

RETINOBLASTOMA INFANTIL: UMA REVISÃO LITERÁRIA

RETINOBLASTOMA IN CHILDREN: A LITERATURE REVIEW

Aline Martins Pereira¹

Welliton Repiso Burgarelli²

Mayra Prado Rodrigues³

João Pedro Arantes da Cunha⁴

RESUMO: O retinoblastoma é a forma mais comum de câncer ocular em crianças, representando de 2 a 4% de todos os cânceres pediátricos. Sua origem está ligada a uma mutação no gene supressor de tumor RB1. A taxa de sobrevivência é superior a 90% em cinco anos com diagnóstico precoce. O tumor pode ser esporádico ou hereditário, com uma variante rara associada a tumores intracranianos. Os sintomas incluem leucocoria (mancha branca na pupila), estrabismo e deterioração da visão. O tratamento imediato pode resultar em cura, mas o diagnóstico tardio pode levar a complicações graves. A sobrevivência é influenciada por fatores como idade, predisposição genética e tempo até o diagnóstico. O rastreamento visual ativo, incluindo o Teste do Reflexo Vermelho, é crucial, com a fundoscopia recomendada mesmo na ausência de sintomas, e o diagnóstico precoce é fundamental para uma perspectiva positiva, com 90% de cura em estágios iniciais.

3544

Palavras-Chave: Retinoblastoma infantil. Tumor maligno. Diagnóstico precoce. Tratamento. Prognóstico.

ABSTRACT: Retinoblastoma is the most common form of pediatric ocular cancer, accounting for 2 to 4% of all pediatric cancers. Its origin is linked to a mutation in the tumor suppressor gene RB1. The survival rate is over 90% within five years with early diagnosis. The tumor can be sporadic or hereditary, with a rare variant associated with intracranial tumors. Symptoms include leukocoria (white spot in the pupil), strabismus, and vision deterioration. Immediate treatment can result in a cure, but late diagnosis can lead to severe complications. Survival is influenced by factors such as age, genetic predisposition, and time to diagnosis. Active visual screening, including the Red Reflex Test, is crucial, with fundoscopy recommended even in the absence of symptoms, and early diagnosis is essential for a positive outlook, with a 90% cure rate in early stages.

Keywords: Retinoblastoma in children. Malignant tumor. Early diagnosis. Treatment. Prognosis.

¹ Médica Residente de Oftalmologia no Hospital Oftalmológico Velloso.

² Médico Residente de Oftalmologia no Hospital São Julião.

³ Médica Residente de Oftalmologia no Hospital São Julião.

⁴ Médico Residente de Oftalmologia no Hospital São Julião.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é a neoplasia primária ocular mais frequente da faixa etária pediátrica representando 2 a 4% de todos os cânceres pediátricos entre 0 a 14 anos, Afetando cerca de 1 em 15.000 a 1 em 20.000 nascidos vivos. Sua origem está associada a uma mutação no gene supressor de tumor RB1. A taxa de sobrevivência dos pacientes é superior a 90% em um período de 5 anos, desde que o diagnóstico seja feito de forma precoce. O retinoblastoma pode se apresentar tanto na forma esporádica quanto na hereditária. Uma variante rara é o retinoblastoma trilateral, que está relacionado à forma hereditária e está associado a um tumor intracraniano localizado na região pineal do cérebro⁹.

Geralmente, o tumor é detectado pela primeira vez ao surgimento de uma mancha branca visível através pupila do paciente, fenômeno denominado leucocoria, ou quando causa um bloqueio da visão¹.

Além disso, o estrabismo é um sintoma frequente e tende a se tornar constante rapidamente, o que reflete a deterioração da visão. Outras manifestações clínicas incluem rubrose da íris, hipópio, hifema, buftalmia, a presença de sementes vítreas na câmara anterior, proptose do globo ocular e pseudo celulite orbitária em casos de necrose tumoral. No entanto, é importante notar que algumas crianças com retinoblastoma podem não apresentar sintomas evidentes¹.

