

# Retinoblastoma e hamartoma angiomatóide na retina periférica: uma associação incomum<sup>+</sup>

*Retinoblastoma with peripheral retinal angiomalike hamartoma an unusual association*

Marcelo Laurentino de Azevedo<sup>(1)</sup>  
Ruth Miyuki Santo<sup>(2)</sup>

## RESUMO

Um caso de retinoblastoma associado a um hamartoma angiomaso da retina periférica em criança de 4 anos é apresentado. Os exames clínicos não identificaram a presença do hamartoma, tendo sido descoberto ao exame anátomo-patológico pós-enucleação. O retinoblastoma evoluiu com descolamento total do vítreo e formação de membranas vascularizadas. Discutem-se diagnósticos diferenciais e uma explicação da patogenia em bases embriogênicas, tendo como alternativa os novos conhecimentos da biologia das neoformações vasculares intra-oculares.

**Palavras-chave:** Retinoblastoma; Hamartoma vascular da retina periférica; Angiomatose da retina; Patogenia das neovascularizações.

## INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é o tumor maligno intra-ocular mais comum na infância, destacando-se a sua extrema importância entre os tumores primários da retina. A ocorrência do retinoblastoma associado a malformações congênicas tem sido descrita na literatura<sup>(1,2,3)</sup>. No presente trabalho relatamos uma associação incomum em retinoblastoma ainda não descrita na literatura: o desenvolvimento concomitante com hamartoma angiomatóide da retina periférica, invisível aos exames clínicos e descoberto apenas à análise microscópica pós-enucleação.

## OBSERVAÇÃO CLÍNICA

J.B.S., RG (HC) 2605536-C, 4 anos, masculino, pardo, natural da Bahia. Primeira consulta em junho 1989.

Todas as informações fornecidas pela mãe da criança. Há cerca de 6

meses notou reflexo branco em OD. Há 3 meses aumento de tamanho nesse olho que se tornou doloroso. Ausência de trauma ocular, sempre teve boa saúde inexistindo história familiar de tumor ou outras doenças da vista.

**Exame OD:** visão sem percepção luminosa. Bultalmia com midríase fixa e leucocoria. Córnea edemaciada. Cristalino transparente à LF. Pressão intra-ocular (PIO): 28 mmHg. Oftalmoscopia mostrou massa tumoral na cavidade vítrea, esbranquiçada, vascularizada e atingindo um volume quase até a face posterior do cristalino.

**Ecografia OD:** tumor intraocular com alternância de picos altos e baixos sugestivos de retinoblastoma com presença de áreas calcificadas. A ecografia não revelou a presença em retina periférica de hamartoma vascular a ser descrito adiante. Indicada enucleação de OD por retinoblastoma.

**Exame OE:** sem alterações dos meios transparentes e fundo de olho. Visão 20/20. PIO: 10 mmHg.

<sup>(\*)</sup> Da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P.

<sup>(1)</sup> Assistente Doutor em Oftalmologia. Diretor (Aposentado) do Serviço de Biopatologia e Imunologia Ocular do Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P.

<sup>(2)</sup> Ex-Residente do Depto. de Oftalmologia e Otorinolaringologia da F.M.U.S.P. Atualmente Bolsista de Pós-Graduação em Oftalmo-Patologia da Univ.Imperial de Tóquio, Japão.

Endereço para correspondência: Dr. Marcelo L. de Azevedo - Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da U.S.P. - Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 255 6º andar - sala 6040 - 05403-000 São Paulo, S.P.

*Retinoblastoma e hamartoma  
angiomatóide na retina periférica:  
uma associação incomum*

