr;37(5):900-906.

2. Finn AP, Materin MA, Mruthyunjaya P. Choroidal Tumor Biopsy: A Review of the Current State and a Glance Into Future Techniques. *Retina*. 2018 Sep;38 Suppl 1:S79-S87.
3. Klofas LK, Bogan CM, Coogan AC, et al. Instrument Gauge and Type in Uveal Melanoma Fine Needle Biopsy: Implications for Diagnostic Yield and Molecular Prognostication. *Am J Ophthalmol*. 2021 Jan;221:83-90.
4. Bagger M, Smidt-Nielsen I, Andersen MK, et al. Long-Term Metastatic Risk after Biopsy of Posterior Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2018 Dec;125(12):1969-1976.
5. Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, et al. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jan;98(1):82-5.
6. Caminal JM, Lorenzo D, Gutierrez C, et al. Local Resection in Choroidal Melanoma: A Review. *J Clin Med*. 2022;11(23):7156.
7. Gündüz AK, Mirzayev I. Surgical Approach in Intraocular Tumors. *Turk J Ophthalmol*. 2022;52(2):125-138.



## 12 O que é a retinopatia da radiação, quais os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, como fazer a sua profilaxia e o seu tratamento?

Teresa Quintão, Susana Teixeira

---

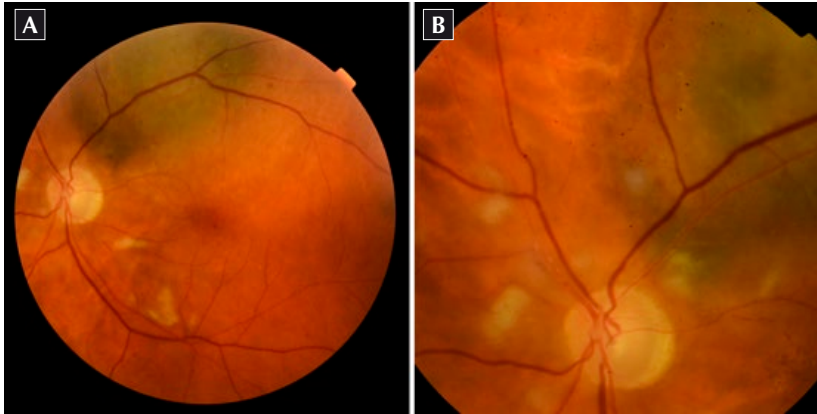
A retinopatia da radiação, a maculopatia da radiação e a neuropatia da radiação, fazem parte das possíveis consequências da exposição do olho humano à radiação ionizante, podendo surgir entre 1 mês e 15 anos após a exposição.<sup>1</sup> A exposição à radiação pode estar relacionada com a intervenção terapêutica em casos de doença oncológica ocular e da órbita ou de doença oncológica da cabeça e pescoço ou com a exposição accidental a radiação como em caso de acidente nuclear ou profissional.

Neves *et al.*<sup>2</sup> numa avaliação de 150 casos de melanoma da coroideia submetidos a braquiterapia episcleral com I-125 no Centro de Referência de Onco-Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) encontraram maior probabilidade de desenvolvimento de retinopatia da radiação nos olhos com maior espessura tumoral e por outro lado menor probabilidade nos casos de localização anterior ao equador (figuras 1A e B).

Os efeitos da radiação manifestam-se ao nível molecular e das membranas e organelos celulares, causando a sua ruptura e afetando os processos de divisão celular. Não devemos esquecer que o que pretendemos quando tratamos um tumor é a destruição celular e esta também atinge células saudáveis. Neste contexto surgem alterações vasculares de tipo oclusivo a nível da microcirculação atribuíveis à perda de células endoteliais e lesão dos pericitos.<sup>1,3</sup> Estas lesões resultam no surgimento de áreas de isquémia retiniana com as consequências habituais de edema retiniano e neovascularização, que ocorrem noutras causas associadas a isquémia.

Os efeitos da radiação ionizante na retina têm sido frequentemente relatados e podem ser considerados vários factores de risco:<sup>1</sup>

- As doenças que apresentam compromisso vascular como a Diabetes, a Hipertensão arterial e a doença coronária podem predispor e facilitar a ocorrência de fenómenos oclusivos vasculares<sup>4</sup>



**Fig. 1** (A e B) Caso de melanoma da coroideia que foi tratado com braquiterapia episcleral e desenvolveu as alterações típicas de retinopatia da radiação (imagens gentilmente cedidas pela Dra. Cristina Fonseca).

- Proximidade do tumor à fóvea ou ao disco óptico<sup>5</sup>
- Dose de radiação, Tipo de radiação
- Tempo de latência para o surgimento da doença (mais de 4 anos sendo um factor protector)
- Acuidade visual inicial inferior a 20/40
- Quimioterapia prévia
- Gravidez

Clinicamente a doença manifesta-se geralmente pelo aparecimento de microaneurismas atingindo o polo posterior. Progredir para fenómenos isquémicos que podem evoluir para doença proliferativa e para descolamento traccional da retina em estadios mais avançados.

O diagnóstico diferencial entre a retinopatia da radiação e outras retinopatias pode não ser evidente, devendo ser sempre considerado nos doentes submetidos a exposição.

O diagnóstico beneficia dos resultados dos exames complementares como a Tomografia de coerência óptica (OCT), Angio OCT e Angiografia fluoresceínica.<sup>6</sup> Vários autores propuseram classificações da maculopatia e da retinopatia da radiação baseadas nos exames complementares.<sup>7-9</sup>

Alguns autores advogam o uso de profilaxia com antiangiogénicos, esteroides ou laser disperso, que pode contribuir para a redução das perdas de visão associadas à doença.<sup>8,10-12</sup>

O tratamento da maculopatia da radiação pode ser feito com recurso aos anti-angiogénicos disponíveis apesar de não existir aprovação formal destes fármacos para o tratamento destes doentes. Outra opção são os corticóides subtenonianos ou intravítreos (triamcinolona ou implante de dexametasona ou fluocinolona) que poderão ser utilizados em terapêutica combinada.<sup>13</sup> A fotocoagulação laser deve ser ponderada e deve ser usada nos casos de retinopatia proliferativa devendo ser usada criteriosamente tendo em conta o risco de evolução para perda de visão que estes doentes apresentam.<sup>14</sup>

Também foi reportada utilidade da terapêutica fotodinâmica,<sup>15</sup> no entanto a maioria das instituições não têm acesso à mesma.

Alguns doentes com neuropatia da radiação podem melhorar espontaneamente,<sup>3</sup> outros podem melhorar com tratamento com antiangiogénicos ou com corticóides.

A terapêutica a administrar a estes doentes necessita ser avaliada caso a caso de forma a personalizar o tratamento que possa ser mais adequado.<sup>16</sup> A avaliação da qualidade de vida dos doentes submetidos a radioterapia deve ser tida em conta, considerando o bem-estar dos doentes como uma forma de avaliação dos próprios cuidados de saúde.

## Referências

---

1. Sahoo NK, Ranjan R, Tyagi M, et al. Radiation Retinopathy: Detection and Management Strategies. *Clin Ophthalmol*. 2021 Sep 8;15:3797-3809.
2. Neves E, Chaves J, Fonseca C, et al. Incidência e Preditores de Retinopatia da Radiação Após Braquiterapia em Placa com I125 para o Tratamento do Melanoma da Coróide. *OftalSPO*. 2023;47(1):49-55. <https://revistas.rcaap.pt/oftalmologia/article/view/25970>
3. Groenewald C, Konstantinidis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent tissues. *Eye*. 2013;27(2):163-171.
4. Viebahn M, Barricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(10):629-632.

5. Krema H, Xu W, Payne D, et al. *Can J Ophthalmol*. 2011 Apr;46(2):158-63.
6. Midena G, Parrozzani R, Frizziero L, et al. Choriorretinal Side Effects of Therapeutic Ocular Irradiation: A Multimodal Imaging Approach. *J Clin Med*. 2020 Oct 29;9(11):3496.
7. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. 2008 Feb;28(2):263-73.
8. Amoaku WMK, Archer DB. Fluorescein angiographic features, natural course and treatment of radiation retinopathy. *Eye*. 2021;4(5):657-667.
9. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):730-738.
10. Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, et al. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2014;121(1):269-275.
11. Shields CL, Dalvin LA, Chang M, et al. Visual outcome at 4 years following plaque radiotherapy and prophylactic intravitreal bevacizumab (every 4 months for 2 years) for uveal melanoma: comparison with nonrandomized historical control individuals. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(2):136-146.
12. Powell BE, Chin KJ, Finger PT. Early anti-VEGF treatment for radiation maculopathy and optic neuropathy: lessons learned. *Eye (Lond)*. 2023 Apr;37(5):866-874.
13. Shields CL, Demirci H, Dai V, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina (Philadelphia, PA)* 2005;25 (7):868-874.
14. Seibel I, Hager A, Riechardt AI, et al. Antiangiogenic or Corticosteroid Treatment in Patients With Radiation Maculopathy After Proton Beam Therapy for Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2016 Aug;168:31-39.
15. Bakri SJ, Beer PM. Photodynamic therapy for maculopathy due to radiation retinopathy. *Eye (London, England)* 2005;19 (7):795-799.
16. Banou L, Tsani Z, Arvanitogiannis K, et al. Radiotherapy in Uveal Melanoma: A Review of Ocular Complications. *Curr Oncol*. 2023 Jul 3;30(7):6374-6396.

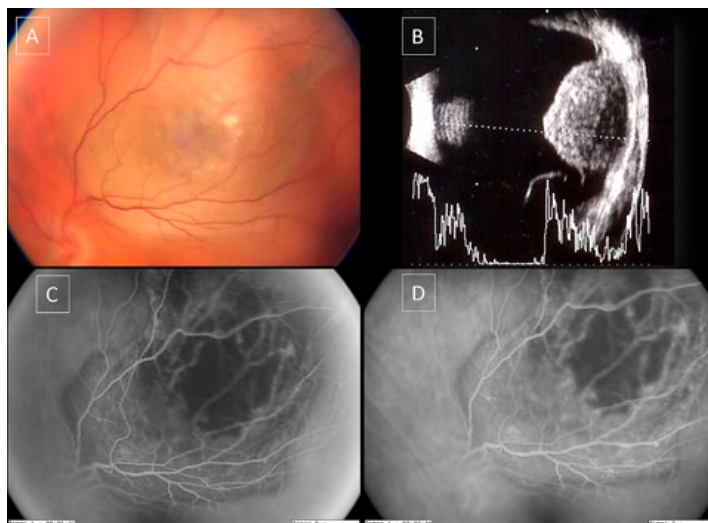
## 13 Quais os principais tumores amelanóticos da coróideia, como fazer o diagnóstico diferencial entre eles?

Joana Medeiros Pinto, Filomena Pinto

---

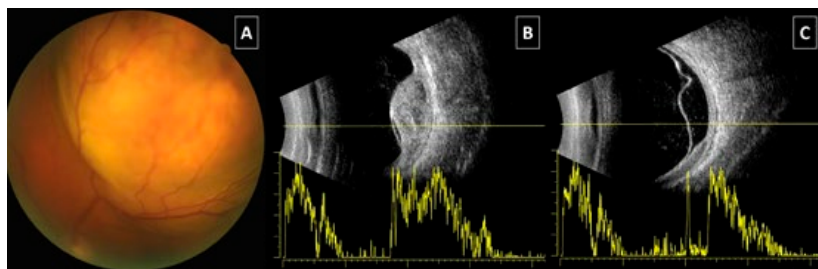
Os tumores amelanóticos da coróideia incluem lesões benignas como nevo amelanótico, hemangioma coróideu, osteoma coróideu e granuloma inflamatório e também situações com risco de vida como as metástases e os melanomas amelanóticos. O diagnóstico diferencial entre estes tumores é fundamental.<sup>1</sup>

O melanoma coróideu é o tumor ocular maligno primário mais frequente, com idade média do diagnóstico de 60 anos, prevalência semelhante em ambos os géneros e com maior incidência em doentes caucasianos.<sup>1,2,3</sup> Os melanomas coróideus são geralmente pigmentados mas podem apresentar-se como uma lesão amelanótica em 15% dos casos.<sup>3</sup> (figura 1.A) A ecografia oftálmica é um exame fundamental no diagnóstico do melanoma coróideu e diagnóstico diferencial com outras lesões amelanóticas. Apresenta, em modo B, uma zona de silêncio acústico, escavação coróideia e cone de sombra orbitário. O modo A é útil em tumores com espessura superior a 2-3 mm, em que é possível observar um pico inicial seguido de refletividade interna média-baixa (ângulo kappa).<sup>4,5,6</sup> (figura 1.B) Na angiografia fluoresceínica (AF) tipicamente está presente hiperfluorescência irregular nas fases de preenchimento vascular e impregnação difusa tardia da lesão e do líquido subretiniano (LSR) sobrejacente. Um melanoma coróideu de maior dimensão, sobretudo se tiver atravessado a membrana de Bruch, pode mostrar de forma mais clara a característica dupla circulação, em que tanto os vasos da retina como os vasos coróideus do tumor são evidentes. (figura 1.C e D) A angiografia com verde de indocianina (AVI) pode ser útil a visualizar a circulação do tumor em casos de diagnóstico mais difícil.<sup>5</sup> A tomografia de coerência ótica (OCT) com *enhanced depth imaging* (EDI) mostra uma massa coróideia ligeiramente elevada que condiciona estreitamento da coriocapilar sobre a lesão. É útil sobretudo para objetivar as complicações retinianas sobre a lesão – LSR, fotorreceptores *shaggy* e perda de fotorreceptores.<sup>6</sup> Na autofluorescência do fundo ocular (FAF) geralmente há hiperautofluorescência devido à acumulação de lipofuscina no epitélio pigmentado da retina (EPR) e fluoróforos livres no LSR recente.<sup>7</sup>



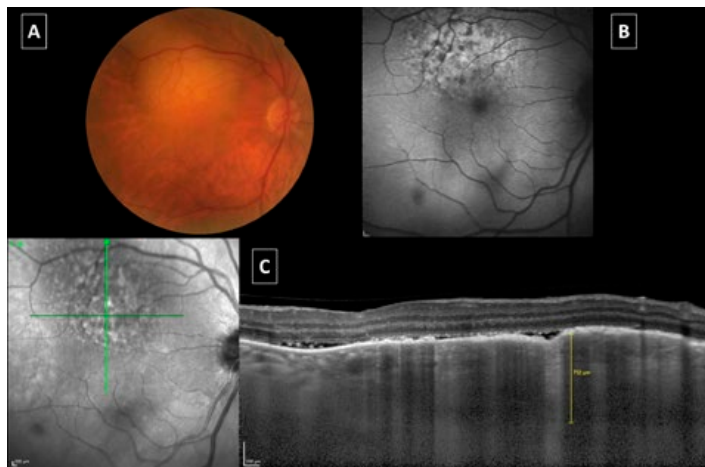
**Fig. 1** | Melanoma amelanótico da coroideia. **A** – retinografia; **B** – ecografia modo A: pico inicial seguido de refletividade interna média-baixa (ângulo kappa) e modo B: zona de silêncio acústico; **C** e **D** – angiografia fluoresceínica – dupla circulação característica.

As metástases coroideias são os tumores oculares malignos mais comuns e ocorrem sobretudo nos carcinomas da mama nas mulheres e no carcinoma do pulmão nos homens.<sup>8,9</sup> A idade média ao diagnóstico é de 58-60 anos.<sup>1,8,9</sup> Envolvem sobretudo a região pós equatorial e apresentam-se geralmente como uma lesão subretiniana-



**Fig. 2** | Metástase coroideia. **A** – retinografia; **B** – ecografia modo A: refletividade interna média e modo B: massa subretiniana com acústica de massa sólida. **C** – ecografia modo A e B: descolamento exsudativo da retina.

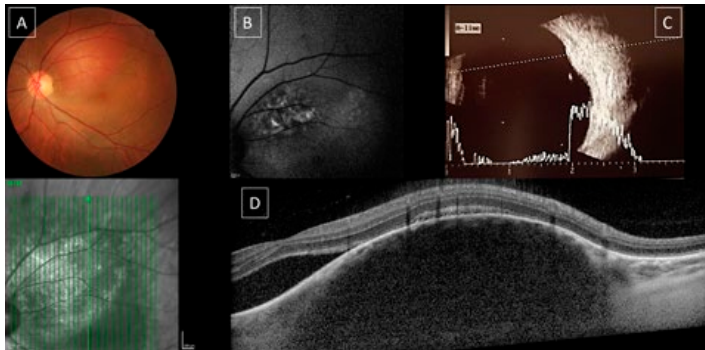
na em *plateau* ligeiramente elevada e amarelada associada a LSR. (figuras 2A e 3A) As secundárias à neoplasia da mama podem ser bilaterais e multifocais e as provenientes do cancro do pulmão são geralmente unilaterais e unifocais.<sup>8,9</sup> A ecografia é um exame muito útil na diferenciação das metástases de outros tumores amelanóticos. Geralmente mostra, em modo A, uma refletividade interna média (mais alta que no melanoma corioideu) e, em modo B, uma massa subretiniana com acústica de massa sólida sem escavação corioideia e frequentemente associada a descolamento exsudativo da retina. (figuras 2C e D) A AF revela hipofluorescência numa fase inicial e hiperfluorescência mais tardia em relação ao melanoma e hemangioma corioideus e tipicamente não está presente a dupla circulação do melanoma.<sup>5,9</sup> Os pontos de hiperfluorescência (*pinpoint leakage*) aparecem com maior frequência nos olhos com metástases corioideias (74%) em comparação com os olhos com melanoma corioideu (16%).<sup>10</sup> No OCT é característica a superfície “*lumpy-bumpy*” da lesão com LSR suprajacente.<sup>9</sup> (figura 3C) A FAF nas metástases corioideias demonstra hiperautofluorescência suprajacente que se relaciona com a acumulação focal de lipofuscina



**Fig. 3** | Metástase corioideia. A – retinografia; B – autofluorescência do fundo ocular: mostra hiperautofluorescência irregular; C – tomografia de coerência ótica: massa subretiniana com superfície “*lumpy bumpy*” e fina lâmina de líquido subretiniano suprajacente.

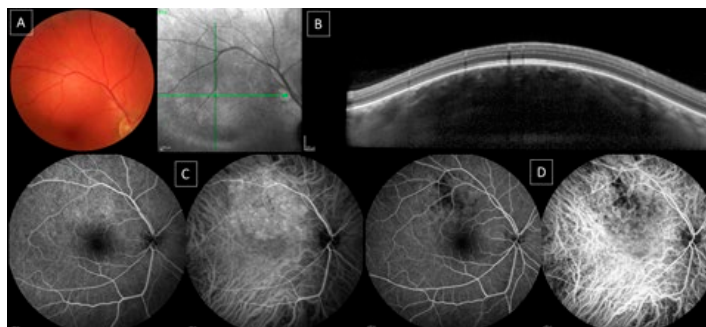
no EPR bem como LSR, particularmente na margem do tumor em expansão.<sup>7</sup> (figura 3B)

O hemangioma coróideu circunscrito, lesão congênita benigna, geralmente apresenta-se por volta dos 47 anos como uma lesão unilateral de coloração laranja avermelhada, elevada, em posição posterior ao equador, frequentemente sintomática pela presença de líquido subretiniano ou edema macular.<sup>11</sup> (figuras 4A e 5A) A ecografia mostra em modo B uma lesão com acústica de massa sólida similar à da coróide normal circundante e em modo A alta refletividade interna.<sup>5,11</sup> (figura 4C) Na AF é possível observar hiperfluorescência ligeira nas fases pré arterial e arterial, hiperfluorescência moderada na fase venosa e extrema na fase tardia.<sup>11</sup> Na AVI a hiperfocianescência é extrema nas fases iniciais e vai diminuindo gradualmente, dando origem, nas fases tardias, ao fenômeno de *washout* característico, em que a lesão se apresenta hipocianescente com um halo hiperfocianescente em redor.<sup>11</sup> (figuras 5C e D) No OCT, o hemangioma coróideu apresenta superfície anterior hiperrefletiva mas com baixa resolução do seu interior. É sobretudo útil para avaliar a retina sobrejacente e eventuais alterações secundárias, como a presença de LSR ou hiperplasia do EPR.<sup>12</sup> (figuras 4D e 5B) Na FAF geralmente está presente hiperautofluorescência pela presença de lipofuscina no EPR e LSR recente, (figura 4B) mas quando se trata de um hemangioma



**Fig. 4** Hemangioma coróideu circunscrito. **A** – retinografia; **B** – autofluorescência do fundo ocular: hiperautofluorescência irregular; **C** – ecografia modo A: alta refletividade interna e modo B: lesão com acústica de massa sólida similar à da coróide normal circundante. **D** – tomografia de coerência ótica: superfície anterior hiperrefletiva e com baixa resolução do seu interior, com líquido subretiniano associado.

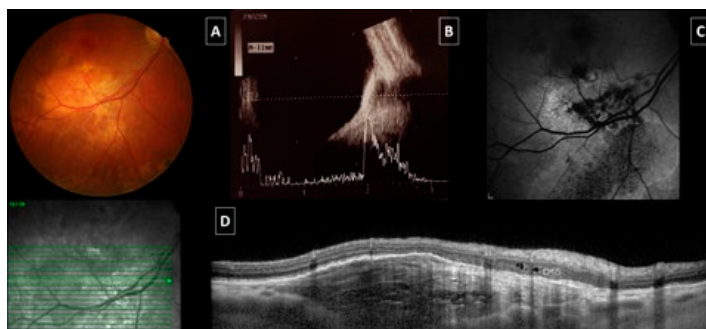




**Fig. 5** Hemangioma coroideu circunscrito. **A** – retinografia. **B** – tomografia de coerência ótica: superfície anterior hiperrefletiva e com baixa resolução do seu interior; **C** – angiografia fluoresceínica (esquerda) e angiografia com verde de indocianina (direita) nas fases precoces: hiperfluorescência ligeira e hipercyanescência marcada **D** - angiografia fluoresceínica (esquerda) e angiografia com verde de indocianina (direita) nas fases tardias: fenómeno de *washout*.

coroideu crónico com resolução do LSR, pode se apresentar hipofluorescente devido a atrofia do EPR.<sup>7</sup>

O osteoma coroideu é um tumor benigno raro, geralmente unilateral e mais frequente em mulheres jovens. Apresenta-se como



**Fig. 6** Osteoma coroideu. **A** – retinografia; **B** – ecografia modo A: pico muito elevado com queda abrupta da refletividade interna e modo B: refletividade acústica muito elevada com cone de sombra posterior; **C** – autofluorescência do fundo ocular: hiperautofluorescência irregular central com hiperautofluorescência em redor; **D** – tomografia de coerência ótica: lesão subretiniana com aspeto cavernoso, lamelar; atrofia das camadas externas da retina suprajacentes.

uma lesão coroideia levemente elevada de coloração amarela-esbranquiçada de bordos bem definidos e despigmentação de todo o EPR sobre o tumor. (fig. 6A) A ecografia mostra, em modo B, uma refletividade acústica muito elevada com cone de sombra posterior e em modo A um pico muito elevado com queda abrupta da refletividade interna. (figura 6B) A AF mostra hiperfluorescência precoce irregular (“*patchy*”) e impregnação tardia intensa.<sup>5</sup> No OCT pode

**Tabela 1** | Resumo das características dos tumores amelanóticos da coroide nos exames complementares de diagnóstico

Tumor	Ecografia		AF	AVI	OCT	FAF
	modo A	modo B				
<b>Melanoma amelanótico</b>	pico inicial seguido de refletividade interna média-baixa (ângulo kappa)	zona de silêncio acústico, escavação coroideia e cone de sombra orbitário	hiperfluorescência irregular nas fases de preenchimento vascular e impregnação difusa tardia  <i>pinpoint leakage</i> 16%  dupla circulação	dupla circulação	massa coroideia ligeiramente elevada que condiciona estreitamento da coriocapilar sobre a lesão	hiperautofluorescência
<b>Metastases coroideias</b>	refletividade interna média (mais alta que no melanoma coroideu)	acústica de massa sólida sem escavação coroideia e frequentemente associada a descolamento exsudativo da retina	hipofluorescência numa fase inicial; hiperfluorescência mais tardia  <i>pinpoint leakage</i> 74%		superfície “ <i>lumpy-bumpy</i> ” da lesão com LSR suprajacente	hiperautofluorescência sobre a lesão e nas margens em expansão
<b>Hemangioma coroideu circunscrito</b>	alta refletividade interna	acústica de massa sólida similar à da coroide normal circundante	hiperfluorescência crescente, sendo extrema na fase tardia	hiperintensidade extrema nas fases iniciais e fenómeno de <i>washout</i> tardio	superfície anterior hiperrefletiva mas com baixa resolução do seu interior	hiperautofluorescência - hemangioma ativo ou hipoautofluorescência - LSR resolvido
<b>Osteoma coroideu</b>	pico muito elevado com queda abrupta da refletividade interna	refletividade acústica muito elevada com cone de sombra posterior	hiperfluorescência precoce irregular (“ <i>patchy</i> ”) e impregnação tardia intensa		hiperrefletividade ao nível do EPR com sombra posterior ou estrutura cavernosa hiperrefletiva	isoautofluorescência - calcificação total hiperautofluorescência - descalcificação parcial - lipofuscina - LSR hipoautofluorescência - descalcificação total ou parcial - hiperplasia, do EPR - atrofia do EPR

AF – angiografia fluorescência, AVI – angiografia com verde de indocianina, FAF – autofluorescência do fundo ocular; LSR – líquido subretiniano OCT – tomografia de coerência ótica

estar presente alta refletividade ao nível do EPR com sombra posterior que impede a visualização das estruturas mais profundas, ou uma estrutura cavernosa hiperrefletiva.<sup>13</sup> Geralmente estão preservadas as camadas internas da retina e atróficas as camadas externas da retina, podendo estar presente LSR.<sup>12</sup> (figura 6D) Na FAF, os osteomas coróides podem ser isoautofluorescentes se totalmente calcificados, pode estar presente hiperautofluorescência nas porções parcialmente descalcificadas, se houver deposição de lipofuscina ou LSR ou hipoautofluorescência em porções parcial ou totalmente descalcificadas, ou se estiver presente hiperplasia ou atrofia do EPR.<sup>14</sup> (figura 6C)

As características dos tumores amelanóticos aqui descritos encontram-se sumarizadas na tabela 1.