Se identificado de forma precoce, a aplicação imediata de tratamento pode resultar na cura do câncer e na preservação da visão. Contudo, o diagnóstico tardio pode resultar na invasão irreversível do nervo óptico e do cérebro ou em metástases para outras regiões do corpo com prognóstico reservado. Os resultados desfavoráveis estão associados ao diagnóstico tardio, à dificuldade de obter acesso a cuidados de saúde especializados e a questões socioeconômicas que resultam em uma adesão inadequada, incluindo a resistência da família em optar pela remoção do olho afetado (enucleação) e a interrupção do tratamento⁴. A sobrevivência nessa neoplasia é influenciada por diversos fatores, incluindo aqueles relacionados ao paciente, como idade e predisposição genética, bem como características do tumor, como extensão e lateridade (unilateral ou bilateral), além do tempo decorrido entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico¹¹.

Sem um diagnóstico precoce e a devida intervenção, pode ocorrer o desenvolvimento de uma forma metastática da doença com difícil possibilidade de cura. Felizmente, com a identificação precoce, muitos olhos podem ser tratados de forma segura, possibilitando uma vida inteira de visão saudável. Essa abordagem destaca a importância de elementos-chave, como conscientização, cooperação e acesso a cuidados especializados⁴.

É fundamental destacar que a perspectiva de cura e as possíveis sequelas dessa condição dependem significativamente de um diagnóstico precoce. Nesse sentido, estima-se que 90% dos pacientes com tumores detectados em estágios iniciais alcançarão a cura, com a maioria deles mantendo a visão preservada⁷.

Diante desse contexto, é aconselhável que, logo após o nascimento, ainda na maternidade, seja conduzido um rastreamento visual ativo. Isso envolve a realização de uma inspeção externa e do Teste do Reflexo Vermelho (TRV) pelo pediatra. Se houver a identificação de fatores de risco ou sinais de doença ocular, é crucial que esses recém-nascidos sejam encaminhados prontamente a um serviço oftalmológico especializado de referência.

Além disso, mesmo na ausência de quaisquer anomalias detectadas no TRV, é recomendado que a fundoscopia seja realizada em todos os neonatos até completarem o primeiro mês de vida¹⁴.

Metodologia

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram utilizadas as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e PubMed para a busca de artigos, utilizando-se as palavras-chave “retinoblastoma” e “retinoblastoma e crianças”.

Foi feita uma seleção de artigos publicados entre os anos de 2011 a 2022 nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, os quais abrangiam as seguintes temáticas: epidemiologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico, diagnósticos diferenciais, tratamentos utilizados e prognóstico do retinoblastoma.

Discussão

O retinoblastoma é predominantemente observado em crianças na faixa etária de 0 a 5 anos, com 66% dos casos sendo diagnosticados antes dos 2 anos e 95% antes dos 5 anos⁶.

Pacientes com a forma hereditária da doença costumam receber o diagnóstico em média aos 12 meses, enquanto a forma esporádica é geralmente diagnosticada em média aos 24 meses⁷,

12

O retinoblastoma pode ser classificado com base na sua lateralidade, sendo unilateral, bilateral ou trilateral. A forma trilateral corresponde à associação do retinoblastoma unilateral ou bilateral com um tumor neuroectodérmico primitivo, principalmente na região pineal (pineoblastoma), afetando exclusivamente crianças com a forma hereditária da doença³. A idade média de diagnóstico do retinoblastoma trilateral é maior do que nas outras formas, geralmente ocorrendo entre 23 e 48 meses. Embora seja menos comum, pode estar associado a cerca de 10% dos casos bilaterais⁸.

O quadro clínico do retinoblastoma varia conforme os estágios da doença e características específicas da lesão, incluindo simetria, lateralidade e focos². O sintoma clássico da condição é a leucocoria, popularmente conhecido como o "sinal do olho do gato"

A reflexão da luz na massa retiniana branca torna o tumor visível em certas posições do olhar, o que resulta no efeito de reflexo ocular branco, especialmente perceptível em condições de iluminação artificial quando a pupila está dilatada ou em fotografias com flash. Na fase inicial, os pacientes geralmente não apresentam sintomas, mas à medida que a doença progride, podem surgir sintomas como estrabismo, fotofobia e nistagmo. Em estágios mais avançados, podem ocorrer leucocoria (reflexo branco na pupila), eritema conjuntival, diminuição da acuidade visual e proptose. Quando o sistema nervoso central (SNC) é afetado, podem surgir sintomas como cefaleia e vômito⁶.