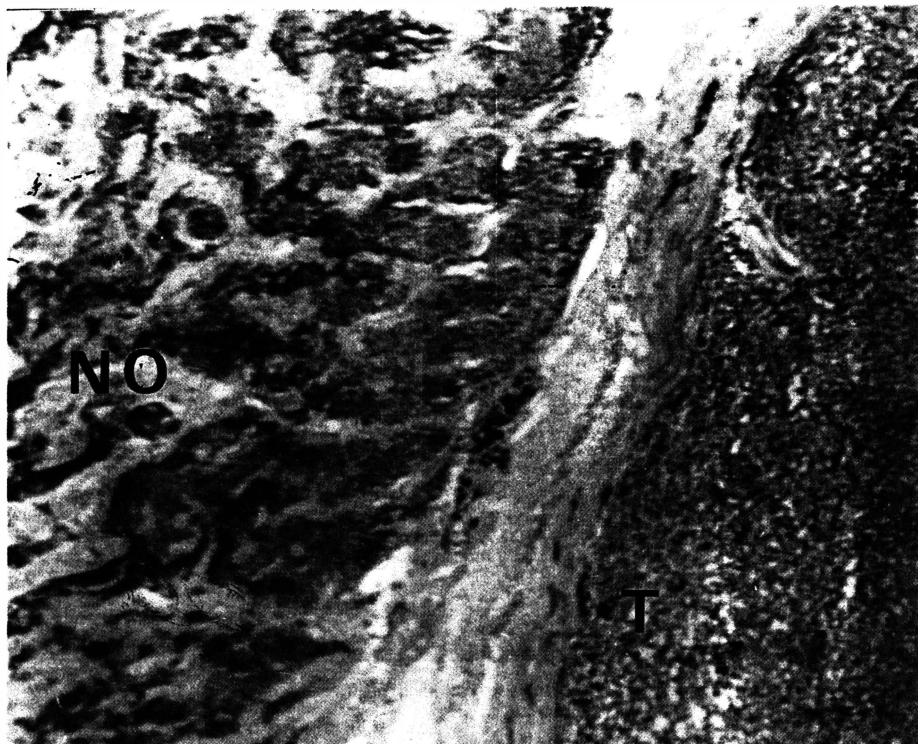


Figura 1 - Aspecto parcial do tumor, que invadia coróide e nervo óptico (HE 100 x)

**Anátomo-patológico de OD enucleado**

**Macroscoopia:** globo medindo 27 x 25 mm. Coto de nervo óptico com diâmetro de 8 x 8 mm e 4 mm de comprimento.

O aspecto macroscópico do nervo óptico era de infiltração tumoral até o nível de corte. Córnea com transparência diminuída. Íris em midríase máxima. Cristalino transparente. Biseção antero-posterior sagital. As calotas escoaram material necrótico achocolatado em regular quantidade e mostraram tumor na cavidade vítrea, endofítico, branco em carne de peixe, característico de retinoblastoma. O tumor ocupa as duas calotas aparecendo em igual volume em ambas e avançando até a linha do equador. Grandes áreas necrosadas e pontilhados de calcificação disseminados na superfície de corte do tumor. Vítreo descolado, condensando-se anteriormente por compressão do tumor. Coróide temporal e nasal infiltrada por massa homomartoma na periferia da retina a ser descrito adiante.

gênea acinzentada, com limites anteriores ao nível do equador. A macroscoopia não detectou a presença do ha-

martoma na periferia da retina a ser descrito adiante.

**Microscopia:** os cortes mostraram tumor endofítico com áreas necrosadas e calcificações disseminadas. A celularidade tumoral é composta por células pequenas, pouco coesas, com citoplasma ínfimo à volta de grandes núcleos redondos com poucas atipias e cromatina densa. Raríssimas mitoses em inúmeros campos. Disseminadas na massa tumoral, arranjos celulares formando rosetas de Flexner-Wintersteiner, ora isoladas, ora em conglomerados. Em alguns campos rosetas com padrão de Homer-Wright além de fleurettes em áreas focais do tumor. A vascularização tumoral envolve-se por acúmulos de células neoplásicas viáveis, contrastando com as áreas necróticas, eosinofílicas. A maioria dos vasos mostra depósitos basófilos de DNA. Presença ainda de vasos envolvidos por espessa bainha hialinizada. Colorações com vermelho congo afastaram tratar-se de material anilóide, sendo negativas. Intensa infiltração neoplásica da coróide até a área equatorial. Nervo óptico totalmente invadi-