## Referências

---

1. Welch RJ, Newman JH, Honig SE, et al. Choroidal amelanotic tumours: clinical differentiation of benign from malignant lesions in 5586 cases. *Br J Ophthalmol.* 2020 Feb;104(2):194-201. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313680. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31023712.
2. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003 May;110(5):956-61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2. PMID: 12750097.
3. Shields, CL, Kaliki, S; Furuta, M et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012 Jul;32(7):1363-72. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8. PMID: 22466491.
4. Mithal KN, Thakkar HH, Tyagi MA et al. Role of echography in diagnostic dilemma in choroidal masses. *Indian J Ophthalmol* 2014 Feb;62(2):167-70. doi: 10.4103/0301-4738.128626. PMID: 24618487; PMCID: PMC4005232.
5. Shields JA, Shields CL. *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook.* Lippincott Williams & Wilkins, 2008
6. Shields, CL.; Kaliki, S; Rojanaporn, D et al. Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of Small Choroidal Melanoma. *Archives of Ophthalmology* 2012 Jul;130(7):850-6. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1135. PMID: 22776921.
7. Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular

- tumours. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 May;24(3):222-32. doi: 10.1097/ICU.0b013e32835f8ba1. PMID: 23429597.
8. Shields, CL.; Shields, JA.; Gross, NE et al. Survey of 520 Eyes with Uveal Metastases. *Ophthalmology* 1997, 104(8), 1265–1276. doi:10.1016/S0161-6420(97)30148-1
  9. Shields CL, Welch RJ, Malik Ket al. Uveal Metastasis: Clinical Features and Survival Outcome of 2214 Tumors in 1111 Patients Based on Primary Tumor Origin. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;25(2):81-90. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_6\_18. PMID: 30122853; PMCID: PMC6071342.
  10. Li L, Wang WJ, Chen RJ et al. Fundus fluorescein angiography in metastatic choroidal carcinomas and differentiating metastatic choroidal carcinomas from primary choroidal melanomas. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2011 Jan;47(1):27-34. Chinese. PMID: 21418924.
  11. Shields CL; Honavar SG; Shields JA et al. Circumscribed choroidal hemangioma: Clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology* 2001 Dec;108(12):2237-48. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00812-0.
  12. Shields CL; Materin MA; Shields JA. Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. *Current Opinion in Ophthalmology* 2005 Jun;16(3):141-54. doi: 10.1097/01.icu.0000158258.01681.40. PMID: 15870570.
  13. Fukasawa A; Iijima H. Optical coherence tomography of choroidal osteoma. *Am J Ophthalmol*. 2002 Mar;133(3):419-21. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01336-8. PMID: 11860988.
  14. Sisk, RA, Riemann, CD et al. Fundus autofluorescence findings of choroidal osteoma. *Retina*. 2013 Jan;33(1):97-104. doi: 10.1097/IAE.0b013e31825c1cde. PMID: 22718153.

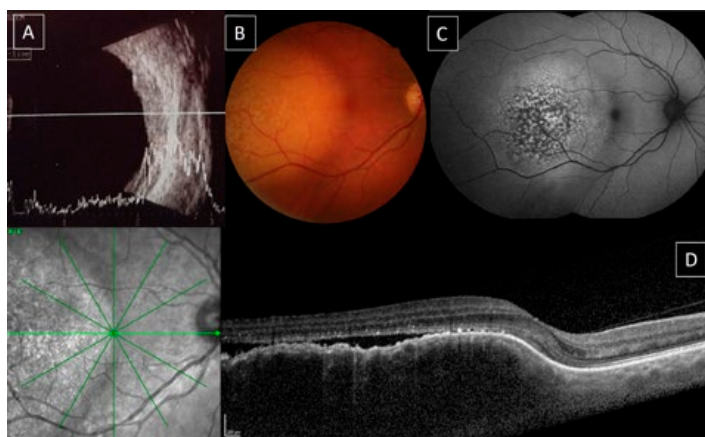
# 14 Metástases coroideais, qual o tratamento e follow up?

José Henriques, Filomena Pinto

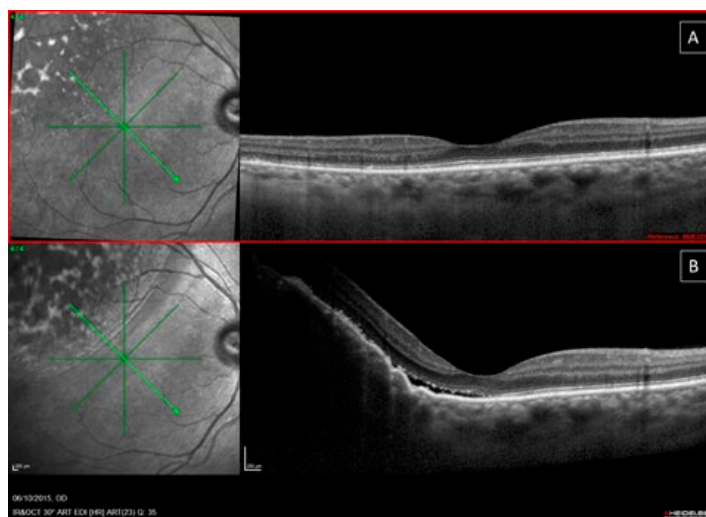
As metástases coroideais (MC) representam o tumor ocular maligno mais comum do adulto (90%)<sup>1</sup> e, muitas vezes, o primeiro sinal de disseminação tumoral.<sup>2-6</sup> A maioria dos doentes com MC apresentam já história de tumor primário no momento do diagnóstico (mama 37% e pulmão 26%),<sup>7</sup> mas em até 34% dos casos, as manifestações oculares podem preceder o diagnóstico do tumor primário.<sup>4</sup> O exame clínico e imagiológico multimodal (retinografia, ecografia, tomografia de coerência ótica, autofluorescência, angiografia) permite identificar, analisar e comparar características morfo-estruturais e vasculares das MC, assim como detetar efeitos sobre os tecidos circundantes (figura 1).

## 1. TRATAMENTO

O tratamento da doença metastática visa melhorar a sobrevivência dos doentes, livre de progressão, enquanto o tratamento das MC



**Fig. 1** Metástase de tumor do pulmão: Ecografia com lesão sólida em plateau de refletividade elevada (A); Retinografia com massa subretiniana amelanótica mosqueada (B); AFF com padrão heterogéneo (C); OCT-EDI com lesão coroideia hiporrefletiva de superfície lumpy bumpy e com fluido subretiniano (D).



**Fig. 2** | Metástase de adenocarcinoma da mama, antes (B) e após tratamento verificando-se a recuperação da normal morfoestrutura da fóvea (A).

tem como objetivo prevenir ou reverter a disfunção visual, com uma baixa taxa de complicações (figura 2). A decisão de como e quando tratar deve ser multidisciplinar (oftalmologia, oncologia e radioterapia) e depende da lateralidade, localização e extensão da/s metástase/s, sintomas, estado do olho adelfo, comorbidades, expectativa de vida, terapêutica sistêmica já em curso e preferências do doente.

### 1.1. Tratamento Sistêmico

As opções terapêuticas incluem a quimioterapia (QT), a imunoterapia (IT) e a hormonoterapia (HT), que devem ser selecionadas de acordo com o tipo de tumor primário. Estas terapêuticas atingem o tumor, através do endotélio fenestrado dos vasos coroídeos que permite a passagem do fármaco, providenciando assim um bom controle da lesão tumoral.<sup>4</sup>

A **quimioterapia** interfere com a divisão celular e não discrimina entre células tumorais em divisão rápida e células normais, levando a toxicidade secundária (mielossupressão, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade). As **novas terapêuticas moleculares** (*targeted-the-*

rapy) atuam sobre as diversas vias envolvidas no crescimento tumoral, proliferação e metastização, apresentando maior especificidade para as células tumorais e com menor toxicidade.<sup>6</sup>

Para o pulmão existem inúmeras opções, consoante se trate de carcinoma de pequenas células (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido, vincristina, cisplatina e carboplatina) ou carcinoma de não-pequenas células (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel e docetaxel ou os inibidores da tirosina kinase como gefitinib e erlotinib).<sup>8</sup> No cancro da mama utiliza-se a HT – tamoxifeno, ou inibidores da aromatase<sup>1</sup> (anastrozole, letrozole e exemestane) em doentes com expressão de receptores hormonais - estrogénico ou progesterona (80% dos casos de cancro da mama).<sup>6</sup> Os inibidores do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), como o trastuzumab têm sido usados no tratamento dos tumores com essa mutação, permitindo reverter o mau prognóstico associado a este tipo de tumores.<sup>6</sup> (figura 3)

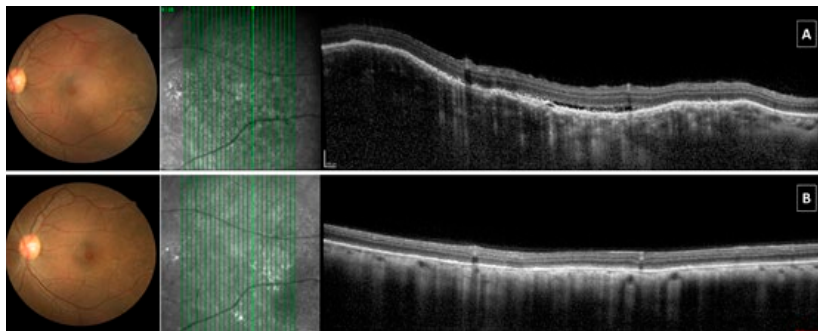


**Fig. 3** Neuropatia e retinopatia da radiação no mesmo doente, com edema do disco ótico (A) e edema macular (B) que surge cerca de 9 meses após a NO.

## 1.2. Radioterapia

As técnicas de radioterapia mais usadas para tratar as MC incluem radioterapia por feixe externo (EBRT) e a braquiterapia (BT). A técnica a aplicar depende, para além do estado geral e comorbilidades do doente, da extensão e localização da/s metástase/s, principalmente da proximidade à mácula e nervo ótico.<sup>6,8</sup>

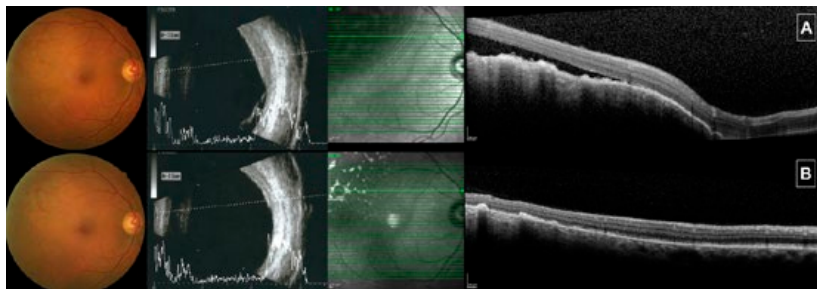
A radioterapia externa – EBRT, utiliza campos de fótons que aplicam uma dose uniforme de radiação ao olho. Os efeitos adversos são, habitualmente, dose-dependentes e incluem a dermatite, blefarite, conjuntivite, queratopatia, neovascularização da íris, neuropatia/retinopatia (figura 4), catarata e glaucoma. Tem provado ser um tratamento eficaz e eficiente (regressão em 85%-93%) e facilmente acessível, embora implique várias sessões de tratamento.<sup>6,8</sup>



**Fig. 4** | Metástase de adenocarcinoma da mama, antes (A) e após tratamento com QT verificando-se redução evidente da massa coroideia (B).

A braquiterapia é uma técnica muito eficaz, mas mais invasiva, com necessidade de manipulação cirúrgica do olho e só pode ser efetuada em centros especializados e certificados para tratar neoplasias do olho (em Portugal realiza-se no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra). Implica a colocação de uma fonte de radiação (Ru106, I125) na esclera junto ao tumor (e sua posterior remoção), permitindo a administração de radiação de forma mais localizada e controlada, com menor afeção das estruturas adjacentes. Efeitos secundários incluem, a retinopatia e neuropatia da radiação e catarata.<sup>6,8</sup> (figura 5)





**Fig. 5** | Metástase de adenocarcinoma da mama, antes (A) e após tratamento com quimioterapia e radioterapia externa verificando-se redução evidente da massa coroideia (B).

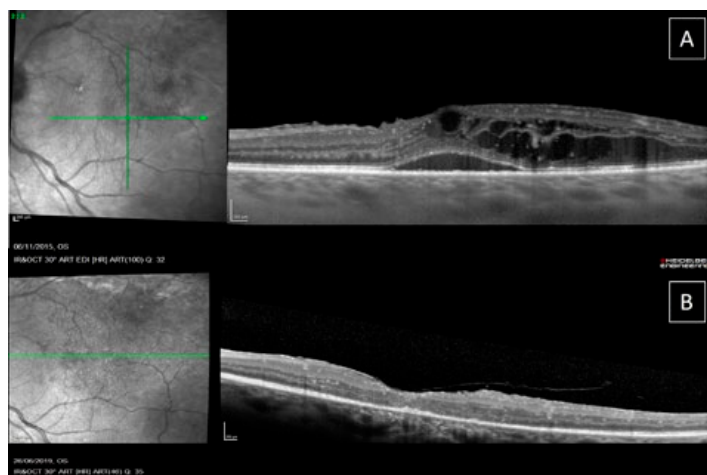
### 1.3. Terapia fotodinâmica e injeções intravítreas anti-VEGF

A terapia fotodinâmica (PDT) é um tratamento minimamente invasivo cujo alvo específico é o endotélio vascular e que tem sido utilizada no tratamento de algumas lesões coroideias. Aplicada às MC permite a destruição direta do tumor por necrose, dano vascular e autofagia.<sup>6</sup> Parece ser mais eficaz em tumores pós-equatoriais com espessura inferior a 3 mm e diâmetro inferior a 10 mm, com segurança e boas taxas de regressão tumoral.<sup>6</sup>

A administração intravítrea anti-VEGF permite uma maior concentração do fármaco em contacto com as células tumorais, inibindo a permeabilidade vascular e a angiogénese do tumor. Assim, pode ser útil em casos selecionados como tratamento adjuvante, mesmo em tumores exsudativos ou grandes e na retinopatia da radiação (figura 6).<sup>6</sup> O esquema terapêutico mais comumente aceite inicia-se com uma dose única seguida de regime mensal *pro re nata* (PRN).<sup>6</sup>

## 2. PROGNÓSTICO E FOLLOW-UP

Na maioria dos casos, o prognóstico dos doentes com MC não é favorável, uma vez que estas se manifestam habitualmente nos estadios avançados de doença disseminada. A sua presença é um sinal de mau prognóstico e expectativa de vida limitada, com taxas de sobrevivência aos 5 anos de apenas 24%. O prognóstico mais favorável parece estar associado ao tumor carcinoide



**Fig. 6** Retinopatia da radiação (A) submetida a administração intravítrea anti-VEGF com resolução do edema (B).

(92% aos 5 anos) e o menos favorável aos tumores do pâncreas e rim.<sup>7,9</sup> Doentes com expectativa de sobrevida mais longa, o objetivo deve ser tratar rapidamente e recorrendo a terapêutica local combinada, de modo a manter uma visão útil.

- **MC isolada ou doença oligometastática**, deve ser proposta para tratamento local com técnicas de radiação (BT, EBRT), PDT e/ou anti-VEGF intra-vítreo (tumores grandes, exsudativos, posteriores).<sup>6</sup>
- **MC isolada, assintomática, extra-macular**, pode ser considerada a vigilância frequente com imagem multimodal, para além do acompanhamento/tratamento oncológico sistémico. É importante avaliar a estabilidade ou progressão da lesão e decidir a terapêutica em função da evolução, tendo sempre presente o risco de iatrogenicidade decorrente da irradiação.<sup>6</sup>
- **A doença multimetastática** com baixa sobrevida é melhor controlada com uma combinação de tratamentos sistémicos (quimioterapia, imunoterapia, hormonoterapia) e locais, de eficácia rápida.<sup>6</sup>

## Referências

---

1. Shields CL, Kalafatis NE, Gad M, et al. Metastatic tumours to the eye. Review of metastasis to the iris, ciliary body, choroid, retina, optic disc, vitreous, and/or lens capsule. *Eye*. 2022;(February). doi:10.1038/s41433-022-02015-4
2. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1265-1276. doi:10.1016/S0161-6420(97)30148-1
3. Cohen VML. Ocular metastases. *Eye (Lond)*. 2013;27(2):137-141. doi:10.1038/eye.2012.252
4. Shields C, Arepalli S, Kaliki S. Choroidal metastases: Origin, features, and therapy. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):122. doi:10.4103/0301-4738.154380
5. Konstantinidis L, Damato B. Intraocular Metastases--A Review. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa)*. 2017;6(2):208-214. doi:10.22608/APO.201712
6. Mathis T, Jardel P, Loria O, et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Prog Retin Eye Res*. 2019;68(September 2018):144-176. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.09.003
7. Shields C, Welch R, Malik K, et al. Uveal Metastasis: Clinical Features and Survival Outcome of 2214 Tumors in 1111 Patients Based on Primary Tumor Origin. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018;25(2):81-90. doi:10.4103/MEAJO.MEAJO\_6\_18
8. Chen CJ, McCoy AN, Brahmer J, Handa JT. Emerging treatments for choroidal metastases. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(6):511-521. doi:10.1016/j.survophthal.2011.05.001
9. Welch RJ, Malik K, Mayro EL, et al. Uveal metastasis in 1111 patients: Interval to metastasis and overall survival based on timing of primary cancer diagnosis. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc*. 2019;33(3):229-237. doi:10.1016/j.SJOPT.2019.07.006



# 15 Suspeita de metástase coroideia como primeiro sinal de doença oncológica, como estudar e orientar o doente?

Pedro Carreira, Margarida Brizado, Diogo Cabral

---

As metástases da úvea são o tumor intraocular mais comum, envolvendo, na sua maioria (88%), a coroide. As neoplasias que mais frequentemente sofrem metastização para a coroide são o cancro da mama e do pulmão. Menos frequentemente, o tumor primário reside no trato gastrointestinal, próstata, rim ou pele.<sup>1</sup>

Na prática clínica, verifica-se um subdiagnóstico das metástases coroideias, justificado pela frequente ausência de sintomas oftalmológicos. Quando sintomáticas, dependendo da localização da lesão, os doentes podem referir diminuição da acuidade visual, metamorfopsias, defeitos do campo visual, fotopsias ou miodesópsias. Podem ainda originar dor por envolvimento do nervo ciliar longo posterior ou por elevação da pressão intraocular secundária a glaucoma neovascular ou uveíte metastática.<sup>2</sup>

Na avaliação do fundo ocular, a maioria das lesões são retro equatoriais (80%), bilaterais, correspondendo a elevações coroideias multifocais, brancas ou amareladas, geralmente planas, frequentemente associadas a líquido subretiniano e/ou descolamento exsudativo da retina. Muito raramente, podem originar rutura da membrana de Bruch. Podem ainda apresentar acumulações de lipofuscina, à semelhança do melanoma da coroide. O tamanho médio de uma metástase coroideia é de 9 mm de base e 3 mm de espessura.<sup>3</sup>

## DIAGNÓSTICO

Em cerca de 1/3 dos casos, as metástases coroideias são detetadas em doentes sem diagnóstico prévio de neoplasia, sendo as manifestações oftalmológicas o primeiro sinal de doença sistémica. Consequentemente, o oftalmologista deve estar familiarizado com a marcha diagnóstica para identificação da neoplasia primária.<sup>4</sup> É fundamental a realização de uma história clínica completa, com avaliação de fatores de risco (ex. tabagismo) e história familiar de

neoplasias. Na presença de metástases da coroide num doente sem história de cancro, a investigação deve ser dirigida para o estudo de cancro do pulmão e da mama.<sup>1</sup>

Quando a avaliação sistémica não permite identificação conclusiva do tumor primário, deve considerar-se a realização de biópsia, idealmente por aspiração por agulha fina transescleral ou transvítrea, dependendo da localização do tumor. Considera-se que lesões com menos de 2 mm de espessura fornecem informação pouco fiável, mas que em lesões acima de 3 mm de espessura, é provável que a biópsia forneça informação útil.<sup>5</sup> Num doente com doença metastática e tumor primário identificado, não é necessário realizar biópsia. Se a origem primária não é conhecida, mas existem outras metástases, as mais acessíveis devem ser biopsadas.<sup>1</sup>

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico, a retinografia é importante para o diagnóstico e monitorização da resposta à terapêutica. Na autofluorescência, as metástases coroideias podem ser hipoautofluorescentes, com eventuais áreas de hiperautofluorescência que se pensa corresponderem a depósitos de lipofuscina. A ecografia permite avaliar a espessura da lesão, sendo que os limites da mesma são habitualmente difíceis de definir. Com a Tomografia de coerência ótica (OCT) é possível observar a perda da normal arquitetura da coroide e a presença de líquido subretiniano e intra-retiniano. Este exame permite também monitorizar a resposta à terapêutica através da avaliação da evolução da espessura e quantidade de líquido subretiniano.

A Tomografia computadorizada é pouco útil para o estudo dos tumores oculares. Poderá recorrer-se à Ressonância magnética, que mostrará uma massa isointensa em ponderação T1 e hipointensa em ponderação T2.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A presença de lesões amelanóticas bilaterais e multifocais é sugestiva de metastização coroideia. Estas lesões podem, no entanto, ter origem infecciosa ou inflamatória. Por outro lado, uma lesão única unilateral pigmentada, mais provavelmente corresponderá a um melanoma da coroide. Tratando-se de uma lesão única unilateral amelanótica, o diagnóstico diferencial é mais extenso: deve considerar-se o melanoma da coroide (menor refletividade inter-

na), granuloma da coroide (associa-se a outros sinais de inflamação intraocular), hemangioma da coroide (tipicamente unilateral e unifocal, de coloração avermelhada e com elevada refletividade interna), leiomioma da coroide, schwannoma da coroide, osteoma da coroide (lesão plana com áreas calcificadas que apresentam elevada refletividade, com um cone de sombra), cicatriz disciforme e hemorragia com hemoglobina metabolizada.