3547

O gene de susceptibilidade ao Retinoblastoma encontra-se localizado no cromossomo 13p14. Originalmente, este gene é classificado como um gene supressor tumoral, o que significa que sua função é retardar o crescimento celular. O produto gerado por esse gene é a proteína do retinoblastoma (pRb), uma fosfoproteína nuclear presente em todas as células, desempenhando um papel essencial no controle do crescimento celular normal.

A pRb atua ativando a ligação ao fator de transcrição E2F, inibindo, assim, a atividade de transcrição desse fator. Isso ocorre na fase G₁ do ciclo celular, onde a pRb exerce controle sobre a proliferação, diferenciação e sobrevivência da célula. Quando há a perda de um dos alelos do gene Rb, não há uma alteração significativa no ciclo celular.

No entanto, quando essa mutação ocorre em ambos os alelos do gene, aumenta a probabilidade de desenvolvimento do câncer. Isso ocorre devido à perda de função da proteína regulatória pRb, o que pode resultar na deficiência e na perda de controle do ciclo celular. Esse descontrole leva a uma proliferação celular desregulada, que eventualmente pode dar origem a uma neoplasia com características malignas.

O retinoblastoma em estágio avançado está associado a um intervalo mais longo entre o início dos sinais/sintomas e o diagnóstico, aumentando as chances de doença na órbita ocular e metástases no momento do diagnóstico. O tumor que se espalha para fora do olho pode assumir três formas diferentes: (1) disseminação locorregional, incluindo doença na órbita, extensão do tumor até o coto do nervo óptico e disseminação para os gânglios linfáticos pré-auriculares; (2) doença metastática no sistema nervoso central; e (3) doença metastática em outros locais do corpo. O prognóstico dos pacientes com metástases é geralmente desfavorável, com poucas chances de cura, ao contrário dos pacientes com doença locorregional, onde 60% a 85% podem ser tratados com sucesso.

O diagnóstico do retinoblastoma pode ser realizado por meio de diversos exames de imagem, incluindo a Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM), Ultrassonografia (USG) e, principalmente, a Oftalmoscopia Binocular Indireta (OBI). Geralmente, não é necessário confirmar o diagnóstico por meio de biópsia. Um diagnóstico precoce é de extrema importância devido à especificidade da faixa etária afetada, à natureza assintomática nas fases iniciais e à alta mortalidade quando o câncer se dissemina para além do olho. Portanto, o acompanhamento contínuo das crianças ao longo da infância é fundamental⁸.

Nesse contexto, o Teste do Reflexo Vermelho (TRV) desempenha um papel crucial, pois representa a primeira avaliação oftalmológica do recém-nascido, realizada pelo pediatra ou médico assistente, como estabelecido pela Lei do teste do olhinho no Brasil⁵.

Além disso, o TRV é um exame simples, rápido, indolor e de baixo custo, adequado para ser realizado pelo pediatra durante as consultas de acompanhamento infantil¹⁴. Embora o TRV não seja um diagnóstico definitivo, ele representa uma importante medida de triagem para doenças oftalmológicas com potencial de causar cegueira em crianças. Caso o teste apresente alguma alteração, o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista. Sua realização é particularmente benéfica, considerando o contexto social e econômico do

Brasil⁴. A Sociedade Brasileira de Pediatria (2018) recomenda a realização do TRV como parte do exame neonatal e em consultas pediátricas de rotina, pelo menos duas a três vezes ao ano durante os três primeiros anos de vida. No entanto, para recém-nascidos com histórico familiar de doenças oculares hereditárias, o acompanhamento por um oftalmologista pediátrico é recomendado.

O Mapeamento de Retina, também conhecido como Oftalmoscopia Binocular Indireta, é o exame principal para o diagnóstico do retinoblastoma. Além disso, é essencial para o acompanhamento da evolução da doença durante o tratamento e é realizado por um oftalmologista. Esse exame permite a avaliação detalhada de toda a retina³. A Tomografia Computadorizada (TC) do crânio e órbita é importante para confirmar a presença de calcificações e avaliar a extensão do tumor ao longo do nervo óptico e do cérebro. Em mais de 90% dos casos, a TC revela uma área intraocular hiperdensa contendo calcificações nodulares ou puntiformes³.

A Ressonância Magnética (RM) é mais eficaz na avaliação da extensão do tumor no nervo óptico e no cérebro, bem como na identificação do Retinoblastoma trilateral na glândula pineal, embora seja menos eficaz na detecção de calcificações³.

O retinoblastoma, sendo a neoplasia primária ocular mais comum na faixa etária pediátrica, assume uma posição de destaque entre os cânceres infantis, representando 2 a 4% de todos os casos registrados em crianças de 0 a 14 anos⁸. Essa condição impacta aproximadamente 1 em cada 15.000 a 1 em 20.000 nascidos vivos e está associada a uma mutação no gene supressor de tumor RB1.

O diagnóstico do retinoblastoma frequentemente ocorre quando se manifesta a leucocoria, uma mancha branca visível através da pupila, ou quando este interfere na capacidade visual do paciente¹. É importante destacar que o retinoblastoma pode surgir de maneira esporádica ou hereditária, com uma variante rara conhecida como retinoblastoma trilateral, relacionada à forma hereditária e envolvendo um tumor intracraniano na região pineal do cérebro⁹.

A identificação precoce da doença desempenha um papel crucial, visto que a taxa de sobrevivência dos pacientes ultrapassa os 90% em um período de 5 anos quando o diagnóstico ocorre de forma precoce, sendo que a grande maioria deles consegue manter a visão preservada⁷. A identificação precoce possibilita um tratamento seguro, oferecendo uma vida

inteira de visão saudável. Nesse contexto, a conscientização, a cooperação e o acesso a cuidados especializados emergem como elementos-chave, ressaltando a importância desses pilares na abordagem efetiva do retinoblastoma.

Do contrário, o diagnóstico tardio pode acarretar na invasão irreversível do nervo óptico e do cérebro, ou mesmo em metástases para outras regiões do corpo, com prognóstico reservado. A ocorrência de resultados desfavoráveis está intrinsecamente ligada ao diagnóstico tardio, às dificuldades de acesso a cuidados de saúde específicos e às questões socioeconômicas que frequentemente resultam em uma adesão deficiente ao tratamento⁴.

A sobrevivência no contexto do retinoblastoma é multifatorial, envolvendo não apenas características do paciente, como idade e predisposição genética, mas também aspectos do tumor, como extensão e lateridade¹¹.

Diante desse contexto, é aconselhável que, logo após o nascimento, ainda na maternidade, seja conduzido um rastreamento visual ativo. Isso envolve a realização de uma inspeção externa e do Teste do Reflexo Vermelho (TRV) pelo pediatra. Se houver a identificação de fatores de risco ou sinais de doença ocular, é crucial que esses recém-nascidos sejam encaminhados prontamente a um serviço oftalmológico especializado de referência.

3550

Além disso, mesmo na ausência de quaisquer anomalias detectadas no TRV, é recomendado que a fundoscopia seja realizada em todos os neonatos até completarem o primeiro mês de vida¹⁴.

CONCLUSÃO

O retinoblastoma é uma doença que afeta predominantemente crianças na faixa etária de 0 a 5 anos, com a maioria dos casos diagnosticados antes dos 5 anos de idade. Existem formas hereditárias e esporádicas da doença, com o diagnóstico ocorrendo em média aos 12 meses para a forma hereditária e aos 24 meses para a forma esporádica. O retinoblastoma pode ser classificado com base em sua lateralidade, sendo unilateral, bilateral ou trilateral, esta última associada a tumores na região pineal do cérebro.

Os sintomas do retinoblastoma variam de acordo com o estágio da doença, com leucocoria, também conhecida como "sinal do olho do gato", sendo o sintoma clássico. O reflexo da luz sobre a massa retiniana branca causa o efeito de reflexo ocular branco,

especialmente perceptível em condições de iluminação artificial. À medida que a doença progride, podem surgir sintomas como estrabismo, fotofobia, nistagmo, leucocoria, eritema conjuntival, diminuição da acuidade visual e proptose. Quando o sistema nervoso central é afetado, podem ocorrer cefaleia e vômito.