Nos casos em que as metástases coroideias se assemelham ao melanoma amelanocítico e ao hemangioma, a ecografia pode ser útil no diagnóstico diferencial. Neste exame, as metástases coroideias apresentam uma refletividade média-elevada não homogênea, enquanto que os melanomas apresentam uma refletividade média-baixa homogênea.<sup>1</sup> Relativamente à vascularização, o melanoma da coroide associa-se a hipovascularização com um vaso central dominante. Por outro lado, as metástases da coroide associam-se a hipervascularização. Na avaliação por OCT, as metástases coroideias apresentam hiporefletividade interna, com uma superfície anterior irregular ao contrário do melanoma que se caracteriza por uma elevação em cúpula suave.

## AVALIAÇÃO SISTÉMICA

A maioria dos doentes que se apresentam com metástases da coroide têm história prévia de neoplasia. Aquando do diagnóstico, é necessário realizar novo estadiamento da doença em coordenação com o oncologista do doente. Tendo em conta que uma elevada percentagem destes doentes também apresenta metástases do sistema nervoso central, deve ponderar-se a realização de Resonância magnética crânioencefálica, pela sua importância para a decisão terapêutica.

## TRATAMENTO

Não existe atualmente um consenso relativamente à estratégia terapêutica das metástases coroideias, sendo necessários estudos randomizados que comparem as diferentes abordagens.<sup>1</sup> Tratamentos complexos são geralmente controversos, tendo em conta a baixa esperança de vida destes doentes. A decisão terapêutica terá em

consideração os potenciais riscos e benefícios de cada abordagem e deve ser multidisciplinar, envolvendo o doente, o oncologista, o oftalmologista e o radiooncologista.

Do ponto de vista oftalmológico, o objetivo comum de todos os tratamentos é preservar ou melhorar a visão e evitar a enucleação, mantendo uma boa qualidade de vida.<sup>1</sup>

A abordagem terapêutica dependerá não só da doença ocular, mas também do estadiamento sistémico. Em doentes com metástases da coroide isoladas ou doença oligometastática, considera-se a realização de tratamento local, sendo atualmente a radioterapia o tratamento de eleição. Nos casos de doença plurimetastática, considera-se em primeiro lugar a realização de tratamento sistémico, adiando a terapêutica local até controlo da doença sistémica.

Outros tratamentos locais como o PDT e as injeções intravítreas de anti-VEGF podem diminuir a necessidade de radiação e os seus efeitos adversos, permitindo reduzir o tempo despendido nas instituições de saúde, em doentes com doença plurimetastática.<sup>1</sup>

## Referências

---

1. Mathis T, Jardel P, Loria O, Delaunay B, Nguyen A minh, Lanza F, et al. New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. Vol. 68, Progress in Retinal and Eye Research. Elsevier Ltd; 2019. p. 144–76.
2. Francis JH. SECTION 2 Tumors of the Choroid 152 Choroidal Metastases.
3. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1265–76.
4. Konstantinidis L, Rospond-Kubiak I, Zeolite I, Heimann H, Groenewald C, Coupland SE, et al. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *British Journal of Ophthalmology*. 2014 Jan;98(1):92–8.
5. Eide N, Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: A review. Vol. 87, *Acta Ophthalmologica*. Blackwell Publishing Ltd; 2009. p. 588–601.



## 16 Quais os tumores de apresentação mais frequente nas facomatoses ou síndromes neuro-óculo-cutâneas?

Miguel Santos, Ana Fonseca, Sara Vaz-Pereira

As facomatoses ou síndromes neuro-óculo-cutâneas são um grupo de síndromes hereditárias congénitas causadas essencialmente por alterações no desenvolvimento da neuroectoderme.<sup>1</sup> Como tal, podem cursar com hamartomas oculares, do sistema nervoso central (SNC), pele e órgãos internos. Nesta secção irão ser abordados de forma sequencial os tumores da retina e corioideia que estão associados às facomatoses mais frequentes (tabela 1).<sup>1</sup> De notar que a maioria destes tumores é benigna.

**Tabela 1** | Lista de facomatoses e tumores associados mais frequentes

Facomatoses		Tumores mais frequentes
Neurofibromatose	NF Tipo 1 NF Tipo 2	Anomalias corioideias, HCREPR HCREPR
Doença de von-Hippel-Lindau		Hemangioma capilar da retina
Síndrome de Sturge-Weber		Hemangioma da corioideia
Esclerose tuberosa		Hamartoma astrocítico da retina
Facomatose pigmentovascular		Hemangioma difuso da corioideia, melanoma da corioideia
Síndrome de Wyburn-Mason		Malformação arteriovenosa da retina

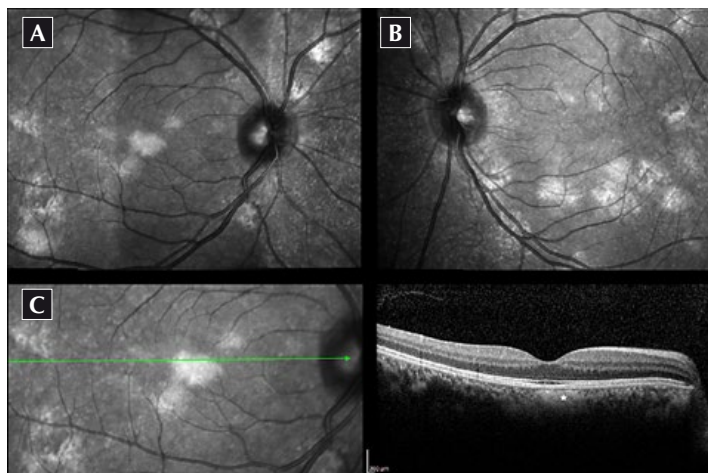
HCREPR, hamartoma combinado da retina e epitélio pigmentado da retina; NF, neurofibromatose

### NEUROFIBROMATOSE (NF)

A NF é a facomatose mais comum. Pode ser categorizada em 2 tipos: NF1 (NF periférica) e NF2 (NF central).

#### Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

Os tumores do segmento posterior mais frequentes na NF1 são atualmente conhecidos como anomalias da corioideia (AC) ou nódulos corioideus para alguns autores. Estão presentes em cerca de



**Fig. 1** | Avaliação multimodal de doente com NF1. Imagem de refletância no infravermelho próximo olho direito (A) e esquerdo (B). De notar a presença de lesões hiperrefletivas, arredondadas, de acordo com anomalias da coroideia. No OCT correspondente (C), a lesão apresenta-se hiperrefletiva (asterisco).

80% dos doentes (sendo mais frequentes que os nódulos de Lisch em várias séries), e foram recentemente incluídos nos critérios diagnósticos da NF1.<sup>2,3</sup> Pensa-se que estas lesões sejam do tipo hamartomatoso, com células derivadas da crista neural.<sup>3</sup> As AC não são identificáveis na fundoscopia, sendo o exame de eleição para a sua identificação a avaliação da imagem de refletância no infravermelho próximo ou *near-infrared* (NIR), onde surgem como lesões hiperrefletivas, arredondadas e dispersas (figuras 1A e 1B). No EDI-OCT podem ser identificados “nódulos” coroideus hiperrefletivos nas áreas correspondentes (figura 1C).<sup>2</sup> A angiografia com verde de indocianina (AVIC) revela uma redução da perfusão da coriocapilar nas zonas correspondentes às lesões no NIR. As AC são assintomáticas e não requerem tratamento.

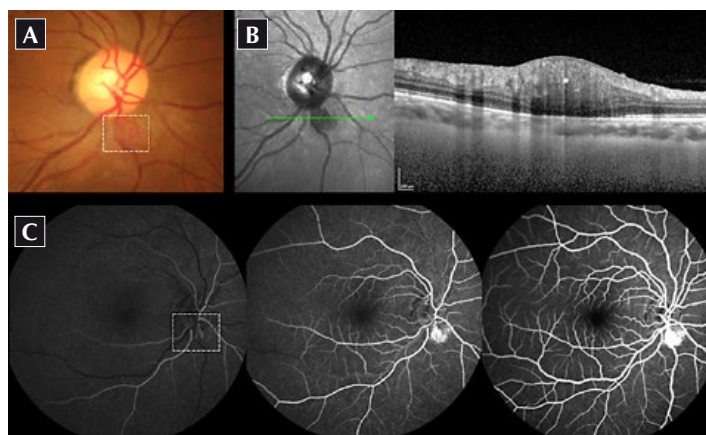
Estão descritos também na NF1 casos raros de hamartomas combinados da retina e epitélio pigmentado da retina (HCREPR). No OCT estes apresentam estrias retinianas e desorganização das camadas da retina, zona elipsoide e epitélio pigmentado da retina (EPR). Estão também descritos casos raros de hamartomas astrocíticos e de hemangiomas capilares da retina.<sup>1,2</sup>

## Neurofibromatose tipo 2 (NF2)

Os tumores do segmento posterior que podem estar associados à NF2 são os HCREPR, com características semelhantes aos presentes na NF1.<sup>1,4</sup> Estão descritos alguns casos de enucleações realizadas em crianças devido ao diagnóstico erróneo de retinoblastoma na presença de um HCREPR.<sup>4</sup>

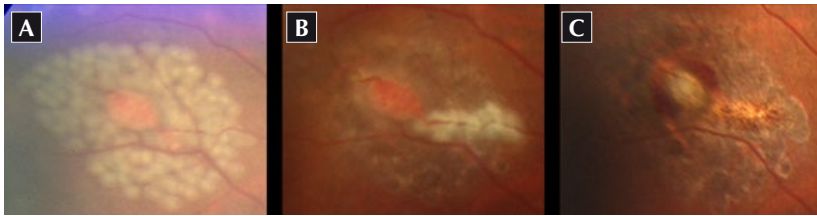
## DOENÇA DE VON-HIPPEL-LINDAU (VHL)

Os hemangiomas capilares da retina (HCR) são tumores de origem vascular e uma das principais características de VHL. São extremamente frequentes entre os doentes com VHL (até 85%) e são muitas vezes o primeiro sinal da doença, surgindo principalmente na segunda ou terceira década de vida.<sup>1,2</sup> Tipicamente desenvolvem-se apenas um HCR em cada olho, na região peripapilar ou na retina periférica (tipicamente temporal superior). À fundoscopia têm um aspeto vermelho-alaranjado, globular e com limites bem definidos (figura 2A). No OCT da lesão pode observar-se um aumento



**Fig. 2** Doente com doença de Von-Hippel-Lindau. Na retinografia (A) destaca-se a presença de um hemangioma capilar peripapilar inferior (anotado). No OCT (B) observa-se um aumento da espessura retiniana, apresentando-se a lesão relativamente homogénea e de média refletividade (asterisco). Na angiografia fluoresceínica (C) o hemangioma preenche precocemente na fase arterial (anotado) e a sua fluorescência aumenta ao longo do estudo angiográfico.

da espessura das camadas retinianas, alterações estruturais e ligeiro efeito de cone de sombra posterior (figura 2B).<sup>5</sup> Na angiografia fluoresceínica (AF) a lesão é hiperfluorescente com difusão tardia. A AF também permite identificar o vaso alimentador (*feeder vessel*) do tumor, visível como altamente hiperfluorescente na fase arterial (figura 2C). Este mesmo vaso pode ser responsável por exsudação, identificada como líquido sub- e/ou intrarretiniano no OCT.<sup>2</sup> Na sua maioria os HCR são assintomáticos, embora possam progredir com perda de visão, especialmente quando cursam com exsudação macular, descolamento de retina tracional ou glaucoma neovascular. Casos assintomáticos não requerem tratamento; caso este seja necessário, as opções disponíveis são a fotocoagulação laser (figura 3), terapêutica fotodinâmica com verteporfina (PDT), crioterapia, radioterapia e/ou excisão cirúrgica.<sup>2</sup>



**Fig. 3** | Hemangioma capilar da retina em doente com doença de Von-Hippel-Lindau tratado com laser indireto (A), na artéria alimentadora (B) e direto (C), conseguindo-se remissão da lesão.

## SÍNDROME DE STURGE-WEBER (SSW)

O achado clássico do SSW no segmento posterior é o hemangioma da coroideia (HC) do tipo difuso, presente entre 20-70% dos casos.<sup>1,6</sup> Embora estes sejam habitualmente ipsilaterais ao hemangioma facial cutâneo (*nevus flammeus* ou mancha em vinho do Porto), estão descritos casos de bilateralidade. Estes HC difusos podem afetar difusamente toda a retina ou afetar principalmente o polo posterior, desaparecendo gradualmente em direção à periferia. O fundo ocular destes doentes é tipicamente globalmente avermelhado (devido à presença de um maior número e calibre dos vasos coroideus), com o HC a exibir um tom vermelho-escuro descrito como “ketchup

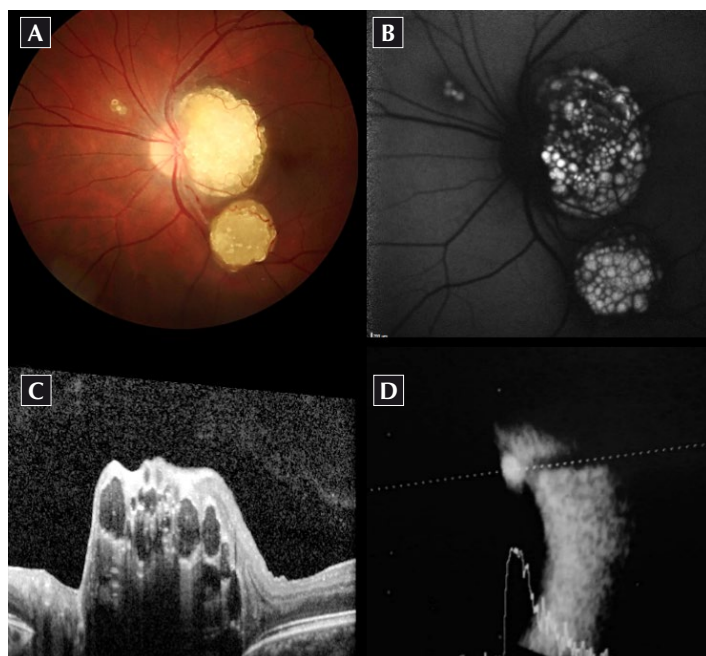


**Fig. 4** | Caso de hemangioma difuso da coróideia do olho esquerdo em contexto de Síndrome de Sturge-Weber. Na retinografia é evidente uma tonalidade vermelha-escura descrita como “*ketchup* de tomate” e atrofia ótica. Cortesia Filomena Pinto, MD.

de tomate” (figura 4).<sup>1,6</sup> Embora geralmente assintomáticos e sem necessidade de tratamento, caso haja exsudação com ponto de partida no HC pode ser realizado tratamento com PDT, braquiterapia, e/ou anti-VEGF.<sup>6</sup>

### COMPLEXO DA ESCLEROSE TUBEROSA (CET)

Os hamartomas astrocíticos da retina (HAR) – tumores gliais benignos – são o achado ocular típico do CET e fazem parte dos critérios diagnósticos major da doença. Estima-se que estejam presentes em 40 a 50% dos doentes.<sup>2,7,8</sup> Estes dividem-se em 3 subtipos: tipo 1 – mais comum, corpos tuberosos recentes, tipo 2 – corpos tuberosos antigos, e tipo 3 – forma de transição (apresentam características dos dois subtipos anteriores).<sup>7-9</sup> Os primeiros são planos, lisos, translúcidos e ovais (e por isso difíceis de identificar na fundoscopia), e encontram-se geralmente na periferia e junto a um vaso (sendo que este se torna friável aumentando o risco de hemovítreo). Os segundos são elevados, multilobados, tipo amora e contêm calcificações ama-



**Fig. 5** Exemplo de hamartoma astrocítico calcificado (tipo 2). Na retinografia (A) observam-se dois hamartomas astrocíticos peri-papilares – elevados, multilobulados e com calcificações amareladas. Na autofluorescência (B) verifica-se hiperautofluorescência pelo componente cálcico. No OCT (C) observa-se espessamento em cúpula, hiperrefletividade da retina interna e as moth eaten areas e na ecografia (D) surge como uma lesão nodular hiperrefletiva com cone de sombra posterior. Cortesia Filomena Pinto, MD.

reladas (sendo por isso mais fáceis de identificar na observação, sendo que a sua localização típica é peripapilar) (figura 5A).<sup>1,2,8</sup> Todos os três subtipos podem coexistir no mesmo doente e as lesões habitualmente permanecem estáveis ao longo do tempo e não evoluem entre os tipos.<sup>7</sup> Tipicamente não levam a perda de visão exceto lesões de localização próxima ao disco ótico que podem levar a defeitos de campo visual por um mecanismo compressivo.<sup>2</sup> Na autofluorescência as lesões bloqueiam a normal hipoautofluorescência do fundo; o componente cálcico, se presente, apresenta-se hiperauto-fluorescente (figura 5B).<sup>8,9</sup> No OCT, os tumores estão localizados ao nível da camada de fibras nervosas, como espessamento em cúpula

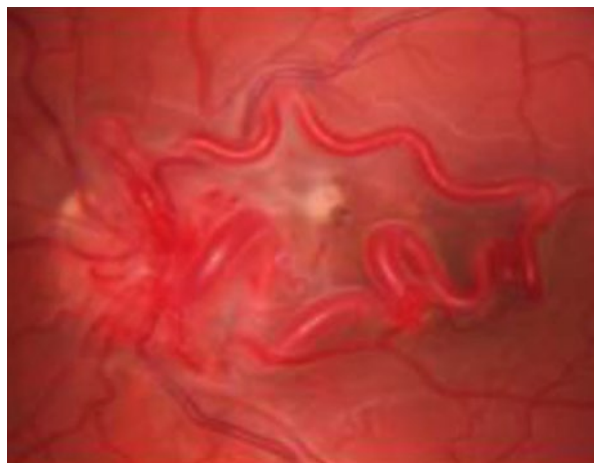
e hiperrefletividade da retina interna.<sup>10</sup> Apresentam espaços opticamente vazios (*moth eaten areas*; áreas “comidas por traças”) que traduzem zonas calcificadas ou cavitações (figura 5C).<sup>8,10</sup> Pode coexistir desorganização ou compressão da retina externa, cone de sombra posterior pelas calcificações e neovascularização da coroideia.<sup>10</sup> Na ecografia a lesão apresenta-se como um tumor sólido, podendo ser hiperrefletiva com cone de sombra posterior pelo componente cálcico (figura 5D).<sup>8</sup> Na AF o HAR tem um padrão típico, observando-se bloqueio precoce da fluorescência, seguida de hiperfluorescência do plexo capilar intratumoral e difusão tardia.<sup>9</sup>

O CET também pode cursar com lesões focais atróficas do EPR, semelhantes às lesões provocadas pela histoplasmose, angiofibromas da pálpebra, atrofia setorial da íris e colobomas da íris ou coriorretinianos.<sup>1,7</sup>

## FACOMATOSSES POUCO FREQUENTES

### Facomatose pigmentovascular:

Esta facomatose rara predispõe ao aparecimento tanto de hemangiomas difusos da coroideia como de melanomas da coroideia.<sup>11</sup>



**Fig. 6** | Malformação arteriovenosa do olho esquerdo em doente com síndrome de Wyburn-Mason.

**Síndrome de Wyburn-Mason:**

Do ponto de vista oftalmológico, esta síndrome caracteriza-se pela presença de uma malformação arteriovenosa (MAV) unilateral da retina, visível à fundoscopia (figura 6).<sup>1</sup> Deve ser realizada RMN para se determinar a presença e extensão de MAV intracranianas.<sup>1</sup>

**Referências**

1. Woodward LM. Ocular manifestations of phakomatoses. *Int Ophthalmol Clin* 2014;54(3):105-10.
2. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, et al. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. *J Ophthalmol* 2016;2016:3043026.
3. Mallone F, Lucchino L, Giustini S, et al. An update on choroidal abnormalities and retinal microvascular changes in neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):223.
4. Ardern-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2. *J Child Neurol* 2017;32(1):9-22.
5. Shields CL, Materin MA, Shields JA. Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(3):141-54.
6. Mantelli F, Bruscolini A, La Cava M, et al. Ocular manifestations of Sturge-Weber syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Ophthalmol* 2016;10:871-8.
7. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85(4):420-3.
8. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2017;45(1):81-6.
9. Mennel S, Meyer CH, Eggarter F, et al. Autofluorescence and angiographic findings of retinal astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis. *Ophthalmologica* 2005;219(6):350-6.
10. Shields CL, Say EAT, Fuller T, et al. Retinal Astrocytic Hamartoma Arises in Nerve Fiber Layer and Shows "Moth-Eaten" Optically Empty Spaces on Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2016;123(8):1809-16.
11. Abdolrahimzadeh S, Pugi DM, de Paula A, et al. Ocular manifestations in phakomatosis pigmentovascularis: Current concepts on pathogenesis, diagnosis, and management. *Surv Ophthalmol* 2021;66(3):482-92.



## 17 Como diagnosticar e tratar o hemangioma da coroideia?

Ana Margarida Ferreira, Rodrigo Vilares-Morgado,  
Ângela Carneiro

---

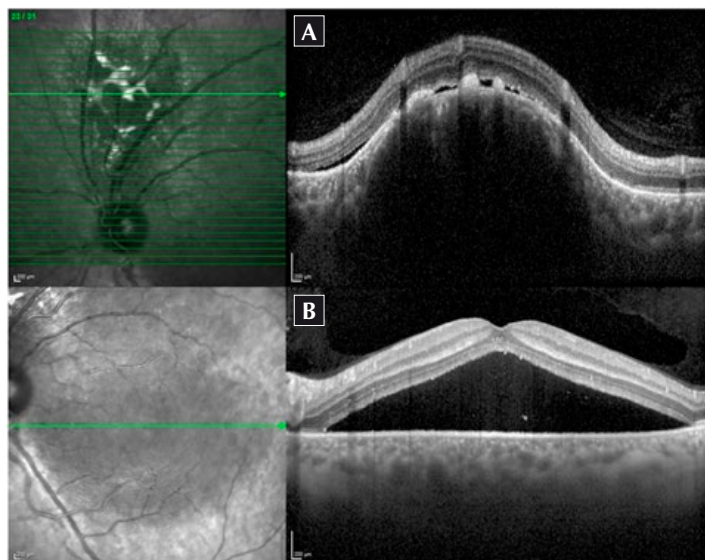
Os hemangiomas da coroideia (HC) correspondem a tumores vasculares benignos que podem assumir duas formas clínicas distintas – hemangiomas circunscritos (isolados, tipicamente unilaterais, não síndromicos e geralmente diagnosticados na 3ª - 4ª década de vida) e hemangiomas difusos (síndromicos, maioritariamente subjacentes à síndrome de *Sturge-Weber*, sendo diagnosticados na infância e tipicamente unilaterais, embora também possam ser bilaterais). Os hemangiomas difusos no contexto de *Sturge-Weber* associam-se muitas vezes à presença de *nevus flammeus* facial ipsilateral (mancha em vinho do Porto) e ao desenvolvimento de glaucoma secundário.<sup>1,2</sup>

A apresentação clínica dos HC é muitas vezes inespecífica. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentarem queixas de diminuição indolor da acuidade visual (AV), alteração da visão cromática, metamorfopsia ou escotoma. Os sintomas surgem devido à presença do hemangioma, à acumulação de fluido subretiniano (FSR) na mácula ou a alterações degenerativas retinianas (incluindo hiperplasia e metaplasia fibrosa do epitélio pigmentado da retina (EPR)). Estes tumores desenvolvem-se tipicamente no polo posterior e região peripapilar. O diagnóstico clínico baseia-se na observação do fundo ocular sob midríase farmacológica, em que é possível observar a lesão característica de HC – lesão coroideia discretamente elevada (“*dome-shaped*”), redonda ou oval, de bordos moderadamente bem definidos, cujas dimensões são variáveis e com uma coloração discretamente vermelho-alaranjada (figura 1).

Relativamente à caracterização diagnóstica multimodal dos HC, a tomografia de coerência ótica (OCT), especialmente na modalidade de *enhanced depth image* (EDI) permite-nos evidenciar a presença de uma lesão cupuliforme na coroideia, com refletividade média mas não homogénea e contorno anterior regular, preservando a arquitetura da retina interna e externa. O OCT permite ainda a documentação de complicações associadas à presença do hemangioma (FSR, fluido intrarretiniano (FIR) ou calcificações coroideias) (figura 2).<sup>3</sup> Na angiografia por tomografia de coerência óptica



**Fig. 1** Retinografias de três doentes com hemangiomas coroideus (HC).  
**A.** HC circunscrito de localização peripapilar superior.  
**B.** HC circunscrito de grandes dimensões que ocupa praticamente toda a região macular (lesão elevada de coloração vermelho-alaranjada, com aparência *tomato ketchup*).  
**C.** HC circunscrito na temporal à fóvea (lesão macular com crescimento endofítico, não melânica, de coloração alaranjada).



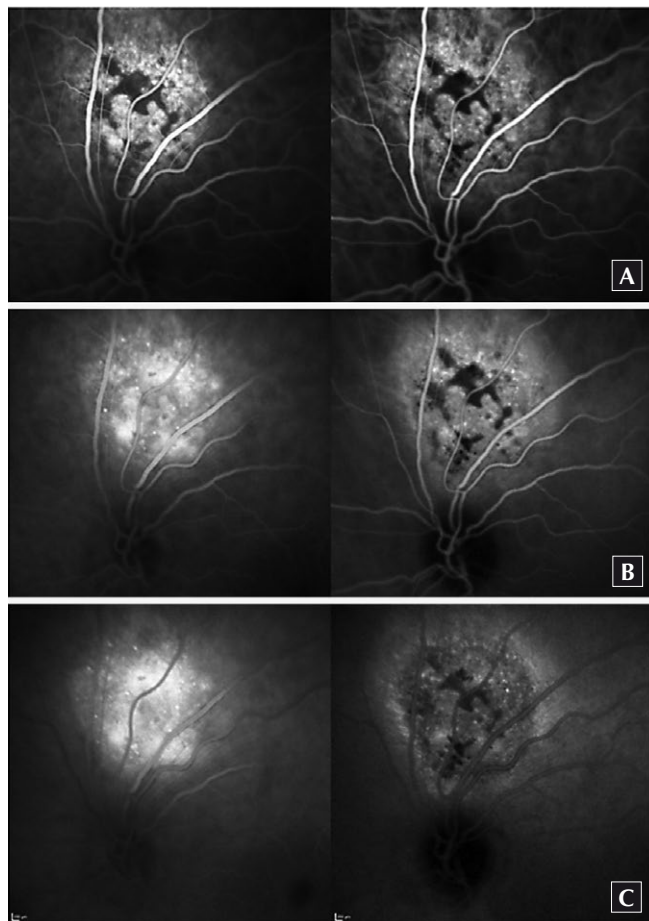
**Fig. 2** SD-OCT com EDI do olho esquerdo de um doente com hemangioma corouideu circunscrito de localização peripapilar superior.  
**A.** É evidente uma elevação cupuliforme da retina neurosensorial, de superfície regular, muito discreta ondulação do EPR, com 3 pequenas lesões hiperrefletivas no espaço subretiniano e pequena quantidade de FSR associado.  
**B.** Linha macular com presença de descolamento seroso da retina neurosensorial (acumulação de fluido subretiniano associado a exsudação pelo hemangioma que se encontra superiormente) (2.B).

(OCTA), os HC apresentam caracteristicamente um padrão regular *sponge-like* de vasos intrínsecos tumorais dilatados e interconectados. A ecografia modo-B é um exame não invasivo muito útil para o diagnóstico multimodal dos HC, já que tipicamente demonstra uma elevação *dome-shaped* ou fusiforme, com alta refletividade interna e numerosas interfaces ecogénicas. Os HC difusos apresentam-se tipicamente como espessamento coroideu posterior generalizado associado a uma escavação proeminente do disco óptico.

Contudo, o exame auxiliar de diagnóstico *goldstandard* para o diagnóstico de HC continua a ser a angiografia com verde de indocianina (ICG) que, apesar de ser um exame invasivo, permite o estudo da vasculatura intrínseca do tumor, evidenciando de forma clara a extensão total do hemangioma. O achado mais comum na ICG é a presença de uma hiperfluorescência intensa da lesão nas fases mais precoces (pelo preenchimento rápido dos grandes vasos coroideus do hemangioma), seguido de um *washout* tardio na porção central da lesão, que se torna mais hipofluorescente do que a coroideia adjacente (pela baixa resistência e alto fluxo do tumor vascular).<sup>4</sup> Adicionalmente, a angiografia fluoresceínica permite observar um padrão de hiperfluorescência muito precoce dos vasos coroideus de grande calibre (nas fases pré-arterial e arterial precoce) e hiperfluorescência na área correspondente à lesão e FSR associado nas fases mais tardias (figuras 3 e 4).

Relativamente ao diagnóstico diferencial, os hemangiomas circunscritos devem ser diferenciados de melanoma coroideu amelanótico, metástases coroideias, coriorretinopatia serosa central ou esclerite nodular posterior. Já os hemangiomas difusos devem ser distinguidos de quadros de retinopatia pigmentar-*like*, infiltração leucémica da coroideia, síndrome de efusão uveal e esclerite posterior difusa.<sup>5</sup>

A diminuição da AV (pelo envolvimento macular significativo dos HC, com exsudação associada, *shift* hipermetrópico e/ou alterações degenerativas da retina e EPR) é a principal indicação para o tratamento dos HC. O tipo de tratamento a instituir deve ter em consideração o tipo de hemangioma e complicações associadas.<sup>5</sup> O tratamento é habitualmente eficaz na resolução dos sintomas visuais e na melhoria objetiva da AV, associado a uma boa resposta anatómica. Sem tratamento, estas lesões podem cursar com uma maculopatia exsudativa exuberante, com compromisso visual irreversível. Mesmo doentes assintomáticos com HC sem exsuda-



**Fig. 4** AF e ICG do olho esquerdo de um doente com hemangioma coroideu circunscrito de localização peripapilar superior.

**A.** Minuto 2:14, onde se verifica uma hiperfluorescência intensa da lesão nas fases mais precoces do ICG, associado a hiperfluorescência muito precoce dos vasos coroideus de grande calibre (antes ou simultaneamente ao preenchimento das arteríolas retinianas).

**B.** Minuto 9:27 do angiograma, com hiperfluorescência do tumor na fase intermédia.

**C.** Minuto 19:34, em que ocorre washout tardio na porção central da lesão (que se torna mais hipofluorescente do que a coroideia adjacente), associado a hiperfluorescência na angiografia fluoresceínica na área correspondente à lesão.

ção podem desenvolver alterações atróficas do EPR e degenerescência cistóide da retina neurossensorial (NS) ao longo do tempo. Desta forma, doentes assintomáticos devem ser vigiados de forma sistematizada, com recurso a imagem multimodal retiniana, para deteção precoce de alterações estruturais e/ou funcionais do EPR e retina NS. Esta monitorização permite ainda avaliar a presença de sinais de exsudação, crescimento da lesão ou aparecimento de outras lesões coroideias de novo. Os doentes devem ser alertados para os principais sinais de alarme que devem motivar recorrência mais precoce aos serviços de saúde oftalmológicos urgentes (o que inclui o ensino de uma correta utilização da grelha de Amsler).

Em doentes sintomáticos com diminuição objetiva da AV, existem duas principais modalidades terapêuticas que podem ser utilizadas, com claro benefício. A terapia fotodinâmica (TFD) tem sido usada no tratamento de HC circunscritos de pequenas dimensões, sendo o tratamento de 1<sup>a</sup> linha nestes casos selecionados em vários centros.<sup>6</sup> Após perfusão intravenosa de um agente fotossensibilizante (Verteporfina, Visudyne<sup>®</sup>, derivado da benzoporfirina que se acumula preferencialmente no EPR e que apresenta elevada afinidade para os vasos coroideus) é feita a estimulação da área retiniana a ser tratada com laser díodo de comprimento de onda de 689 nm, induzindo um efeito fotoquímico que cursa com um aumento do stress oxidativo ao nível das células endoteliais e oclusão seletiva dos vasos anormais da coroideia.<sup>7</sup> Isto permite a regressão do hemangioma com dano mínimo da retina NS adjacente, podendo, no entanto, ser necessárias múltiplas sessões terapêuticas.<sup>8</sup> A eficácia nos casos de HC difusos é baixa, com ausência de melhoria da AV em muitos doentes. A terapêutica intravítrea com agentes anti-fator de crescimento vascular endotelial (anti-VEGF) é uma abordagem muito utilizada como primeira linha nos doentes que se apresentam com exsudação associada ao hemangioma e/ou tumores de localização subfoveal, a condicionar perda de visão, ao limitar a permeabilidade vascular e proliferação endotelial.<sup>9</sup> Pode ser utilizada de forma isolada ou em combinação com a TFD (maximizando o efeito terapêutico da TFD nos casos de HC com exsudação macular persistente).<sup>10</sup> Por fim, existem múltiplas outras modalidades terapêuticas já exploradas no tratamento dos HC, as quais incluem fotocoagulação laser, crioterapia ou radioterapia externa. Estas terapêuticas são preteridas para casos refratários à TFD e terapêutica intravítrea com anti-VEGF, tendo em conta os seus efeitos laterais consideravelmente mais deletérios.

## Referências

---

1. Anand R, Augsburger JJ, Shields JA. Circumscribed choroidal hemangiomas. *Archives of Ophthalmology*. 1989;107(9):1338-42.
2. Celebi S, Alagöz G, Aykan U. Ocular findings in Sturge-Weber syndrome. *European journal of ophthalmology*. 2000;10(3):239-43.
3. Shields CL, Manalac J, Das C, et al. Review of spectral domain enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the choroid. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2015;63(2):117.
4. Arevalo JF, Shields CL, Shields JA, et al. Circumscribed choroidal hemangioma: characteristic features with indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology*. 2000;107(2):344-50.
5. Schmidt-Erfurth UM, Michels S, Kusserow C, et al. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2284-94.
6. Singh A, Kaiser P, Sears J, et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *British journal of ophthalmology*. 2004;88(11):1414-8.
7. van Dijk EH, van Rijssen TJ, Subhi Y, et al. Photodynamic therapy for chorioretinal diseases: a practical approach. *Ophthalmology and therapy*. 2020;9:329-42.
8. Pérez-González D, Goldstein M, Igllicki M, et al. Half-dose photodynamic therapy as a novel treatment protocol for circumscribed choroidal hemangioma. *Life*. 2022;12(11):1748.
9. Sagong M, Lee J, Chang W. Application of intravitreal bevacizumab for circumscribed choroidal hemangioma. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2009;23(2):127-31.
10. Hsu C-C, Yang C-S, Peng C-H, et al. Combination photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab used to treat circumscribed choroidal hemangioma. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2011;74(10):473-7.

## 18 Como diferenciar as malformações vasculares retinianas dos tumores vasculares da retina?

Bruno Barbosa Ribeiro, Miguel Lume

---

As malformações arteriovenosas (MAV) retinianas (hemangioma racemoso) são uma entidade rara e esporádica que podem afetar a íris e a retina peripapilar ou periférica, e caracterizam-se pela presença de comunicação arteriovenosa anômala.<sup>1-3</sup> Assumem a designação síndrome de Wyburn-Mason quando associadas a MAV mesencefálica. A sua presença é frequentemente detetada na infância tardia, frequentemente como achado acidental ou como causa de diminuição da acuidade visual, sendo que habitualmente não são passíveis de tratamento.<sup>1-3</sup>

As MAVs retinianas são classificadas em três grupos, de acordo com a sua gravidade: macrovasos retinianos anómalos com rede capilar ou arteriolar anômala entre os principais vasos da MAV (grupo 1); comunicação direta entre artéria e veia sem qualquer rede capilar ou arteriolar interveniente (grupo 2); MAVs extensas com comunicação arterio-venosa direta e extensa, tortuosidade, ingurgitamento vascular e ausência de distinção entre o ramo arterial e venoso (grupo 3).<sup>4</sup> A angiografia fluoresceínica (AF) é o meio complementar de diagnóstico mais útil. Permite a caracterização das MAVs bem como a presença/ausência de capilares intervenientes, sendo que classicamente não apresentam difusão de fluoresceína, embora estejam descritos alguns casos de difusão nas MAVs tipo 3.<sup>3,4</sup>

Por seu lado, os tumores vasculares retinianos incluem três entidades clínicas distintas: o hemangioma cavernoso, o hemangioblastoma capilar retiniano (HCR), e o tumor retiniano vasoproliferativo.

O hemangioma cavernoso é um tumor vascular benigno e frequentemente esporádico. Caracteriza-se por dilatações saculares em cacho-de-uva, com parede vascular pouco espessa na retina interna ou cabeça do nervo ótico. O seu fluxo vascular deriva da circulação retiniana, com baixo fluxo, assumindo um padrão característico na AF, com preenchimento lento das dilatações aneurismáticas e distinção da interface eritrócitos/plasma.<sup>5,6</sup> A difusão de fluoresceína está ausente, auxiliando no diagnóstico diferencial com HCR, e telangiectasias retinianas. De facto, dada a sua origem pré-natal (com

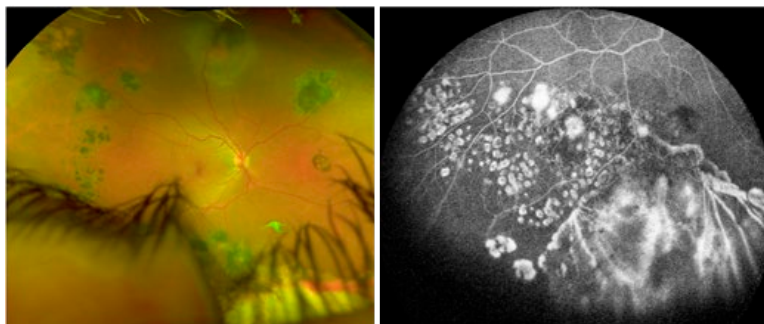


**Fig. 1** | Hemangioma cavernoso em localização peri-papilar (RETMED CHUdSA).

preservação das junções inter-celulares) estas lesões não se associam a exsudação, pelo que o seu tratamento raramente está indicado.<sup>5,6</sup> (figura 1)

Outro tumor vascular retiniano, o HCR, é habitualmente detetado na 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> décadas de vida, e pode surgir isoladamente ou associado a síndrome de von Hippel Lindau (VHL).<sup>7,8</sup> A lesão é habitualmente esférica e possui tom violáceo com dilatação e ingurgitamento da arteríola e vénula acompanhantes, por vezes com estreitamento e dilatação segmentar fusiforme.<sup>9</sup> Dado que o HCR é frequentemente a primeira manifestação de síndrome VHL, o seu diagnóstico deve motivar a referenciação a consulta de Genética e rastreio de anomalias vasculares e oncológicas (hemangioblastoma cerebeloso, carcinoma de células renais, feocromocitoma).<sup>7,10</sup> Na AF é possível observar preenchimento imediato da artéria aferente, seguido de preenchimento do leito vascular e subseqüentemente da veia eferente. Por contraponto às MAVs, uma lesão ativa apresenta tipicamente difusão exuberante para a cavidade vítrea. O tratamento depende da localização e das dimensões do tumor, sendo que a fotocoagulação LASER é o tratamento de eleição para tumores de reduzidas dimensões (<3 mm). A injeção intravítrea de anti-VEGF pode ser útil na presença de fluído subretiniano mas exibe pouco efeito na redução das dimensões do tumor, pelo que o prognóstico é reservado para pacientes com HCR justa-papilares ou de elevadas dimensões.<sup>4</sup> A avaliação seriada é obrigatória pela alta probabilidade de surgimento de novas lesões.<sup>7,10</sup> (figura 2)



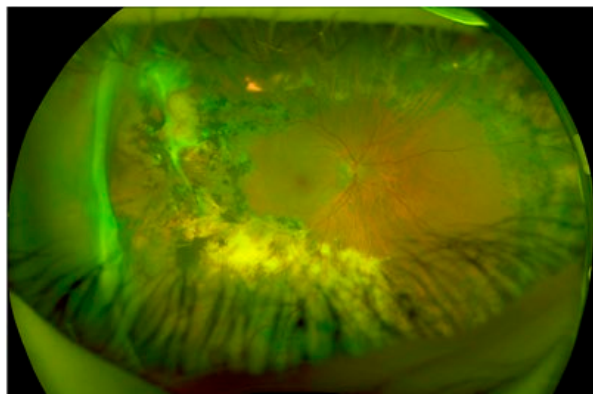


**Fig. 2** | Retinografia campo ultra-amplu e angiografia fluoresceínica exibindo vários HCR fotoocoagulados e difusão fluoresceínica subjacente a focos de atividade (RETMED CHUdSA).

O terceiro tipo de tumor vascular retiniano são os tumores retinianos vasoproliferativos. Estes surgem na 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> décadas de vida, e podem ser primários (mais frequente) ou secundários a patologia ocular pré-existente (inflamatória, traumática, degenerativa).<sup>11</sup> A sua natureza permanece desconhecida, mas a análise histológica revela células gliais e rede de capilares finos com vasos tortuosos.<sup>12</sup> Clinicamente, apresentam-se como massas vasculares amareladas/róseas na retina periférica, tipicamente sem um vaso aferente, por oposição ao HCR. O tratamento envolve a fotocoagulação laser periférica dos tratos vasculares, a crioterapia transcleral e a Terapêutica Fotodinâmica (TFD) com verteporfina para as lesões mais posteriores. Apesar disso, o prognóstico é frequentemente condicionado pela presença de edema macular, membrana epiretiniana e fibrose macular, sendo nestes casos útil a injeção intravítrea de anti-VEGF e/ou Corticosteroide.<sup>3,11</sup> (figura 3)

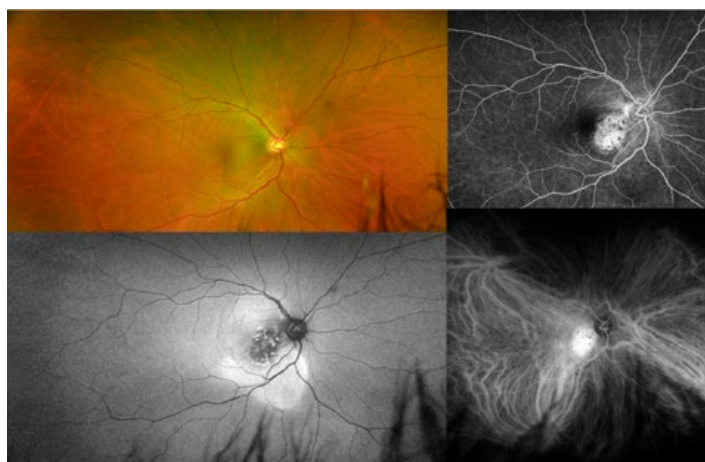
Por fim, devemos considerar o hemangioma coroideu (HC) como diagnóstico diferencial de todas estas patologias. O HC pode surgir isoladamente de forma esporádica ou associado a síndrome de Sturge-Weber (angiomatose encéfalo-facial).<sup>13</sup> O HC pode ocorrer na sua forma difusa em associação com síndrome de Sturge-Weber, ipsilateralmente ao *nevus flammeus* facial<sup>14</sup> ou na sua forma circunscrita.<sup>15</sup> A AF e a angiografia com verde de indocianina (VIC) são exames muito úteis para o seu diagnóstico. (figura 4)

Em conclusão, há vários achados clínicos e imagiológicos que nos permitem diferenciar as malformações vasculares retinianas



**Fig. 3** | Retinografia de campo ultra-amplu exibindo tumor vasoproliferativo retiniano submetido a terapêutica fotodinâmica com verteporfina, fotocoagulação LASER e crioterapia transcleral (RETMED CHUdSA).

dos tumores vasculares retinianos. Para nos auxiliar nessa distinção, apresentamos um resumo das principais características de cada patologia na tabela 1.



**Fig. 4** | Retinografia campo ultra-amplu, auto-fluorescência exibindo hemangioma coroideu peri-papilar, angiografia fluoresceínica e verde Indocianina (RETMED CHUdSA).

Tabela 1

Diagnóstico diferencial clínico e imagiológico

Entidade	Características fundoscópicas	Angiografia fluorescência/VIC	Complicações	Tratamento	Associações
<b>MAV tipo I</b>	Vasos retinianos anômalos interligados por rede capilar ou arteriolar	Realce do vaso em fase arterial;	Exsudação retiniana (exsudados duros)		
<b>MAV tipo II</b>	Comunicação direta entre artéria e veia sem qualquer rede capilar ou arteriolar interveniente (grupo 2)	Presença/Ausência de rede capilar interveniente;	Edema macular (secundário a oclusão vascular)	Habitualmente não passíveis de tratamento;	
<b>MAV tipo III</b>	MAV's extensas com comunicação arterio-venosa direta e extensa, tortuosidade, ingurgitamento vascular e ausência de distinção entre o ramo arterial e venoso; aspecto vermelho-vivo devido à presença de sangue arterial oxigenado;	Ausência de difusão fluorescência (MAV tipo I);	Formação de novas MAVs Disrupção de fotoreceptores maculares; Hemorragia retiniana;		MAV intracraniana (Síndrome Wyburn-Mason);
<b>Hemangioma cavernoso</b>	Dilatação sacular com aspecto em cacho-de-uva	Preenchimento lento das dilatações aneurismáticas com distinção da interface eritrócitos/plasma; Ausência de difusão fluorescência;	Tipicamente benigno e não associado a exsudação;	Tipicamente benigno e sem necessidade de tratamento;	
<b>Hemangioblastoma capilar retiniano (HCR)</b>	Lesão esférica, tom violáceo, com dilatação e engorgitamento da artéria e vênula acompanhantes, por vezes com estreitamento e dilatação segmentar fusiforme	Preenchimento imediato da artéria aferente, seguido de preenchimento do leito vascular, hiperfluorescência e preenchimento abundante da veia eferente; Difusão fluorescência exuberante	Exsudação retiniana (exsudados duros, descolamento de retina exsudativo) Edema macular (secundário a oclusão vascular)	Fotocoagulação LASER Crioterapia transconjuntival Injeção intra-vítrea de anti-VEGF (presença de fluido subretiniano)	Síndrome de von Hippel-Lindau (referência a consulta de Genética e rastreio de complicações sistêmicas)
<b>Tumor retiniano vasoproliferativo</b>	Massa vascular amarelada/rósea na retina periférica, tipicamente sem um vaso aferente, por oposição ao HCR;	Tortuosidade vascular, difusão fluorescência e exsudação retiniana;	Edema macular cistoide Alterações degenerativas EPR	Terapêutica fotodinâmica (TFD) com verteporfina Crioterapia transconjuntival	Primário ou secundário a patologia ocular pré-existente (inflamatória, traumática, degenerativa)
<b>Hemangioma coróideu</b>	Lesão arredondada, vermelho-alaranjada (forma circunscrita), fundo vermelho saturado e espessamento coróideu difuso (forma difusa)	VIC: hiperflicianescência precoce com pico aos 3-4 minutos e washout tardio na porção central da lesão (anel característico hiperflicianescente)		TFD com verteporfina	Síndrome de Sturge-Weber

## Referências

---

1. Wyburn Mason R. Arteriovenous Aneurysm of Mid-brain and Retina, Facial Naevi and Mental Changes. *Brain*. 1943 Sep 1;66(3):163-203.
2. So JM, Mishra C, Holman RE. Wyburn-Mason Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jul 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493218/>
3. Irvine F, O'Donnell N, Kemp E, et al. Retinal vasoproliferative tumors: surgical management and histological findings. *Arch Ophthalmol*. 2000 Apr;118(4):563-9.
4. Archer DB, Deutman A, Ernest JT, et al. Arteriovenous communications of the retina. *Am J Ophthalmol*. 1973 Feb;75(2):224-41.
5. Gass JD. Cavernous hemangioma of the retina. A neuro-oculo-cutaneous syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1971 Apr;71(4):799-814.
6. Dobyns WB, Michels VV, Groover RV, et al. Familial cavernous malformations of the central nervous system and retina. *Ann Neurol*. 1987 Jun;21(6):578-83.
7. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
8. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology*. 2002 Oct;109(10):1799-806.
9. Saitta A, Nicolai M, Giovannini A, et al. Juxtapapillary Retinal Capillary Hemangioma: New Therapeutic Strategies. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2014;3(3):71-5.
10. Wiley HE, Krivosic V, Gaudric A, et al. Management of Retinal Hemangioblastoma in Von Hippel-Lindau Disease. *Retina*. 2019 Dec;39(12):2254-63.
11. Shields CL, Shields JA, Barrett J, et al. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol*. 1995 May;113(5):615-23.
12. Heimann H, Bornfeld N, Vij O, et al. Vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol*. 2000 Oct;84(10):1162-9.
13. Witschel H, Font RL. Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 1976;20(6):415-31.
14. Sullivan TJ, Clarke MP, Morin JD. The ocular manifestations of the Sturge-Weber syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992;29(6):349-56.
15. Anand R, Augsburger JJ, Shields JA. Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch Ophthalmol*. 1989 Sep;107(9):1338-42.