A detecção precoce é fundamental, uma vez que o tratamento bem-sucedido é altamente dependente do diagnóstico precoce. O diagnóstico pode ser realizado por meio de diversos exames de imagem, como a Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM), Ultrassonografia (USG) e a Oftalmoscopia Binocular Indireta (OBI). O Teste do Reflexo Vermelho (TRV) desempenha um papel crucial como uma medida de triagem em recém-nascidos, permitindo a identificação precoce de possíveis anomalias oculares. O Mapeamento de Retina é o exame principal para o diagnóstico do retinoblastoma.

É vital ressaltar que o diagnóstico tardio pode resultar em complicações severas, incluindo a disseminação da doença para fora do olho, com implicações no sistema nervoso central e outras regiões do corpo. A conscientização, a cooperação entre profissionais de saúde e o acesso a cuidados especializados são cruciais para melhorar o prognóstico dessas crianças.

3551

Em última análise, a identificação precoce e o tratamento adequado do retinoblastoma desempenham um papel fundamental na preservação da visão e no aumento das chances de sobrevivência das crianças afetadas por essa doença. A conscientização e a promoção do diagnóstico precoce devem ser prioridades na abordagem do retinoblastoma, visando um futuro mais brilhante para as crianças que enfrentam essa condição

REFERÊNCIAS

1. ALVES, B. et al. Dia Nacional de Conscientização e Incentivo ao Diagnóstico Precoce do Retinoblastoma. Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/18-9-dia-nacional-de-conscientizacao-e-incentivo-ao-diagnostico-precoce-do-retinoblastoma/>>.
2. CASSOUX, N. et al. Retinoblastoma: update on current management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, v. 6, n. 3, p. 290-295, 2017.
3. COSTA, J.R. Retinoblastoma: diagnóstico, tratamento e evolução em dois centros de referência de alta complexidade integrados. Tese (doutorado) - Universidade Federal de

- Goiás, Curso de Pós-Graduação Multidisciplinar em Ciências da Saúde, Goiânia, GO, 2006.).]
4. DIMARAS, H. et al. Retinoblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, n. 1, 27 ago. 2015.
 5. EJZENBAUM, F., et al. *Oftalmologia Clínica Para o Pediatra*. 1 ed. Barueri [SP], Manole, 2020.)
 6. INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/noticias/dia-nacional-conscientizacao-retinoblastoma-diagnostico-precoce-previne-cegueira-infantil> > Acesso em: 10 de Novembro de 2023.
 7. INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Disponível em:<<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/retinoblastoma/profissional-desau>> Acesso em: 05 de Novembro de 2023.]
 8. KUYVEN, N.G.D.A. Estudo de Pacientes Primariamente Eucleados por Retinoblastoma Unilateral Intraocular Avançado, no Instituto Nacional de Câncer- Rio de Janeiro, no período de 1997 - 2015: Revisão Histopatológica e Fatores Associados ao Prognóstico. Dissertação (Mestrado em Oncologia), Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2017).
 9. MARCOS, R. E. et al. A importância do diagnóstico precoce e tratamento do retinoblastoma na infância. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 4, p. 17144-17155, 31 ago. 2022.
 10. MONTANDON JÚNIOR, M. et al. Leucocoria na infância: diagnóstico diferencial por ultrasonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiol Bras*, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 129-138, Apr. 2004.
 11. RIES, P. K. et al. Fatores relacionados ao diagnóstico tardio das neoplasias na infância e adolescência. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde*, Santa Maria, v. 18, n. 1, p.111-121, 2017.).
 12. SANTOS C., et al. 10 anos de experiência no tratamento do retinoblastoma. *Revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia*, v. 39, n. 2, p. 97-102, 2015.
 13. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Teste do reflexo Vermelho: documento científico. *Grupo de Trabalho em Oftalmologia Pediátrica*, n.2, p.1-5, 2018.
 14. SUN, M. et al. Sensitivity and specificity of red reflex test in newborn eye screening. *The Journal of pediatrics*, v. 179, n. 4, p. 192-196, 2016.