# 19 Tumores vasculares retinianos periféricos, como diagnosticar e tratar?

Bruno Teixeira, Rufino Silva

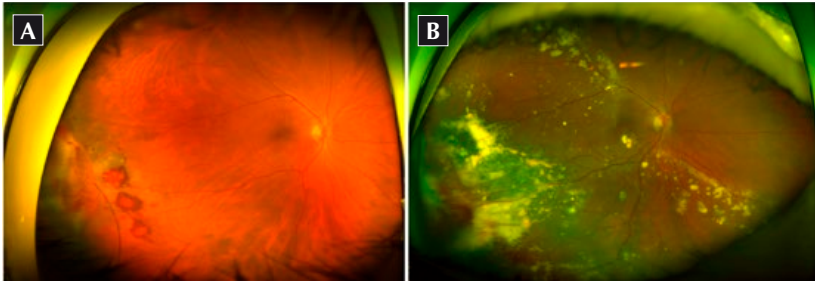
---

## INTRODUÇÃO

O tumor vascular retiniano periférico, atualmente designado por tumor vasoproliferativo retiniano (TVPR), designa um tumor benigno raro que afeta habitualmente a retina pré-equatorial, sobretudo a inferior.<sup>1</sup> Histologicamente é composto por células gliais numa rede de capilares finos com vasos dilatados.<sup>2</sup> É uma entidade relativamente recente, tendo sido descrita pela primeira vez por Shields *et al* (1983).<sup>3</sup> O TVPR é atualmente classificado como primário (74% dos casos) ou secundário (26%), consoante a ausência ou presença de outros achados oftalmológicos, respetivamente.<sup>4</sup> As causas secundárias incluem *pars planite*, toxoplasmose ocular, retinopatia pigmentar, doença de Coats, traumatismo ocular, entre outras.<sup>4,5</sup> A ameaça à saúde visual destas lesões advém do risco de complicações associadas, como o edema macular, hemovítreo, membrana epiretiniana e descolamento da retina exsudativo – numa série de casos com 295 olhos, estas complicações causaram uma melhor acuidade visual corrigida (MAVC) de 20/200 ou pior em 18% dos casos.<sup>4</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TVPR é clínico. À fundoscopia as lesões apresentam-se amarelo-avermelhadas devido à sua natureza vascular e exsudativa, habitualmente com margens pouco definidas (figura 1). Podem ainda observar-se *feeder vessels* (em 57% dos casos),<sup>4</sup> apesar de serem menos frequentes e habitualmente de menor calibre do que no caso do hemangioma capilar da retina – neste, os *feeder vessels* são normalmente proeminentes e as lesões laranja-avermelhadas, redondas e mais circunscritas.<sup>6</sup> Classicamente as lesões do TVPR estão localizadas na periferia inferior (cerca de 67% dos casos na retina inferotemporal e 14% na retina inferonasal).<sup>4</sup> Contrariamente ao TVPR primário, as lesões de causa secun-



**Fig. 1** Aparência fundoscópica do TVPR. **A.** Antes do tratamento. **B.** Depois do tratamento com crioterapia, com exsudação intraretiniana associada. Imagens reproduzidas com permissão (cortesia da Dr.<sup>a</sup> Cristina Fonseca).

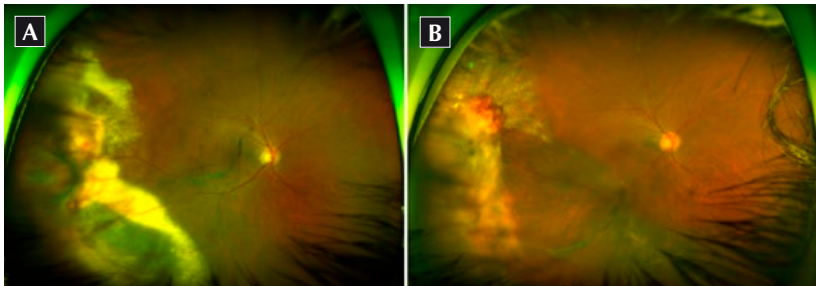
dária são mais frequentemente multifocais e bilaterais. Além disso, tendem a apresentar-se em doentes mais jovens – idade média de 38 anos no TVPR secundário e 46 no TVPR primário. Clinicamente, o TVPR secundário é mais frequentemente sintomático e tem pior acuidade visual.<sup>4</sup>

Apesar do diagnóstico ser clínico, existem várias modalidades imagiológicas que podem ser úteis na caracterização das lesões. Dada a sua natureza periférica, a angiografia fluoresceínica clássica tem pouca utilidade. No entanto, caso seja possível captar imagens por tecnologia de campo amplo, a lesão revela preenchimento rápido nas fases precoces com progressiva hiperfluorescência e *leakage* difuso nas fases tardias. A ecografia pode também ser útil no estudo da morfologia e das características ecográficas internas do tumor. Habitualmente observa-se uma massa densa e elevada na retina com alta hiperefletividade interna no modo A. No que diz respeito ao OCT, caso se consiga obter um corte da lesão, este pode ser útil na quantificação da exsudação e de possíveis alterações do epitélio pigmentado.<sup>6</sup>

## TRATAMENTO

Apesar do TVPR ter uma localização periférica, não é incomum causar disfunção macular e conseqüente perda de visão. Na série de casos de Shields *et al* (2013) referida anteriormente,<sup>4</sup> a MAVC à apresentação foi de 20/60 ou pior em 39% dos casos. No caso de lesões periféricas sem afetação macular, pode optar-se por vigilância. Nos

casos em que se verifica disfunção macular, pode optar-se por tratamento. Neste âmbito, foram já descritas várias modalidades terapêuticas, como fotocoagulação laser (transpupilar ou endolaser),<sup>7</sup> terapia fotodinâmica,<sup>8</sup> crioterapia<sup>1,9</sup> (figura 2), endoressecção trans-vítrea,<sup>2,10,11</sup> braquiterapia<sup>12,13</sup> e anti-VEGF intravítreo.<sup>14,15</sup> Apesar das várias abordagens, atualmente não há consenso sobre a terapêutica mais eficaz.<sup>16</sup> Nesse sentido, a escolha da modalidade terapêutica é habitualmente baseada no tamanho e localização do tumor, bem como na presença de complicações vítreoretinianas associadas. De modo geral, tende a optar-se pelas modalidades de laser quando as lesões têm menor diâmetro e espessura ( $\leq 3$  mm); pela crioterapia quando as lesões têm maior diâmetro ( $\leq 6$  mm) mas pouca espessura ( $\leq 3$  mm); pela braquiterapia nas lesões com maior espessura ( $> 3$  mm); pelos fármacos anti-VEGF nos casos mais exsudativos e de elevada vascularidade; e pela cirurgia vítreoretiniana no caso de complicações, como descolamentos de retina tracionais, membrana epiretiniana e hemovítreo refratário.<sup>17</sup>



**Fig. 2** | A. Antes do tratamento, com exsudação intraretiniana. B. Depois do tratamento com crioterapia. Imagens reproduzidas com permissão (cortesia da Dr.<sup>a</sup> Cristina Fonseca).

## Referências

1. Kiri H, Raval V, Ali H, Das AV, Kaliki S. Vasoproliferative retinal tumors: Clinical presentation and treatment outcome. *Eur J Ophthalmol.* 2023 Jul;33(4):1596-1603. doi: 10.1177/11206721221149075. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36575603.

2. Irvine F, O'Donnell N, Kemp E, Lee WR. Retinal vasoproliferative tumors: surgical management and histological findings. *Arch Ophthalmol*. 2000 Apr;118(4):563-9. doi: 10.1001/archophth.118.4.563. PMID: 10766145.
3. Shields JA, Decker WL, Sanborn GE, Augsburger JJ, Goldberg RE. Presumed acquired retinal hemangiomas. *Ophthalmology*. 1983 Nov;90(11):1292-300. doi: 10.1016/s0161-6420(83)34389-x. PMID: 6664668.
4. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, Rojanaporn D, Shukla SY, Reilly B, Shields JA. Retinal vasoproliferative tumors: comparative clinical features of primary vs secondary tumors in 334 cases. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar;131(3):328-34. doi: 10.1001/2013.jamaophthalmol.524. PMID: 23494037.
5. Makdoui K, Crafoord S. Vasoproliferative retinal tumours in a Swedish population. *Acta Ophthalmol*. 2011 Feb;89(1):91-4. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01662.x. PMID: 19860770.
6. Turell ME, Singh AD. Vascular tumors of the retina and choroid: diagnosis and treatment. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jul;17(3):191-200. doi: 10.4103/0974-9233.65486. PMID: 20844673; PMCID: PMC2934709.
7. Krivosic V, Massin P, Desjardins L, Le Hoang P, Tadayoni R, Gaudric A. Management of idiopathic retinal vasoproliferative tumors by slit-lamp laser or endolaser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jul;158(1):154-161.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.005. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24631475.
8. Chan RP, Lai TY. Photodynamic therapy with verteporfin for vasoproliferative tumour of the retina. *Acta Ophthalmol*. 2010 Sep;88(6):711-2. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01447.x. PMID: 21089226.
9. Shields CL, Shields JA, Barrett J, De Potter P. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol*. 1995 May;113(5):615-23. doi: 10.1001/archophth.1995.01100050083035. PMID: 7748132.
10. Smith J, Steel D. The surgical management of vasoproliferative tumours. *Ophthalmologica*. 2011;226 Suppl 1:42-5. doi: 10.1159/000328209. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21778779.
11. Gibran SK. Trans-vitreous endoresection for vasoproliferative retinal tumours. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Nov;36(8):712-6. doi: 10.1111/j.1442-9071.2008.01880.x. PMID: 19128373.



12. Cohen VM, Shields CL, Demirci H, Shields JA. Iodine I 125 plaque radiotherapy for vasoproliferative tumors of the retina in 30 eyes. *Arch Ophthalmol*. 2008 Sep;126(9):1245-51. doi: 10.1001/archophth.126.9.1245. PMID: 18779485.
13. Anastassiou G, Bornfeld N, Schueler AO, Schilling H, Weber S, Fluehs D, Jurklics B, Vij O, Sauerwein W. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for symptomatic vasoproliferative tumours of the retina. *Br J Ophthalmol*. 2006 Apr;90(4):447-50. doi: 10.1136/bjo.2005.081422. PMID: 16547325; PMCID: PMC1856982.
14. Rogers C, Damato B, Kumar I, Heimann H. Intravitreal bevacizumab in the treatment of vasoproliferative retinal tumours. *Eye (Lond)*. 2014 Aug;28(8):968-73. doi: 10.1038/eye.2014.113. Epub 2014 May 30. PMID: 24875225; PMCID: PMC4135251.
15. Saito W, Kase S, Fujiya A, Dong Z, Noda K, Ishida S. Expression of vascular endothelial growth factor and intravitreal anti-VEGF therapy with bevacizumab in vasoproliferative retinal tumors. *Retina*. 2013 Oct;33(9):1959-67. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182923490. PMID: 23652580.
16. Rennie IG. Retinal vasoproliferative tumours. *Eye (Lond)*. 2010 Mar;24(3):468-71. doi: 10.1038/eye.2009.305. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20075974.
17. Honavar SG. Retinal vasoproliferative tumor - A proposal for classification. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Feb;66(2):185-186. doi: 10.4103/ijo.IJO\_128\_18. PMID: 29380753; PMCID: PMC5819090.



## 20 Hemangioma capilar e hemangioma cavernoso da retina: como diagnosticar e como tratar?

Joana Santos Oliveira, Susana Penas

O **Hemangioma capilar da retina (HCaPR)** é um tumor vascular benigno da retina que se pensa ser uma malformação hamartomatosa, não presente ao nascimento. Geralmente manifesta-se como uma lesão única, unilateral, mais frequente na retina periférica temporal. No entanto, cerca de 15% dos HCaPR podem aparecer na área justapapilar.<sup>1</sup>

À fundoscopia, é identificada uma lesão arredondada ou ovalada, bem delimitada, de cor laranja-avermelhada, com um ou mais vasos aferentes (*feeder-vessels*) e vaso eferente proeminente e tortuoso. (figura1) O crescimento pode ser exofítico (em direção ao vítreo), endofítico (cresce para as camadas externas da retina, podendo simular edema crónico do disco se justapapilar) ou sésil (subtil, mais difícil de diagnosticar).<sup>1</sup>



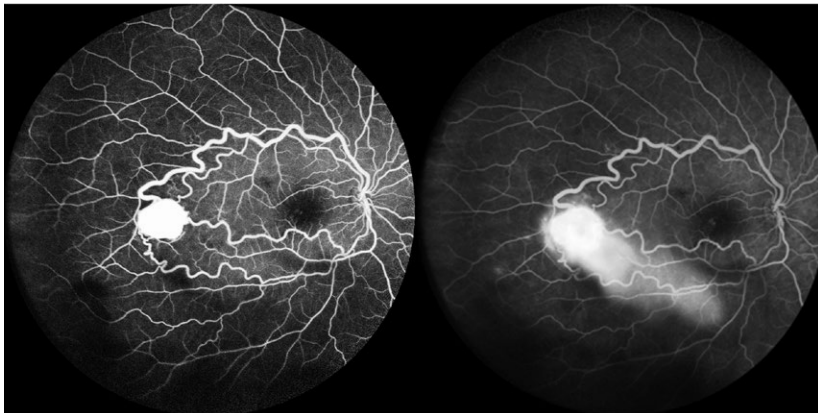
Fig. 1 | Retinografia de hemangioma capilar periférico da retina em jovem de 27 anos, com hipovisão secundária a edema macular.

O HCapR pode estar associado à doença de Von Hippel-Lindau (VHL), sendo a sua manifestação mais precoce,<sup>1-3</sup> sendo neste caso mais provável encontrar lesões múltiplas, bilaterais e em idade mais precoce.<sup>2,3</sup> O VHL resulta de mutação no gene supressor tumoral 3p 25-26, podendo associar-se a múltiplos neoplasmas, incluindo no sistema nervoso central, rim, ouvido interno e pâncreas.<sup>2</sup> É uma doença potencialmente letal, sendo, por tal, obrigatória a avaliação sistémica destes doentes no sentido de avaliar critérios de diagnóstico, e seguimento por toda a sua vida.<sup>2,3</sup>

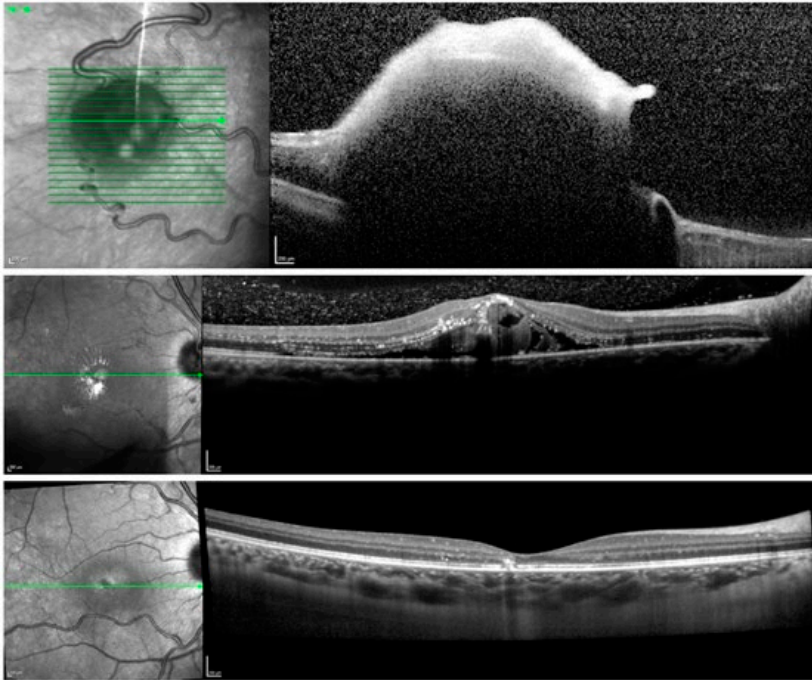
Clinicamente, podem ser assintomáticos ou levar a perda de acuidade visual por exsudação (fluido intra-retiniano, descolamento de retina (DR) exsudativo) ou proliferação da glia (membrana epiretiniana, DR traccional).<sup>1</sup>

O meio complementar de diagnóstico mais útil é a angiografia fluoresceínica. Há um preenchimento rápido e algo homogéneo dos capilares intra-lesionais finos, com difusão tardia de contraste. (figura 2) A angiografia com verde de indocianina pode ser útil em casos menos típicos, para fazer diagnóstico diferencial com lesões coroideias. A ecografia pode ajudar no diagnóstico e medição das dimensões da lesão.

O tratamento do HCapR depende do seu tamanho, localiza-



**Fig. 2** | Angiografia fluoresceínica wide-field evidenciando os vasos aferentes e eferentes do hemangioma capilar da retina periférico, com difusão tardia de contraste.



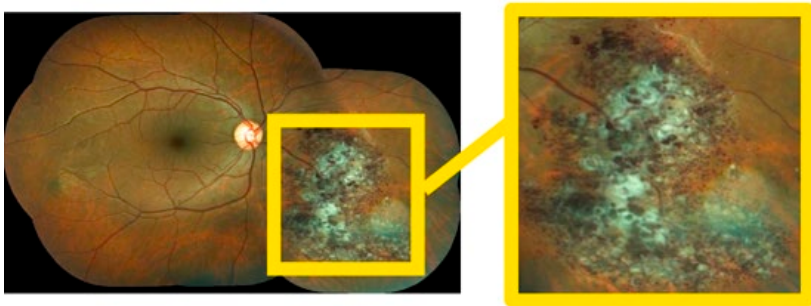
**Fig. 3** | Aspecto tomográfico do hemangioma pré -tratamento, com efeito sombra marcado (em cima). Edema macular secundário a lesão periférica (ao centro). Resolução do edema macular após tratamento combinado com anti-VEGF + terapia fotodinâmica com verteporfina + implante dexametasona (em baixo).

ção, existência de complicações (exsudação ou tração) (figura3), transparência dos meios, potencial visual do olho afetado e do estado do olho adelfo.<sup>4</sup> Em lesões mais pequenas (até 0,50 mm) e não exsudativas é aceitável não intervir, mantendo vigilância assídua. Porém, alguns advogam que todos os HCapR periféricos devem ser tratados, dado o seu crescimento contínuo e o menor sucesso terapêutico de lesões maiores.<sup>1,4,5</sup> A fotocoagulação laser é atualmente usada para tratar lesões periféricas mais pequenas (até 1,5 mm). A fotocoagulação pode incidir nos vasos aferentes, na lesão ou em ambas. A diminuição do líquido retiniano e das dimensões da lesão, o aparecimento de uma tonalidade mais rosa pálido e o estreitamento dos vasos são indicativos de uma res-

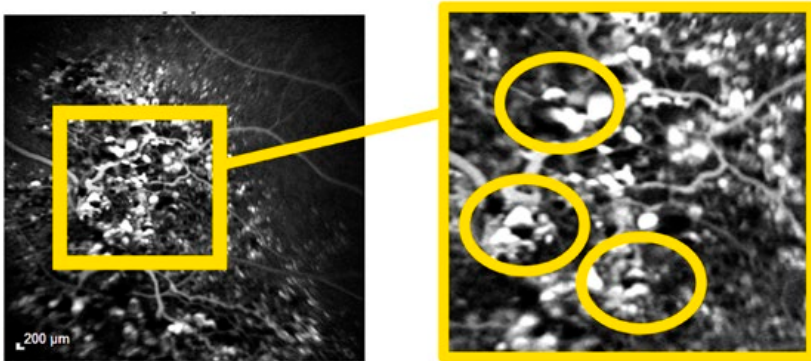
posta positiva ao tratamento. Esta resposta pode ser avaliada 4-6 semanas depois.<sup>4-8</sup> A crioterapia é preferível quando o hemangioma é mais anterior, na presença de fluido e quando a lesão é maior que 3,0 mm (e <4,5 mm). A braquiterapia pode ser considerada em lesões com >4 mm, que normalmente apresentam menor resposta aos tratamentos descritos.<sup>1,4-8</sup> A injeção de anti-VEGF pode ser uma opção para hemangiomas justa-papilares, pequenos, em crescimento e com boa acuidade visual, ou como tratamento co-adjuvante, para minimizar a resposta exsudativa secundária a outros tratamentos.<sup>5</sup> Outras terapêuticas estão ainda descritas na literatura como termoterapia transpupilar, terapêutica fotodinâmica com verteporfina (útil também no caso de tumores justapapilares por ser menos destrutiva), radioterapia externa ou com feixe de prótons.<sup>7-8</sup> A vitrectomia pode ser necessária na presença de DR exsudativo/tracional ou membrana epiretiniana/buraco macular e pode ser a única opção para lesões com crescimento endofítico.<sup>4-8</sup>

O **Hemangioma cavernoso da retina (HCavR)** é um tumor vascular raro, congênito e benigno. A maioria dos casos são esporádicos, no entanto também podem ocorrer numa forma familiar, com um padrão de hereditariedade autossômica dominante.<sup>9</sup>

À fundoscopia, tipicamente encontra-se uma lesão unilateral, na retina periférica, formada por aglomerado de aneurismas saculares de parede fina, com sangue venoso no interior, dando a aparência de “cacho de uvas”. (figura 4) É característico, em



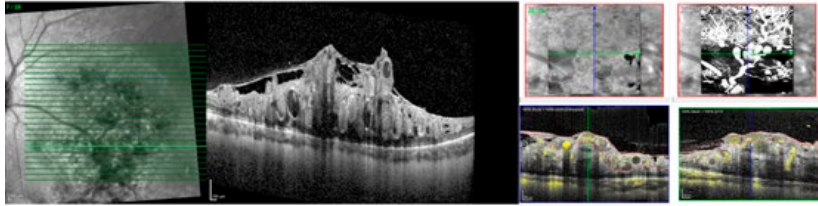
**Fig. 4** Retinografia de hemangioma capilar da retina em jovem de 17 anos, assintomático, onde se observa aglomerado de aneurismas saculares de parede fina, envolvidos por tecido fibroso.



**Fig. 5** | A angiografia fluoresceínica ajuda a delimitar a lesão, evidenciando uma perfusão lenta das dilatações saculares com o típico nível intralésional.

alguns aneurismas com fluxo sanguíneo mais lento, identificar um nível composto por eritrócitos inferiormente e plasma superiormente. Geralmente, encontra-se uma membrana pré-retiniana acinzentada a cobrir a superfície da lesão. A exsudação retiniana é rara nestes doentes, no entanto, podem ser encontradas hemorragias *dot and blot* junto à lesão. Normalmente são lesões estáveis, sem crescimento relevante.<sup>9-12</sup>

Geralmente, o diagnóstico é acidental, dado serem na maioria dos casos assintomáticos. O meio complementar de diagnóstico mais útil é também a angiografia fluoresceínica. Tipicamente, nos tempos precoces a lesão apresenta-se hipofluorescente com uma perfusão lenta e incompleta nas restantes fases. Alguns aneurismas apresentam um nível de fluoresceína superiormente. (figura 5) A barreira hemato-retiniana tende a estar preservada, razão pela qual a lesão não apresenta difusão de contraste.<sup>9</sup> Na autofluorescência apresenta hiper-autofluorescência na zona do plasma dentro de cada vesícula, nas paredes de algumas vesículas e na fibrose que acompanha a lesão. A ecografia tipo B pode ser útil para identificar a lesão em doentes com hemovítreo, mostrando uma lesão pediculada, de superfície irregular, com alta hiperreflectividade interna, sem sombra acústica e sem escavação corioideia. O OCT permite identificar a lesão, com origem na retina interna, composta por estruturas circulares hiporreflectivas ou com conteúdo total ou parcialmente hiperreflectivo, com



**Fig. 6** | Scan tomográfico sobre a lesão evidenciando o aspecto de aglomerados saculares, com conteúdo hipo ou hiperrefletivo, recoberta por membrana epiretiniana. (à direita) O OCTA evidencia as dilatações saculares. (à esquerda)

membrana epiretiniana a cobrir a sua superfície interna.<sup>9-12</sup> (figura 6) O OCTA permite visualizar as lesões aneurismáticas. (figura 6)

A nível sistémico, deve ser investigada a presença de hemangiomas cerebrais e cutâneos. Um estudo genético deve ser oferecido, uma vez que mutações no gene KRIT1, MGC4607 e PDCD10 são encontradas em doentes com malformações cavernosas cerebrais associadas a HCavR.<sup>9</sup>

Relativamente ao tratamento do HCavR na maioria dos casos não é necessário, dado serem lesões estáveis e normalmente assintomáticas. Porém, em doentes com hemorragia do vítreo/subretiniana pode ser necessário intervir. A fotocoagulação laser e a crioterapia são as duas técnicas mais descritas na literatura.<sup>9</sup>

## Referências

1. Singh AD, Shields CL, Shields JA. von Hippel-Lindau disease. *Surv Ophthalmol.* 2001 Sep-Oct;46(2):117-42.
2. Louise M, Binderup M, Smerdel M, et al. Von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022 Aug;65(8):104538.
3. Magee MA, Kroll AJ, Lou PL, et al. Retinal capillary hemangiomas and von Hippel-Lindau disease. *Semin Ophthalmol.* 2006 Jul-Sep;21(3):143-50.
4. Furtado MJ, Lume M. O Tratamento dos Hemangiomas Capilares Retinianos. *Oftalmologia*, 2014, Vol 38, 3:207-209.
5. Singh AD, Nouri M, Shields CL, et al. Treatment of Retinal Capillary Hemangioma. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1799-806.
6. Saitta A, Nicolai M, Giovannini A, et al. Juxtapapillary retinal



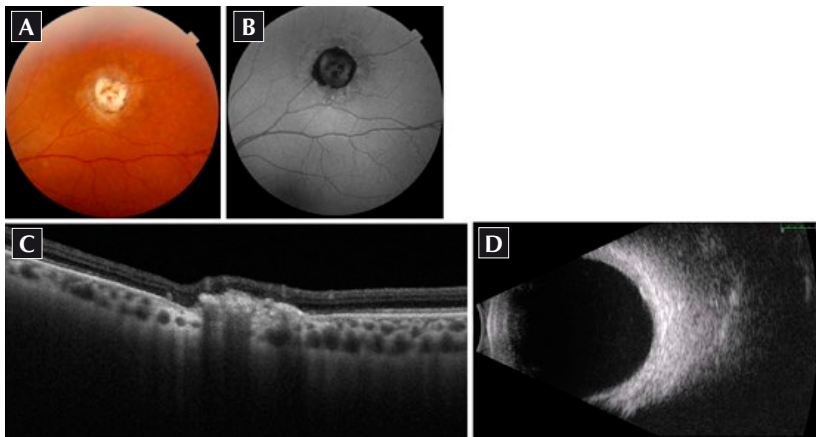
- capillary hemangioma: new therapeutic strategies. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2014;3(3):71-5.
7. Di Nicola M, Williams BK, Hua J, et al. Photodynamic Therapy for Retinal Hemangioblastoma: Treatment Outcomes of 17 Consecutive Patients. In: *Ophthalmology Retina.* Elsevier Inc.; 2022. p. 80-8.
  8. Hajjaj A, van Overdam KA, Gishti O, et al. Efficacy and safety of current treatment options for peripheral retinal haemangioblastomas: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2022 Feb;100(1):e38-e46.
  9. Wang W, Chen L. Cavernous Hemangioma of the Retina: A Comprehensive Review of the Literature (1934-2015). *Retina.* 2017 Apr;37(4):611-621.
  10. Mazzini C, Vicini G, Nicolosi C, et al. Multimodal imaging of a retinal cavernous hemangioma. *Eur J Ophthalmol.* 2022 Mar 1;32(2):NP53-6.
  11. Li J, Li Y, Li H. New Interpretation of Multimodality Fundus Imaging for Retinal Cavernous Hemangioma. *Curr Eye Res.* 2019 Apr 3;44(4):423-7.
  12. Labauge P, Krivosic V, Denier C, et al. Frequency of retinal cavernomas in 60 patients with familial cerebral cavernomas: a clinical and genetic study. *Arch Ophthalmol.* 2006 Jun;124(6):885-6.



## 21 Como fazer o diagnóstico diferencial clínico e imagiológico entre calcificação esclerocoroideia, nódulo focal escleral e osteoma da coroideia?

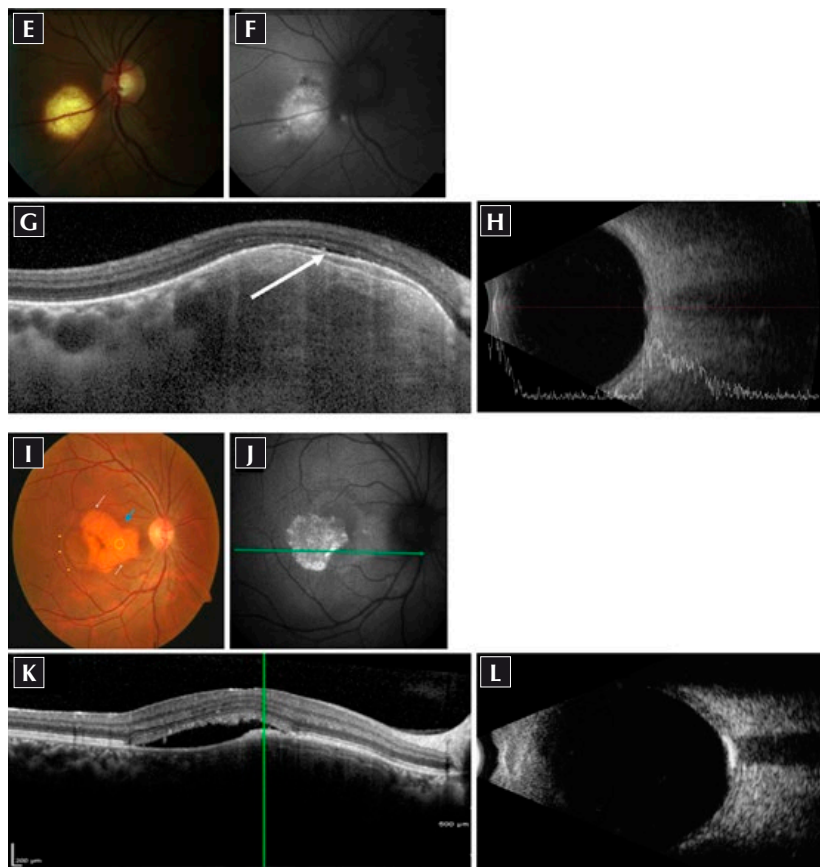
Bruna Cunha, Rita Flores, Ana Magriço

A calcificação esclerocoroideia, o nódulo focal escleral e o osteoma da coroide são lesões oculares raras. O diagnóstico das três lesões é essencialmente clínico, com base na fundoscopia. Como o diagnóstico diferencial entre elas pode ser desafiante, o recurso a exames de imagem é benéfico. A tabela 1 resume as diferenças clínicas e imagiológicas. A figura 1 ilustra os achados dos exames complementares de diagnóstico menos invasivos.



**Fig. 1** | Non-invasive multimodal imaging  
A-D) Calcificação esclerocoroideia<sup>2</sup>, (A) Retinografia – lesão placóide branco-amarelada, perifericamente mais cinzenta, com halo de atrofia, (B) Autofluorescência - lesão placóide hipo-autofluorescente, (C) OCT - massa escleral elevada, padrão *rocky*, efeito de sombra posterior, interrupção da coroide e camadas externas retina, (D) Ecografia modo-B - lesão sólida placóide hiper-ecogénica.





**Fig. 1**  
**(cont.)**

**E-H) Nódulo focal escleral**<sup>9</sup> (E) Retinografia - lesão elevada amarela-esbranquiçada, redonda, halo laranja envolvente, (F) Autofluorescência - lesão hiper-autofluorescente, (G) OCT lesão escleral em cúpula indentando a coróide e fina lâmina de líquido subretiniano (seta), (H) Ecografia modo-B - Massa sólida hipocogênica elevada;

**I-L) Osteoma da coróide**<sup>10</sup> (I) Retinografia - lesão alaranjada com bordos geográficos bem definidos (setas brancas e azuis), e rede capilar fina (círculo), e uma linha de demarcação serosa (setas amarelas) (J) Autofluorescência - lesão hiper-autofluorescente com picos punctiformes correspondentes ao descolamento seroso, (K) OCT lesão hiper-refletiva coróideia, com líquido subretiniano, e efeito de sombra posterior à lesão, (L) Ecografia modo-B - massa sólida hipercogênica com cone de sombra.

**Tabela 1** | Diagnóstico diferencial clínico e imagiológico

	Calcificação esclerocoroideia	Nódulo focal escleral	Osteoma da coroíde
<b>Origem</b>	Esclera	Esclera	Coroide
<b>Apresentação</b>	Assintomática	Assintomática	Visão turva, metamorfopsias, defeito campo
<b>Risco de perda visual</b>	Negligenciável	Negligenciável	Considerável
<b>Risco de complicações</b>	Negligenciável	Negligenciável	Considerável -neovascularização coroideia
<b>Lateralidade, Número</b>	Variável	Unilateral, Solitário	Unilateral, Solitário
<b>Localização</b>	Retro-equatorial, temporal-superior	Peripapilar	Justa/peripapilar
<b>Estudo laboratorial</b>	Sim	Não	Não
<b>Fundoscopia</b>	Lesão placóide plana ou ligeiramente elevada, amarela; halo de atrofia envolvente	Lesão elevada amarela-esbranquiçada, redonda, um disco de diâmetro, halo laranja envolvente	Lesão amarelo-alaranjada com bordos geográficos bem definidos; redes vasculares finas
<b>Ecografia</b>	Lesão sólida hiper-ecogénica, placóide ou nodular com cone de sombra acústico	Massa sólida hiper-ecogénica (raramente hipo)	Massa sólida hiper-ecogénica elevada, cone de sombra acústico, (pseudo-nervo ótico)
<b>FAF</b>	Áreas placóides hiper-autofluorescentes e áreas hipo-autofluorescentes	Hiper-autofluorescência	Variável (hiper ou hipo-autofluorescência)
<b>AF</b>	Hiper-fluorescência venosa inicial e aumento na fase tardia	Hipo-fluorescência precoce, com <i>staining</i> escleral tardio	Hiper-fluorescência precoce com <i>staining</i> tardio difuso
<b>ICGA</b>	Hipo-cianescência (por vezes com hiper tardia)	Hipo-cianescência	Hipo-cianescência precoce, seguida de cianescência multifocal difusa que conflui tardiamente
<b>OCT</b>	Massa escleral plana ou elevada, efeito de sombra posterior, disrupção/afinamento da coroide e camadas externas da retina	Lesão escleral em cúpula, ligeiramente hiper-refletiva; afinamento da coroide	Variações de padrão hiper/iso/hipo-refletivo; padrão <i>lattice</i> ; disrupção dos fotorreceptores
<b>TC</b>	Lesões hiperdensas esclerocoroideias	Variável	Lesão hiperdensa escleral

## CALCIFICAÇÃO ESCLEROCOROIDEIA

A calcificação esclerocoroideia consiste num depósito estável de cálcio na esclera. Frequentemente não diagnosticada, estima-se que metade dos casos sejam bilaterais, ou mesmo simétricos. São uni ou multifocais, podendo agrupar-se em anel.<sup>1</sup> As placas têm origem na esclera e expandem-se secundariamente para a coroide, com localização típica retro equatorial, supero-temporal.<sup>2</sup> Habitualmente é assintomática, com risco mínimo de perda visual e complicações.<sup>1</sup> Fundoscopicamente apresentam-se como lesões placoides planas ou ligeiramente elevadas, amarelas, que podem estar associadas a lesões cinzentas. Existe tipicamente um halo de atrofia do epitélio pigmentado da retina (EPR) em redor da placa.<sup>2</sup>

Há uma tendência para a utilização crescente da tomografia de coerência ótica (OCT) e autofluorescência do fundo (FAF), em detrimento de exames mais invasivos.<sup>3</sup> Na ecografia identifica-se uma lesão sólida híper-ecogénica, placóide ou nodular (modo B), com cone de sombra acústico devido ao cálcio; hiper-refletiva no modo A.<sup>2</sup> Na FAF encontram-se áreas placoides hiper-autofluorescentes (zonas calcificadas), e áreas hipo-autofluorescentes se já está presente atrofia do EPR.<sup>2</sup> Na angiografia fluoresceínica (AF) apresenta hiper-fluorescência na fase venosa precoce, com aumento na fase tardia, sem difusão.<sup>2</sup> No OCT encontra-se uma massa escleral irregular plana ou elevada, com efeito de sombra posterior devido ao conteúdo cálcico, e afinamento/disrupção da coroide suprajacente e posteriormente das camadas externas da retina com atrofia.<sup>2,3</sup> No angio-OCT (OCT-A) há hipo-refletividade na retina externa e coriocapilar pelo efeito de sombra posterior.<sup>2,3</sup>

Apesar da maior parte dos casos ser idiopático sem associações sistémicas, todos os doentes devem ser investigados quanto a patologias do metabolismo do cálcio, particularmente doenças da paratiroide e do metabolismo renal.<sup>1</sup>

## NÓDULO FOCAL ESCLERAL

O nódulo focal escleral é uma lesão escleral, previamente conhecida como coroidite solitária idiopática, reclassificada por ter origem na esclera e não apresentar inflamação.<sup>4</sup> É maioritariamente assintomático. A sua localização habitual é retro-equatorial, peri-

-papilar.<sup>5</sup> Fundoscopicamente caracteriza-se por uma lesão elevada amarelo-esbranquiçada, redonda, de cerca de um disco de diâmetro, com um halo laranja envolvente.<sup>4,5</sup> Os bordos são tipicamente inativos, mal definidos. As alterações do EPR são variáveis, podendo estar presente atrofia.<sup>4</sup> O exame de imagem mais importante é o OCT, que denota uma lesão de origem escleral, em cúpula (ou nodular/vulcânica), com limite posterior definido, com compressão e afinamento da coroide suprajacente, justificando o halo na fundoscopia.<sup>4,5</sup> O OCT-A mostra que a lesão é avascular, com afinamento da vasculatura coroideia adjacente.<sup>4,5</sup> Na FAF revela uma hiper-autofluorescência, graças ao desmascarar da autofluorescência da esclera.<sup>4</sup> O principal diagnóstico diferencial é com a calcificação esclerocoroideia, contudo o nódulo tem localização mais central, é arredondado com bordos regulares, e não está associado a doenças sistémicas.<sup>5</sup>

## OSTEOMA DA COROIDE

O osteoma da coroide é um tumor ósseo benigno raro, caracterizado por uma substituição da coroide saudável por tecido ósseo maduro. É tipicamente solitário, unilateral, e mais frequente em mulheres jovens-adultas.<sup>6</sup> A maior parte dos casos tem queixas visuais, sendo as principais manifestações visão turva, metamorfopsias e defeitos campimétricos correspondentes à localização do tumor, especialmente se associados a complicações.<sup>7</sup> A sua localização é preferencialmente justa ou peripapilar, podendo estender-se até à mácula. Fundoscopicamente a sua coloração varia de amarelado a laranja, e pode ter acumulação de pigmento acastanhado, por despigmentação do EPR adjacente. Tende a ser ligeiramente elevado, oval ou arredondado, com bordos geográficos bem definidos. Observam-se redes vasculares finas na superfície do tumor, e se sofrer descalcificação que leve a atrofia EPR, regiões amarelo-acinzentadas finas.<sup>6-8</sup> A principal complicação é o desenvolvimento de neovascularização coroideia, potenciada pela disrupção do EPR e membrana de Bruch associada à descalcificação.<sup>7</sup> Também pode ocorrer descolamento de retina seroso, com possível origem em múltiplos orifícios microscópicos do EPR.<sup>7</sup> Na ecografia modo A, encontra-se um pico de hiper-ecogenicidade, e no modo B uma massa hiper-ecogénica ligeiramente elevada, com sombra acústica, assemelhando-se a

um nervo ótico.<sup>8</sup> A FAF tem padrões variáveis, se aumento do metabolismo do EPR e retina externa – hiper-autofluorescência, se atrofia do EPR – hipo-autofluorescência.<sup>8</sup> A AF mostra hiper-fluorescência precoce com *staining* tardio difuso.<sup>8</sup> Não estão recomendadas análises laboratoriais, por não existir evidência de alterações analíticas consistentes.<sup>6</sup>

## Referências

---

1. Mitamura M, Kase S, Ishida S. Multimodal imaging in sclerochoroidal calcification: a case report and literature review. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):248. doi:10.1186/s12886-020-01520-y
2. Gündüz AK, Tetik D. Diagnosis and Management Strategies in Sclerochoroidal Calcification: A Systematic Review. *Clin Ophthalmol.* 2023;Volume 17:2665-2686. doi:10.2147/OPHTH.S399058
3. Fung AT, Arias JD, Shields CL, Shields JA. Sclerochoroidal Calcification Is Primarily a Scleral Condition Based on Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(7):960. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.67
4. Fung AT, Waldstein SM, Gal-Or O, et al. Focal Scleral Nodule. *Ophthalmology.* 2020;127(11):1567-1577. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.018
5. Asensio-Sánchez VM, Pacheco-Carllirgos GE, Valentín-Bravo FJ. Multimodal Imaging Features of Focal Scleral Nodule. *Int Med Case Rep J.* 2021;Volume 14:255-259. doi:10.2147/IMCRJ.S301633
6. Cennamo G, Romano MR, Breve MA, et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye.* 2017;31(6):906-915. doi:10.1038/eye.2017.14
7. Zhang L, Ran Q-B, Lei C-Y, Zhang M-X. Clinical features and therapeutic management of choroidal osteoma: A systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2023;68(6):1084-1092. doi:10.1016/j.survophthal.2023.06.002
8. Olguin-Manríquez F, Enríquez AB, Crim N, et al. Multimodal imaging in choroidal osteoma. *Int J Retin Vitre.* 2018;4(1):30. doi:10.1186/s40942-018-0132-0
9. Fung AT, Waldstein SM, Gal-Or O, et al. Focal Scleral Nodule:



A New Name for Solitary Idiopathic Choroiditis and Unifocal Helioid Choroiditis. *Ophthalmology*. 2020;127(11):1567-1577. doi:10.1016/J.OPHTHA.2020.04.018

10. Ma F, Li T, Kozak I, Shang Q, Ma J. Novel observations in choroidal osteoma by multispectral imaging: a pilot case series. *Int Ophthalmol*. 2020;40(12):3413-3430. doi:10.1007/S10792-020-01528-9/METRICS



## 22 Linfoma Vitreoretiniano: Quando suspeitar? Qual a abordagem inicial ao doente?

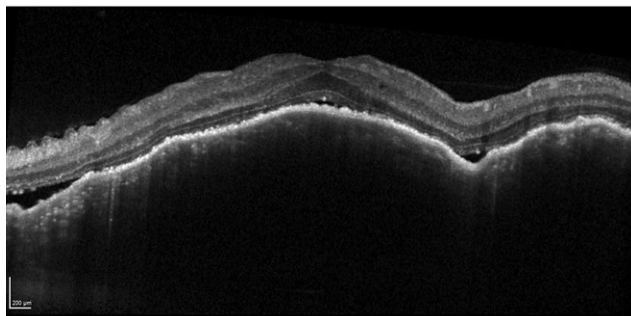
Inês Leal, Sofia Mano

---

Os linfomas intra-oculares compreendem: 1) o linfoma primário da retina e vítreo (LPRV), 2) linfomas da úvea (linfomas da corioideia ou, mais raramente, da íris) e 3) envolvimento secundário da retina e/ou vítreo por linfomas com outros pontos de partida. O foco deste capítulo é o LPRV, um linfoma que surge no compartimento intraocular. O linfoma vitreoretiniano primário (LPRV) é um linfoma primário do sistema nervoso central (SNC), extranodal e raro que afeta o vítreo, retina ou, infrequentemente, o nervo óptico, na ausência de infiltração do parênquima cerebral. A maioria dos casos corresponde a uma forma de linfoma difuso de grandes células B de alto grau. Raramente, são encontrados linfomas de células B não classificáveis, linfoma folicular ou linfoma de células T.<sup>1,2</sup>

Afeta mais frequentemente doentes entre a 6<sup>a</sup> e a 7<sup>a</sup> décadas de vida, sem prevalência de sexo ou, em alguns artigos, com ligeira predominância do sexo feminino. Levasseur *et al.* publicou dados da incidência no período entre 2005 a 2010 de 0,048/100.000 pessoas, em comparação com 0,023/100.000 no período de 1990 a 1995.<sup>3</sup> Embora os fatores de risco mais importantes para o LPRV/LPSNC sejam a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), onde ocorre em doentes substancialmente mais jovens, e o vírus Epstein-Barr, não existem outros fatores de risco conhecidos e a sua incidência apresenta variações de acordo com a geografia. Encontra-se ainda por explicar o facto de a incidência de LPRV estar a aumentar na última década, mesmo em doentes sem qualquer forma de imunossupressão. Esta observação pode deve-se a um melhor diagnóstico ou a um aumento real no número de casos.<sup>4</sup>

Cerca de 70-90% dos doentes com LPRV apresentam envolvimento do SNC em média nos 8-29 meses seguintes, com morbimortalidade significativa. Contudo, entre 5-25% dos casos podem manifestar-se em concomitância com o linfoma do SNC mais raramente, a disseminação para o vítreo e/ou a retina tem como ponto



**Fig. 1A** | Imagem de tomografia de coerência óptica macular com ondulação da linha de base e possível lesão infiltrativa da coroideia, de doente com suspeita de linfoma no qual não se confirmou o diagnóstico;



**Fig. 1B** | Imagem de autofluorescência de doente com suspeita de LPRV, demonstrando autofluorescência granular.

de partida um linfoma sistémico, enfatizando a importância de uma avaliação abrangente, que inclui a neuroimagem do SNC e a gestão multidisciplinar.<sup>2,5,6</sup>

É comum um início insidioso com sintomas a precederem o diagnóstico entre 6 a 24 meses. Os sintomas incluem: visão turva (em 40 a 50%), diminuição da acuidade visual (em 25-30%) e miodesopsias (em 20-25%). Em concreto, fotofobia, dor e hiperemia ocular estão habitualmente ausentes.<sup>7</sup> Os sinais do LPRV variam significativamente entre os doentes e são comuns a vários tipos de uveítes. Apesar de o envolvimento ser bilateral, em cerca de 60-90% dos casos, é assimétrico na apresentação, o que explica possíveis diagnósticos iniciais de doença unilateral.<sup>8</sup>

A apresentação clínica insidiosa como uveíte intermédia crónica/recorrente, combinada com a possibilidade de resposta inicial à corticoterapia, que tem efeito linfocitolítico, explica um atraso frequente no diagnóstico, frequentemente resultando em um prognóstico desfavorável com alta mortalidade se o SNC estiver envolvido.<sup>2,9,10</sup>

Os achados clínicos mais frequentes incluem: câmara anterior com reação inflamatória ausente ou de baixo grau, precipitados difusos acinzentados, vitrite com distribuição peculiar - em agregados que formam “véus” ou “folhas”, muitas vezes denominada “vitrite em toalha”, em localizações periféricas (não apresenta localização inferior ou disposição em agregados ou *snowballs* como habitualmente nas uveítes intermédias); as células linfomatosas também podem infiltrar a retina, formando manchas da retina multifocais de coloração creme (em “manchas de leopardo”) mais bem apreciadas por imagiologia do fundo ocular, ou desenvolver-se na membrana de Bruch, inferiormente ao epitélio pigmentado da retina (EPR), levando a descolamentos do EPR. Mais tarde, pode ocorrer fibrose subretiniana e atrofia do EPR.<sup>3,7,11</sup> O *haze* vítreo do linfoma ocular pode ser dividido em 3 padrões distintos: “aurora boreal”, inespecífico ou em “colar de pérolas”.<sup>12</sup> O padrão em “aurora boreal”, observado através da oftalmoscopia indirecta ou biomicroscópio, resulta da distribuição de células linfomatosas ao longo das fibrilas, em ondas radiais no vítreo periférico superior, sendo mais frequente em doentes com vítreo menos liquefeito. O padrão com aparência em “colar de pérolas” ocorre quando as células linfomatosas aderem a fibras finas de vítreo.<sup>11,12</sup> Segundo o consenso divulgado pelo IUSG, *snowbanking*, hemorragia vítrea e soluções de continuidade da retina são sinais pouco comuns. Hemorragias

vítreas, vasculite da retina, edema macular, e retinite necrotizantes são infrequentes, podendo ocorrer na doença avançada.<sup>4,13</sup> Cerca de metade dos doentes apresenta-se com vitrite isolada, e a outra metade com vitrite e infiltrados subretinianos,<sup>14</sup> e segundo o consenso do IUSG, a infiltração vítrea massiva sem edema macular é a forma de apresentação mais comum.<sup>4</sup> Estão também descritos, através de microscopia confocal, precipitados de forma dendrítica interconectados por pseudopódios finos com aparência de cometa.<sup>15</sup>

Na abordagem inicial de um possível LPRV, é essencial uma história clínica completa, incluindo antecedentes sistêmicos e oftalmológicos, medicação, e revisão de sistemas detalhada. O exame oftalmológico deve compreender avaliação da acuidade visual, biomicroscopia e fundoscopia sob midríase. Apesar da observação oftalmológica complementada com abordagem imagiológica multimodal poder ser fortemente sugestiva, o *gold standard* do diagnóstico compreende a identificação citológica de células linfomatosas no olho, o que implica a colheita de material histológico e a suspensão do tratamento com corticoides, pelo menos, 2 semanas antes da vitrectomia.<sup>4,7</sup> A vitrectomia deve ser feita com uma taxa de corte baixa e, se possível, com obtenção uma amostra de vítreo não diluída e outra diluída. As amostras devem ser analisadas o mais rápido possível, devendo a comunicação com o laboratório estar agilizada para a acautelar a logística da recolha e o meio de preservação ideal, até à análise. Devido à dificuldade de obter amostras em quantidade e qualidade suficientes, a sensibilidade da citologia no diagnóstico é baixa (45-60%).<sup>16</sup> Outras técnicas adicionais estão recomendadas, nomeadamente imunohistoquímica, citometria de fluxo, perfil de citocinas e perfil genético. A razão IL-10:IL-6>1, a mutação MyD88 positiva e a monoclonalidade são fortes indicadores.<sup>4</sup> Um diagnóstico preciso e atempado são essenciais para melhorar o prognóstico dos doentes com LPRV.<sup>17</sup>

### Referências

---

1. Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, Van Der Lelij A, Lokhorst HM. Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology* [Internet]. 2001;108(2 PG-386-399):386-99. Available from: <https://mft.nhs.uk/medical-education/trust-library/locations-opening-hours-contact-us/> NS -

2. Takase H, Arai A, Iwasaki Y, Imai A, Nagao T, Kawagishi M, et al. Challenges in the diagnosis and management of vitreoretinal lymphoma – Clinical and basic approaches. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2022;90(October 2021):101053. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101053>
3. Levasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal lymphoma: a 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment, and outcomes. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Aug 13];131(1):50–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307208/>
4. Carbonell D, Mahajan S, Chee SP, Sobolewska B, Agrawal R, Bülow T, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2021;29(3):507–20. Available from: <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1878233>
5. Kang H, Tao Y. Clinical utility of cytokine analysis in the diagnosis and efficacy monitoring of vitreoretinal lymphoma. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(12):1893–902.
6. Sobolewska B, Chee SP, Zaguia F, Goldstein DA, Smith JR, Fend F, et al. Vitreoretinal lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):1–23.
7. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood* [Internet]. 2021;138(17):1519–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020008235>
8. Araujo I, Coupland SE. Primary vitreoretinal lymphoma-A review. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2017;6(3):283–9.
9. Melli B, Gentile P, Nicoli D, Farnetti E, Croci S, Gozzi F, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: Current Diagnostic Laboratory Tests and New Emerging Molecular Tools. *Curr Oncol*. 2022;29(10):6908–21.
10. Habet-Wilner Z, Pe'er J, Frenkel S. The challenge in the diagnosis and management of vitreoretinal lymphoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023;51(2):107–9.
11. Chan C, Rubenstein JL, Coupland S, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma. *Collab Gr Symp Oncol*. 16:1589–1599.
12. Marchese A, Miserocchi E, Giuffrè C, Cicinelli MV, Querques G, Bandello F, et al. Aurora borealis and string of pearls in vitreo-

- retinal lymphoma: Patterns of vitreous haze. *Br J Ophthalmol*. 103:1656–1659.
13. Carreras E, Salomão DR, Nadal J, Amin SR, Raja H, Grube TJ, et al. Macular edema is a rare finding in untreated vitreoretinal lymphoma: Small case series and review of the literature. *Int J Retin Vitre*. 2017;3(1):1–9.
  14. Lavine JA, Singh AD, Sharma S, Baynes K, Lowder CY, Srivastava SK. ULTRA-WIDEFIELD MULTIMODAL IMAGING OF PRIMARY VITREORETINAL LYMPHOMA. *Retina* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Sep 23];39(10):1861–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044267/>
  15. Olfa B, Georges A, Isabelle C, Eric G, Cherif T, Gargouri MA. Keratic precipitates morphology in vitreoretinal lymphoma evaluated with in-vivo confocal microscopy. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2023; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2023.06.006>
  16. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood* [Internet]. 138(17):1519–1534. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008235>.
  17. Gozzi F, Bertolini M, Gentile P, Verzellesi L, Trojani V, Simone L De, et al. Artificial Intelligence-Assisted Processing of Anterior Segment OCT Images in the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. 2023;1–13.



## 23 Linfomas vitreoretinianos – qual o papel da imagiologia multimodal no diagnóstico?

André Ferreira, Maria João Furtado

---

O diagnóstico precoce do linfoma vitreoretiniano (LVR) é fundamental, dado o elevado risco de perda de visão e de envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Estima-se que 56 a 90% dos doentes com LVR apresentarão envolvimento do SNC em 16 a 24 meses. Frequentemente, a doença ocular pode manifestar-se como uma uveíte crónica, pelo que o reconhecimento dos padrões característicos do LVR na avaliação multimodal (tabela 1) revela-se essencial para estabelecer o diagnóstico diferencial.<sup>1</sup> A avaliação imagiológica multimodal com retinografia, autofluorescência (AF), tomografia de coerência ótica (OCT) e angiografia é, por isso, muito relevante. A apreciação conjunta destes exames irá não apenas proporcionar informações para o diagnóstico e prognóstico dos doentes, bem como medidas objetivas de monitorização da evolução e da resposta ao tratamento.<sup>2</sup>

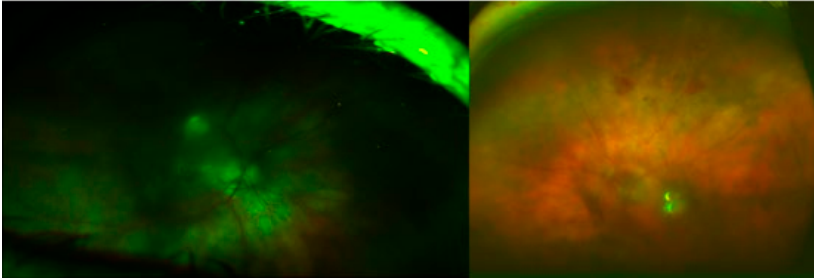
A retinografia convencional e as imagens do fundo ocular obtidas nos sistemas de laser confocal (ex: Multicolor, Heidelberg®) permitem documentar a infiltração linfomatosa em diversas regiões do segmento posterior, sendo recomendável, sempre que disponível, a obtenção de imagens de campo ultra-amplio. As fotografias do fundo ocular permitem objetivar turvação e depósitos vítreos<sup>3</sup> – achados muito típicos –, edema da papila por infiltração do nervo ótico (NO), embainhamento vascular por deposição linfomatosa perivascular, bem como a infiltração linfomatosa da retina.<sup>4</sup> Algumas formas de vitrite são mais características do LVR, em particular a organização por planos, em padrão de “*aurora borealis*”. A infiltração linfomatosa da retina pode ocorrer a diferentes níveis – abaixo do epitélio pigmentado da retina (EPR), subretiniana e intrarretiniana. Frequentemente visualizam-se lesões drusenóides, secundárias a envolvimento do espaço sub-EPR, associadas a áreas de atrofia do EPR e descolamentos serosos da retina.<sup>4</sup> As lesões subretinianas apresentam morfologia e extensão que podem variar desde múltiplas pequenas lesões arredondadas, de cor amarelada, até áreas esbranquiçadas, de aspeto cremoso, extensas, semelhan-

**Tabela 1** | Achados na avaliação multimodal com sensibilidade para o diagnóstico do LVR

<p><b>Fotografia do fundo ocular de campo amplo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granularidade do EPR*</li> <li>• Padrão “Aurora borealis” de vitrite ou células vítreas</li> <li>• Padrão em colar de pérolas de vitrite</li> <li>• DEP pseudo-viteliforme largo amarelo</li> </ul>
<p><b>Autofluorescência (AF)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Áreas de material hiperautofluorescentes e hiperautofluorescentes*</li> <li>• Bloqueio pela lesão*</li> <li>• Padrões hiperautofluorescentes granulares*</li> <li>• Lesões hipoautofluorescentes com bordos hiperautofluorescentes*</li> </ul>
<p><b>Tomografia de Coerência Ótica (OCT)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões hiperrefletivos nodulares ao nível do EPR*</li> <li>• Infiltrados subretinianos hiperrefletivos entre o EPR e a membrana de Bruch*</li> <li>• Espessamento e ondulações do EPR*</li> <li>• Descolamento retiniano seroso*</li> <li>• Descolamento retiniano exsudativo com fluido hiporrefletivo subretiniano*</li> <li>• DEP hiperrefletivos sólidos</li> <li>• Lesões sub-EPR</li> <li>• Fibrose do EPR</li> <li>• Sinais hiperrefletivos entre o EPR e a membrana de Bruch</li> <li>• Disrupção da junção entre os segmentos interno e externo dos fotorreceptores</li> <li>• Pontos hiperrefletivos na retina externa</li> <li>• Infiltrados hiperrefletivos na retina interna</li> </ul>
<p><b>Angiografia Fluoresceínica e com Verde de Indocianina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difusão perivascular*</li> <li>• Edema macular cistóide*</li> <li>• Lesões redondas hipofluorescentes*</li> <li>• Defeitos em janela puntiformes*</li> <li>• Granulações com bloqueio e impregnação tardia ao nível do EPR*</li> <li>• Lesões hipofluorescentes bem definidas correspondentes a infiltrados na fases precoce e tardia (<i>leopard-spots</i>)*</li> </ul>

\* Achado com elevada probabilidade (81-100%) de estar associado ao LVR, de acordo com consenso de especialistas<sup>1</sup>

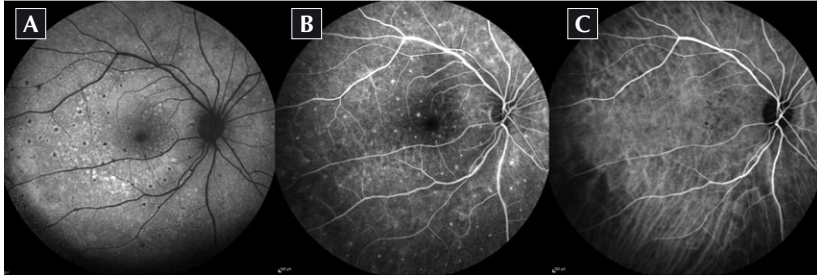
tes às lesões encontradas na necrose retiniana, com hemorragias associadas e, por vezes, descolamento de retina, com graus variáveis de proliferação vitreoretiniana (figura 1). Com a evolução da doença, as lesões retinianas tendem a expandir e coalescer, podendo envolver toda a espessura da retina neurosensorial. Nalguns doentes, as lesões subretinianas esbranquiçadas estão associadas a pequenos infiltrados amarelo-alaranjados que induzem o padrão característico em “pele de leopardo”.<sup>3</sup> Recentemente, foram publicadas recomendações de consenso para o diagnóstico do LVR, nas quais se concluiu que os achados fundoscópicos com maior valor



**Fig. 1** Retinografias de campo ultra-amplio, obtidas com o sistema de laser confocal (Optos<sup>®</sup>), onde se pode observar turvação vítrea em ambas as imagens. À esquerda, visualiza-se infiltração retiniana linfomatosa difusa no polo posterior. À direita, observa-se uma lesão acinzentada na média periferia superior, que traduz infiltração linfomatosa da retina, com hemorragias retinianas associadas.

diagnóstico correspondem à presença do padrão de pigmentação em “pele de leopardo” e às lesões retinianas de aspeto cremoso.<sup>3</sup> As lesões observadas na fotografia do fundo apresentam também valor prognóstico: numa série de 43 olhos, aqueles que se apresentavam apenas com vitrite tinham uma acuidade visual de 20/27 aos 6 meses e 20/34 aos 12 meses, enquanto que a presença de edema do disco ótico ou descolamentos serosos da retina condicionaram uma visão de vultos e percepção luminosa, para intervalos de tempo semelhantes.<sup>5</sup> A retinografia de campo amplo, ou ultra-amplio, é mais informativa para diagnóstico e prognóstico em comparação com as imagens limitadas ao polo posterior.<sup>5</sup> É importante a utilização da mesma modalidade de fotografia do fundo ao longo do seguimento, de modo a ser possível realizar o estudo comparativo.

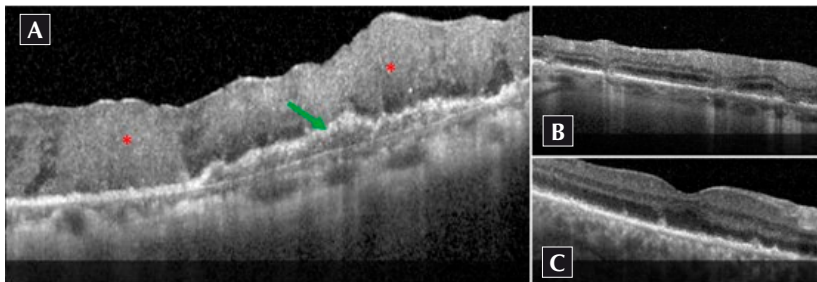
A autofluorescência do fundo ocular (AF) (em geral, a AF *blue peak*, Heidelberg<sup>®</sup>) pode revelar diversos padrões. A hiperautofluorescência das lesões sub-EPR e um padrão granular da AF, com alternância de focos hiper e hipoautofluorescentes, são os achados mais frequentes (figura 2A).<sup>2</sup> Numa série de 18 olhos, todos os casos com padrão granular apresentavam doença ativa; não obstante, 5 casos ativos não apresentavam qualquer alteração na AF.<sup>6</sup> Pontos hiperautofluorescentes já foram também descritos em lesões inativas.<sup>6</sup> Em casos com infiltração linfomatosa acima do EPR ou com atrofia do mesmo, as lesões apresentam-se hipoautofluorescentes.<sup>7</sup> Desta forma, e tal como noutras patologias, a AF permite avaliar o estado do EPR.



**Fig. 2** | A) Autofluorescência (AF) blue peak (Heidelberg®) a revelar hiperautofluorescência difusa no pólo posterior e lesões punctiformes hipoautofluorescentes com halo hiperautofluorescente.  
B) AGF com padrão de fluorescência inverso ao da FAF. Difusão na parede dos capilares retinianos, com áreas de *dropout* capilar.  
C) AGVI com lesões arredondadas hipocianescetes, não coincidentes com as lesões hiperfluorescentes detetadas na AGF.

Relativamente ao OCT, os achados mais frequentemente associados ao LVR são os focos hiperrefletivos no vítreo posterior, que traduzem a presença de células neoplásicas no vítreo, irregularidade e ondulação do EPR, infiltrados sub-EPR e hiperrefletividade da retina neurossensorial (figura 3).<sup>2,8</sup> Um estudo recente, envolvendo 182 olhos com diagnóstico de LVR comprovado por biópsia, demonstrou que as lesões sub-EPR são as mais comuns, seguidas das subretinianas e das intrarretinianas.<sup>9</sup> A presença de material linfomatoso em localização sub-EPR, isoladamente ou combinada com lesões no espaço subretiniano e intrarretiniano, foi encontrada em 91% dos casos analisados. Os depósitos hiperrefletivos sub-EPR isolados representaram o achado mais frequente neste estudo, presentes em 55% dos casos analisados.<sup>9</sup> A presença de material linfomatoso no espaço subretiniano, isoladamente, ocorreu em 9% dos casos, geralmente sob a forma de banda hiperrefletiva no espaço subretiniano, mas acumulações focais ou descolamentos viteliformes também podem encontrar-se.<sup>7</sup> A presença de material hiperrefletivo intrarretiniano, desde a camada nuclear externa à membrana limitante interna é mais rara (0,5% dos casos) e quase nunca ocorre sem envolvimento do espaço subretiniano.<sup>7</sup> Barry *et al.*<sup>10</sup> sugeriram que determinadas características observadas no OCT são altamente sugestivas de LVR, nomeadamente a presença de uma banda hiperrefletiva confluyente no espaço subretiniano e de lesões sub-EPR largas, a condicionar DEPs elevados e de conteúdo hiper-

refletivo homogêneo (figura 3A e C). Adicionalmente, acrescentam que a localização das lesões no OCT permite a distinção entre LVR e linfoma coroídeo, uma neoplasia mais indolente: internamente à membrana de Bruch no LVR e externamente à mesma no linfoma coroídeo. O trabalho de Yang *et al.*<sup>11</sup> sugere que o envolvimento sub e intrarretiniano está sempre associado a lesões no espaço sub-EPR. Relativamente ao prognóstico, o OCT é útil na monitorização da resposta ao tratamento do LVR, podendo verificar-se resolução das lesões hiperrefletivas em resposta à terapêutica e o aparecimento de alterações sequelares como fibrose subretiniana, disrupção da retina externa e adelgaçamento da retina.<sup>2</sup> A presença de fluido intra e subretiniano ocorreu em apenas 13 e 11% dos casos de LVR, num série de 182 olhos.<sup>9</sup>



**Fig. 3** | A) Infiltração linfomatosa da retina neurosensorial em praticamente toda a espessura retiniana (asterisco) e infiltração linfomatosa sub-EPR a condicionar um descolamento hiperrefletivo plano, largo, do EPR.  
B) Dois pontos hiperrefletivos no vítreo posterior, infiltração linfomatosa multifocal da retina neurosensorial, espessamento do complexo EPR-membrana de Bruch, com zonas de atrofia focal do EPR e retina externa.  
C) Depósitos hiperrefletivos subretinianos e irregularidade do EPR, secundários a infiltração linfomatosa.

Relativamente à angiografia ocular, tanto a angiografia fluoresceínica (AGF) como a angiografia com verde de indocianina (AGVI) são úteis para o diagnóstico; o seu uso combinado apresenta valores preditivos positivo e negativo de 89% e 85%, respetivamente.<sup>12</sup> As alterações mais frequentemente visíveis na AGF incluem granularidade em padrão inverso à AF, hiperfluorescência por impregnação tardia e/ou defeitos de janela por atrofia do EPR, e, por fim, hipofluorescência secundária ao efeito de bloqueio dos depósitos de material linfomatoso subretiniano.<sup>2</sup> Uma

meta-análise demonstrou que um padrão granular na angiografia fluoresceínica com fluorescência invertida à da AF está presente em 91% dos olhos com LVR (figura 2A e B).<sup>8</sup> A característica angiográfica mais distintiva do LVR é o padrão em “pele de leopardo”, descrito também na fundoscopia.<sup>13</sup> Os DEPs podem apresentar-se como lesões hiperfluorescentes por efeito de *pooling* ou impregnação ou, à custa do efeito de bloqueio, podem induzir hipofluorescência focal.<sup>14</sup> A impregnação e difusão do NO e perivascular e a difusão macular em padrão petalóide são alterações menos frequentes no LVR.<sup>2</sup> No entanto, a difusão correlaciona-se com o grau de desorganização e de exsudação retiniana e foi sugerida uma possível associação entre a difusão do NO e o envolvimento do SNC.<sup>5</sup> Na AGVI, o achado mais frequente é a presença de pequenas lesões arredondadas hipocianescentes (figura 2C), as quais, no trabalho de Lavine *et al.*<sup>5</sup>, se associaram a impregnação escleral. Estas lesões hipocianescentes correspondem a lesões esbranquiçadas na fundoscopia, as quais, na AGF, revelam hipofluorescência precoce com hiperfluorescência tardia.<sup>5</sup> A apreciação multimodal destas lesões indica atenuação do EPR e da coriocapilar. Contudo, as lesões retinianas podem não apresentar alterações na AGVI.<sup>5</sup> A AGVI é particularmente útil para estabelecer o diagnóstico diferencial com síndromes inflamatórias posteriores.<sup>2</sup>

Na tabela 1, encontra-se um resumo dos achados, nos diferentes MCDTs, com maior sensibilidade diagnóstica, conforme publicado nas recentes Recomendações de Consenso para o diagnóstico do LVR.<sup>1</sup>

Um *case report* 15 demonstrou que a eletrorretinografia (ERG) poderá ter interesse no seguimento do LVR. Em concreto, foram detetadas reduções das respostas dos cones e dos bastonetes na ERG de campo amplo e uma forma de onda eletronegativa em condições fotópicas. Após 8 semanas de quimioterapia sistémica, as respostas dos fotorreceptores melhoraram (sem normalização) e a forma de onda eletronegativa reverteu.

Apesar da vitrectomia com biópsia vítrea seguida de análise citológica e por citometria de fluxo ser considerada o *gold-standard* para o diagnóstico definitivo do LVR, um resultado negativo (presente em 30 a 45% dos casos) não permite excluir o diagnóstico, pelo que a avaliação multimodal se revela essencial no estudo e orientação destes doentes. Além disso, a análise detalhada dos

achados encontrados nos exames complementares, em particular no OCT, pode contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia do LVR.

## Referências

---

1. Carbonell D, Mahajan S, Chee SP, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):507-20. 10.1080/09273948.2021.1878233.
2. Xu LT, Huang Y, Liao A, et al. Multimodal diagnostic imaging in primary vitreoretinal lymphoma. *Int J Retina Vitreous.* 2022;8(1):58. 10.1186/s40942-022-00405-0
3. Zhang X, Zhang Y, Guan W, et al. Development of Diagnostic Recommendations for Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023:1-8. 10.1080/09273948.2023.2173242
4. Araujo I, Coupland SE. Primary Vitreoretinal Lymphoma - a Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(3):283-9. 10.22608/APO.2017150.
5. Lavine JA, Singh AD, Sharma S, et al. Ultra-Widefield Multimodal Imaging of Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Retina.* 2019;39(10):1861-71. 10.1097/IAE.0000000000002260.
6. Casady M, Faia L, Nazemzadeh M, et al. Fundus autofluorescence patterns in primary intraocular lymphoma. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases.* 2014;34(2):366-72. 10.1097/IAE.0b013e31829977fa.
7. Ishida T, Ohno-Matsui K, Kaneko Y, et al. Fundus autofluorescence patterns in eyes with primary intraocular lymphoma. *Retina.* 2010;30(1):23-32. 10.1097/IAE.0b013e3181b408a2.
8. Zhao XY, Cheng TT, Meng LH, et al. Clinical Features, Diagnosis, Management and Prognosis of Primary Intraocular Lymphoma. *Front Oncol.* 2022;12:808511. 10.3389/fonc.2022.808511.
9. Pichi F, Dolz-Marco R, Francis JH, et al. Advanced OCT Analysis of Biopsy-proven Vitreoretinal Lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:16-26. 10.1016/j.ajo.2021.11.023.
10. Barry RJ, Tasiopoulou A, Murray PI, et al. Characteristic optical coherence tomography findings in patients with primary vitreoretinal lymphoma: a novel aid to early diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(10):1362-6. 10.1136/bjophthalmol-2017-311612,
11. Yang X, Dalvin LA, Mazloumi M, et al. Spectral Domain Opti-

- cal Coherence Tomography Features of Vitreoretinal Lymphoma in 55 Eyes. *Retina*. 2021;41(2):249-58. 10.1097/IAE.0000000000002819.
12. Fardeau C, Lee CPL, Merle-Beral H, et al. Retinal Fluorescein, Indocyanine Green Angiography, and Optic Coherence Tomography in Non-Hodgkin Primary Intraocular Lymphoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2009;147(5):886-94. 10.1016/j.ajo.2008.12.025.
  13. Kalogeropoulos D, Vartholomatos G, Mitra A, et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2019;33(1):66-80. 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
  14. Velez G, Chan CC, Csaky KG. Fluorescein angiographic findings in primary intraocular lymphoma. *Retina - the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 2002;22(1):37-43. 10.1097/00006982-200202000-00007.
  15. Yasuda C, Ueno S, Kondo M, et al. Analyses of ERG in a patient with intraocular lymphoma. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:301-6. 10.2147/oph.s9618.



## 24 O que acontece nas infiltrações leucémicas da retina e da coroideia?

Ana Catarina Pedrosa, João Beato

---

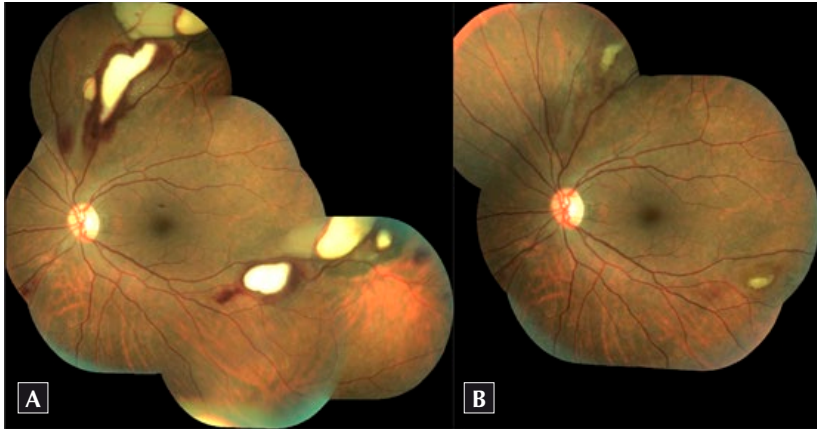
As leucemias são neoplasias de leucócitos. De forma simplificada, elas podem ser classificadas de acordo com a célula de origem, em mieloide ou linfóide, e, de acordo com a sua história natural, em aguda ou crónica. As leucemias iniciam-se na medula óssea, onde o clone de células malignas começa por expandir-se. À medida que isso acontece, a hematopoiese normal pode ser comprometida, causando pancitopenia. Além disso, as células malignas podem passar para a circulação sanguínea e infiltrar outros órgãos, entre eles o olho.<sup>1</sup>

O envolvimento ocular na leucemia pode ser de dois tipos: (1) direto ou primário, e (2) indireto ou secundário. O envolvimento direto consiste na infiltração do olho por células leucémicas, enquanto o envolvimento indireto engloba as manifestações oftalmológicas decorrentes das alterações hematológicas associadas à leucemia (anemia, trombocitopenia, hiperviscosidade sanguínea), de infeções oportunistas ou de toxicidade terapêutica.<sup>2,3</sup> O termo “retinopatia leucémica” é habitualmente reservado para designar as manifestações retinianas secundárias às alterações hematológicas.<sup>3</sup>

### ENVOLVIMENTO DIRETO

As células leucémicas podem infiltrar todas as estruturas oculares. Nos estudos histopatológicos, a coróide é a estrutura mais frequentemente afetada, o que não é surpreendente atendendo ao seu elevado fluxo sanguíneo.<sup>1,2,4</sup> No entanto, a infiltração coroideia nem sempre é clinicamente evidente, de tal forma que, do ponto de vista clínico, é a retina a estrutura mais frequentemente envolvida.<sup>2,4</sup> Por outro lado, a infiltração do vítreo por células leucémicas é rara, já que a membrana limitante interna geralmente atua como uma barreira eficaz à passagem destas células.<sup>1,2,3</sup>

Os infiltrados retinianos podem manifestar-se como nódulos branco-acinzentados, em vários níveis da retina, de tamanho variável, e frequentemente rodeados por hemorragia (figura 1).<sup>2</sup> Os



**Fig. 1** A. Lesões branco-amareladas, intra e subretinianas, detetadas num doente com leucemia recém-tratada e em remissão clínica. B. Resolução quase completa das lesões, espontaneamente, ao fim de 1.5 mês. Foram colocadas como hipóteses de diagnóstico hemorragias retinianas em fase de degradação da hemoglobina e infiltrados leucêmicos em regressão após tratamento.

infiltrados pequenos tendem a ser perivasculares; infiltrados maiores podem atingir grandes dimensões e causar descolamento de retina.<sup>2,3</sup> A infiltração retiniana também pode ocorrer na forma de embainhamento vascular ou de manchas de Roth, que são hemorragias retinianas com centro branco (figura 2).<sup>1</sup> Note-se, porém, que, embora o centro branco das manchas de Roth possa representar um aglomerado de células leucêmicas, ele também pode corresponder simplesmente a um agregado de fibrina e plaquetas, sendo as manchas de Roth um achado inespecífico e estando presentes em múltiplas patologias.

Por sua vez, a infiltração coroideia pode manifestar-se pelo aumento da espessura da coróide, visível, por exemplo, no OCT-EDI. Acredita-se que a invasão por células leucêmicas possa reduzir o fluxo de sangue ao nível da coriocapilar, causando isquemia e comprometendo a função de barreira do epitélio pigmentado da retina (EPR). Assim, secundariamente, podem ser visíveis alterações do EPR (hipertrofia, atrofia) e, em casos raros, acumulação de líquido subretiniano, geralmente na forma de um descolamento seroso baixo localizado no pólo posterior. Tipicamente, nestes casos, a angiografia fluoresceínica mostra, numa fase precoce, hiperfluorescência em



**Fig. 2** | Hemorragias retinianas num doente com leucemia. Note-se que algumas das hemorragias têm um centro branco.

*“pin-point”*. Na presença de líquido subretiniano, é importante considerar, como diagnóstico diferencial, coriorretinopatia serosa central (CSC) que pode ocorrer secundariamente aos glucocorticoides usados no tratamento da leucemia. A deteção de hiperrefletividade coroideia no OCT-EDI, embora não seja um achado consistentemente presente, suporta a hipótese de infiltração leucémica, enquanto a observação de paquivasos é mais sugestiva de CSC.<sup>1,2,4</sup>

## ENVOLVIMENTO INDIRETO

As hemorragias são comuns, parecem ser secundárias à anemia e trombocitopenia, e podem ocorrer em todos os níveis da retina (pré-retiniano, sub-membrana limitante interna, intrarretiniano, subretiniano), podendo também estender-se para o vítreo (figura 2).<sup>1,2,3</sup>

Por outro lado, a elevada contagem de leucócitos pode associar-se a hiperviscosidade sanguínea, com estase vascular e isquemia. Esta anomalia poderá estar na origem de outras manifestações

retinianas das leucemias, nomeadamente: manchas algodonoas, dilatação e tortuosidade venosas, oclusão da veia central da retina, microaneurismas (localizados sobretudo na periferia da retina) e neovascularização da retina.<sup>1,2,3</sup>

### Referências

---

1. Wu L. Ophthalmic manifestations of leukemias. Medscape. July 22, 2022. Accessed October 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/1201870-overview>
2. Sharma T, Grewal J, Gupta S, et al. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)*. 2004 Jul;18(7):663-72.
3. Hui VWK, Szeto SKH. Chapter 5: Clinical and imaging features of leukemic retinopathy. In: Guenova M, Balatzenko G, eds. *Leukemia – From Biology to Clinic*. IntechOpen; 2023.
4. Adaniya A, Di Luciano A, Alvarado-Villacorta R, et al. Serous retinal detachment as a sign of leukemic choroidopathy: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2022 Jan-Feb;67(1):149-167.

## 25 Porque é que os estudos multicêntricos e os registos oncológicos são fundamentais em Oncologia Ocular?

Francisca Bragança, Catarina Pestana Aguiar, Bernardete Pessoa e Lilianne Duarte

---

### ESTUDOS MULTICÊNTRICOS

Os estudos multicêntricos oferecem um conjunto de vantagens na investigação em Medicina. Entre as principais vantagens está a partilha de recursos e experiência entre instituições. A colaboração entre diferentes profissionais, por vezes em áreas geográficas muito distintas, uniformiza a terminologia médica, o que melhora a comunicação entre profissionais.<sup>1</sup>

Estes estudos são classicamente menos suscetíveis a vieses sistemáticos na colheita e tratamento de dados e estimulam os investigadores na publicação de resultados sensíveis (como resultados negativos, *outcomes* terapêuticos negativos), dado estes não serem associados a um grupo de investigação específico.<sup>1</sup>

A Oftalmologia foi uma das áreas da Medicina pioneira na realização de estudos multicêntricos, com o *Diabetic Retinopathy Study*<sup>2</sup> e o *Macular Photocoagulation Study*<sup>3</sup>. Muitas patologias que integram o campo da Oncologia Ocular apresentam baixas taxas de incidência e heterogeneidade clínica, como o retinoblastoma, melanoma uveal e neoplasias malignas da conjuntiva. Ao permitirem a obtenção de uma amostra de maior tamanho, indispensável à capacidade de generalização de resultados, os estudos multicêntricos desempenham assim um papel fundamental.

Exemplo de estudo multicêntrico na área da Oncologia Ocular é o *Collaborative Ocular Melanoma Study* (COMS), o maior realizado na área da Oncologia Ocular. Este contou com a participação de 43 centros e deu origem a 28 publicações indexadas.<sup>4,5</sup> No seu formato final, o COMS consistiu em dois ensaios clínicos randomizados com o objetivo de comparar a eficácia do tratamento de melanomas coróides médios (braquiterapia vs. enucleação) e grandes (enucleação vs. enucleação com radioterapia externa pré-operatória), bem como um estudo observacional de melanomas coróides pequenos.<sup>4,5</sup>

Os estudos multicêntricos permitem ainda destacar disparidades na prática clínica e resultados entre diferentes instituições. Estas podem resultar de variações nas infraestruturas de saúde, protocolos de tratamento ou características demográficas dos utentes. Reconhecer estas diferenças é essencial para abordar desigualdades na assistência médica e implementar intervenções específicas para cada região. Como exemplo, o grupo *The Global Retinoblastoma Study Group* procurou caracterizar os *outcomes* terapêuticos de casos de retinoblastoma pediátrico em várias áreas geográficas, tendo demonstrado uma disparidade significativa nas taxas de sobrevivência de crianças em função do nível económico nacional.<sup>6</sup>

Adicionalmente, a cooperação entre centros permite uma melhor caracterização de doenças pouco frequentes, como ocorreu num estudo multicêntrico internacional e retrospectivo para a caracterização do linfoma de zona marginal B extranodal dos anexos oculares<sup>7</sup> ou na classificação do retinoblastoma de alto risco.<sup>8</sup>

Deste modo, os estudos multicêntricos na área da Oncologia Ocular desempenham um papel crucial na investigação clínica, ao permitirem elaborar critérios de diagnóstico baseados na evidência, o desenvolvimento de protocolos de tratamento e em última instância contribuir para o progresso na compreensão e cuidado dos utentes.

## REGISTOS ONCOLÓGICOS

O registo oncológico ou base de dados é um sistema de informação para a recolha, gestão do armazenamento e análise de dados sobre o cancro. É feito através de um processo de recolha contínuo e sistemático de dados sobre a ocorrência e as características dos tumores malignos, com o objetivo de ajudar a avaliar e controlar o impacto do cancro na comunidade.

Distinguem-se dois grandes tipos de registos oncológicos: os registos individuais de cada doente, e as bases de dados populacionais ou epidemiológicas.

Do ponto de vista individual, os registos oncológicos desempenham um papel de extrema importância nos cuidados de saúde dos doentes oncológicos. Estes cuidados são cada vez mais complexos e multidisciplinares, pelo que a transferência de informação

entre os vários prestadores de cuidados deverá ser feita de forma coordenada, objetiva e completa. Uma transferência de informação que seja ineficaz poderá provocar falhas de comunicação e, em última instância, provocar danos aos doentes. Atualmente, os registos realizados eletronicamente tornam o acesso à informação do paciente mais fácil e rápido para os diferentes profissionais envolvidos na prestação de cuidados aos doentes oncológicos e, por outro lado, previnem a possibilidade de ocorrência de erro médico (uma vez que são de mais fácil leitura dos que os registos manuais).<sup>9-11</sup>

Do ponto de vista epidemiológico, os registos oncológicos são fulcrais para a obtenção de dados concretos. Podem ser direcionados para objetivos institucionais ou locais, como também os objetivos podem ser mais amplos direcionados para a população. Os registos institucionais visam a melhoria dos cuidados prestados aos doentes, a formação profissional, para fins de investigação clínica e académica e informação para gestão administrativa.

Os registos mais amplos são essenciais para determinar a incidência de tumores oculares, avaliar a eficácia dos sistemas de saúde e das intervenções de saúde pública e as taxas de sobrevivência, e definir estratégias baseadas neles para a prevenção primária, o rastreio e a deteção precoce, o tratamento, os cuidados paliativos e a melhoria da qualidade de vida dos doentes com cancro.<sup>12-13</sup> Muitos tumores são complexos e heterogéneos nas suas características, com centenas de subtipos histológicos e biológicos, variando também de acordo com a área geográfica, pelo que é importante basear as intervenções em perfis oncológicos individualizados obtidos através dos registos oncológicos e da criação de bases de dados.<sup>12,14,15</sup>

Desta forma, os registos oncológicos desempenham um papel essencial no planeamento e na avaliação de políticas eficazes de controlo e prevenção do cancro. É, por isso, relevante aumentar a cobertura destes registos de forma a obter dados mais fiáveis que orientem de forma mais adequada os programas de controlo.<sup>12,16</sup>

Em conclusão, através de registos oncológicos adequados, completos e perceptíveis, é possível uma avaliação e prestação de cuidados multidisciplinares, aos doentes oncológicos, mais eficaz e apropriada, considerando não só uma perspetiva individualizada e personalizada, mas também uma perspetiva global de desenvolvimento e progressão científica.

## Referências

---

1. Harbour JW. A Transformation in Ocular Oncology. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):367-8.
2. Diabetic Retinopathy: Report on Photocoagulation. *N Engl J Med.* 1976;295(18):1017-8.
3. Argon Laser Photocoagulation for Senile Macular Degeneration: Results of a Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(6):912-8.
4. Hawkins BS. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report no. 28. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(12):1684-93.
5. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(6):936-51.
6. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Abdulrahman AA, Abouelnaga S, et al. The Global Retinoblastoma Outcome Study: a prospective, cluster-based analysis of 4064 patients from 149 countries. *Lancet Glob Health.* 2022;10(8):e1128-e1140.
7. Hindsø TG, Esmæli B, Holm F, Mikkelsen LH, Rasmussen PK, Coupland SE, et al. International multicentre retrospective cohort study of ocular adnexal marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Ophthalmol.* 2020 Mar;104(3):357-362.
8. Kaliki S, Shields CL, Cassoux N, et al. Defining High-risk Retinoblastoma: A Multicenter Global Survey. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(1):30-36.
9. Asan O, Nattinger AB, Gurses AP, et al. Oncologists' Views Regarding the Role of Electronic Health Records in Care Coordination. *JCO Clinical Cancer Informatics.* 2018.
10. Harrison MI, Koppel R, Bar-Lev S. Unintended consequences of information technologies in health care - An interactive sociotechnical analysis *J Am Med Inform Assoc* 2007;14:542-9.
11. Chollette V, Beasley DD, Abdiwahab E, et al. Health information systems approach to managing task interdependence in cancer care teams. *J Oncol Pract.* 2017;13:154-6.
12. Leal YA. *Cancer Bioinformatics: The Role of Registration in Cancer Control and Prevention.* 2022.



13. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of NonCommunicable Diseases 2013-2020. . Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2013:91.
14. Piñeros M, Abriata MG, Mery L, et al. Cancer registration for cancer control in Latin America: A status and progress report. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2017;41:e2.
15. Brücher BL, Jamall IS. Epistemology of the origin of cancer: A new paradigm. *BMC Cancer* 2014;14:331.
16. Leal YA, Fernández-Garrote LM, Mohar-Betancourt A, et al. The importance of registries in cancer control. *Salud Pública de México* 2016;58(2):309-16.



## AUTORES E AFILIAÇÕES

---

### **Ana Catarina Pedrosa, MD**

Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### **Ana Fonseca, MD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal  
Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

### **Ana Magriço, MD**

Unidade Local de Saúde de São José, E. P. E., Lisboa, Portugal

### **Ana Margarida Ferreira, MD**

Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal

### **André Ferreira, MD**

Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal

### **Ângela Carneiro, MD, PhD**

Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal  
Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

### **Angelina Meireles, MD**

Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

### **António Campos, MD, PhD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde da Região de Leiria, E. P. E., Leiria, Portugal  
ciTech Care - Center for Innovative Care and Health Technology, Polytechnic Institute of Leiria, Campus 5, Leiria, Portugal

**Bernardete Pessoa, MD, PhD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal  
Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, (UMIB ICBAS – UP), Porto, Portugal

**Bruna Cunha, MD**

Unidade Local de Saúde de São José, E. P. E., Lisboa, Portugal

**Bruno Barbosa Ribeiro, MD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal

**Bruno Teixeira, MD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**Carlos Marques-Neves, MD, PhD**

Clínica Universitária Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal  
Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal

**Catarina Pestana Aguiar, MD**

Interna de formação específica de Oftalmologia  
Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga, E. P. E., Santa Maria da Feira, Portugal

**Celso Costa, MD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**Cláudia Farinha, MD, PhD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Coimbra, Portugal  
Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal

**Cristina Fonseca, MD**

Centro de Referência Nacional de Onco-Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**Diogo Cabral, MD**

Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal, E. P. E., Almada, Portugal

**Filomena Pinto, MD**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Francisca Bragança, MD**

Interna de formação específica de Oftalmologia  
Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal

**Guilherme Castela, MD, PhD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CRIO-CHUC), Coimbra, Portugal

**Inês Leal, MD, PhD**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Joana Medeiros Pinto, MD**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Joana Providência, MD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia da Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**Joana Santos Oliveira, MD**

Interna de Formação Específica em Oftalmologia  
Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal

**João Beato, MD**

Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

**João Chaves, MD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde da Região de Leiria, E. P. E., Leiria, Portugal

**João Figueira, MD, PhD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E.,  
Coimbra, Portugal  
Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal  
Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**João Pedro Marques, MD, PhD**

Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia da Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**José Henriques, MD**

Instituto de Retina de Lisboa (IRL), Lisboa, Portugal  
IPR / Myclínica-Centro Cirúrgico, Lisboa, Portugal

**Lilianne Duarte, MD, PgD, PhD**

Unidade de Retina, Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga, E. P. E., Santa Maria da Feira, Portugal

**Margarida Brízido, MD**

Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal, E. P. E., Almada, Portugal

**Maria João Furtado, MD**

Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Porto, Portugal

**Maria Luz Cachulo, MD, PhD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**Mário Alfaiate, MD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**Miguel Lume, MD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal

**Miguel Santos, MD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal  
Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Nuno Gouveia, MD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E.,  
Coimbra, Portugal  
Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal  
Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universi-  
dade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Nuno Oliveira, MD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde da Região de  
Leiria, E. P. E., Leiria, Portugal

**Patrícia Barros da Silva, MD**

Unidade Local de Saúde de São José, E. P. E., Lisboa, Portugal

**Pedro Carreira, MD**

Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal, E. P. E., Almada, Portugal

**Ricardo Parreira, MD**

Unidade Local de Saúde de Santo António, E. P. E., Porto, Portugal

**Rita Anjos, MD**

Unidade Local de Saúde de São José, E. P. E., Lisboa, Portugal

**Rita Flores, MD, PhD**

Unidade Local de Saúde de São José, E. P. E., Lisboa, Portugal

**Rita Pinto Proença, MD**

Unidade Local de Saúde de São José, E. P. E., Lisboa, Portugal

**Rita Teixeira-Martins, MD**

Serviço Oftalmologia  
Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal

**Rita Tomás, MD**

Departamento de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde da Região de  
Leiria, E. P. E., Leiria, Portugal

**Rodrigo Vilares-Morgado, MD**

Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal  
Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Univer-  
sidade do Porto, Porto, Portugal

**Rufino Silva, MD, PhD**

Instituto de Investigação Clínica e Biomédica (iCBR-FMUC), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal  
Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal  
Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (AIBILI), Coimbra, Portugal

**Sara Vaz-Pereira, MD, PhD**

Serviço de Oftalmologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal  
Clínica Universitária de Oftalmologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Sofia Mano, MD**

Unidade Local de Saúde de Santa Maria, E. P. E., Lisboa, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Susana Penas, MD, PhD**

Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal (FMUP)  
Unidade de Investigação e Desenvolvimento Cardiovascular da FMUP, Porto, Portugal

**Susana Teixeira, MD**

Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra, E. P. E., Amadora, Portugal

**Telma Machado, MD**

Interna de Formação Específica de Oftalmologia  
Unidade Local de Saúde de Coimbra, E. P. E., Coimbra, Portugal

**Teresa Dinah Bragança, MD**

Unidade Local de Saúde de São João, E. P. E., Porto, Portugal

**Teresa Quintão, MD**

Hospital Cruz Vermelha, Lisboa, Portugal  
Instituto de Retina de Lisboa (IRL), Lisboa, Portugal







**VERSO  
CONTRA-CAPA**



**GER**  
GRUPO DE  
ESTUDOS  
DA RETINA  
PORTUGAL

---