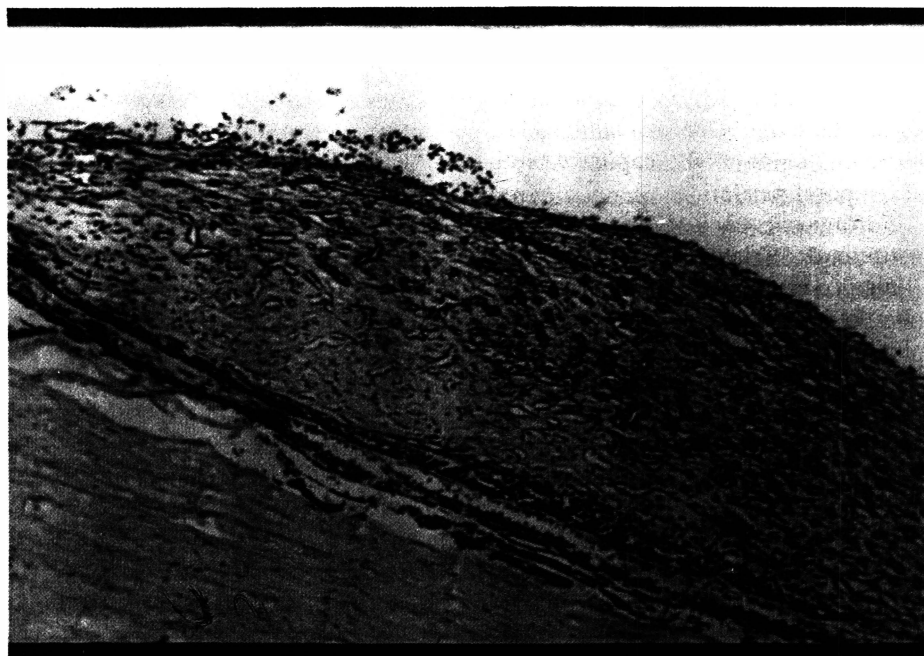


Figura 2 - Presença do hamartoma angiomatóide com vasos infiltrados por depósito de DNA, na retina próxima à ora serrata (HE 100 x)

*Retinoblastoma e hamartoma  
angiomatóide na retina periférica:  
uma associação incomum*

do pelo tumor até a margem do corte cirúrgico (Fig. 1). Vítreo com membranas, algumas infiltradas por células tumorais, outras envolvendo sementes vítreas. As membranas ora eram densas, ora exibiam vasos proliferados em fila indiana (Fig. 4). A avaliação da natureza dessas membranas com colorações histoquímicas para fibronectina foram positivas. As membranas não produziram trações nas porções de retina ainda com morfologia conservada. Iris com vascularização na periferia. Ectrópio da úvea em margens pupilares. Goniosinéquias. Inexistência de células vacuolizadas (foamy cells) em todos os campos dos vários cortes. Idem quanto a proliferação glial. A presença de pequeno hamartoma angiomatóide em lado temporal da retina periférica próxima da ora serrata, constituiu surpresa microscópica. O hamartoma é formado por células endoteliais revestindo espaços capilares contendo hemácias (Fig. 2 e 3) e ainda caracterizado pela ausência de vasos aferente e eferente.

**Diagnóstico histopatológico:** OD retinoblastoma endofítico bem diferenciado. Invasão total do nervo óptico e coróide. Descolamento posterior do vítreo com formação de membranas fibro-vasculares. Rubeose da íris. Ectrópio da úvea. Goniosinéquias. Hamartoma angiomatóide capilar da retina temporal periférica.

**Follow-up:** encaminhando para o Instituto da Criança do Hospital das Clínicas e internado no Setor de Oncologia Pediátrica, submetendo-se à quimioterapia por três semanas com alta em boas condições físicas. Revisões semestrais até hoje. Em 20/12/90 fundoscopia de OE com depressão escleral, ausência de tumor em todos os quadrantes e sem vestígios de hamartoma na retina periférica. Órbita anoftálmica normalmente epitelizada. Em 13/06/91 OE com mapeamento normal da retina. Em 19/08/91 tomografia de crânio normal. Em janeiro 1992 tomografia de órbita D mostra nervo óptico

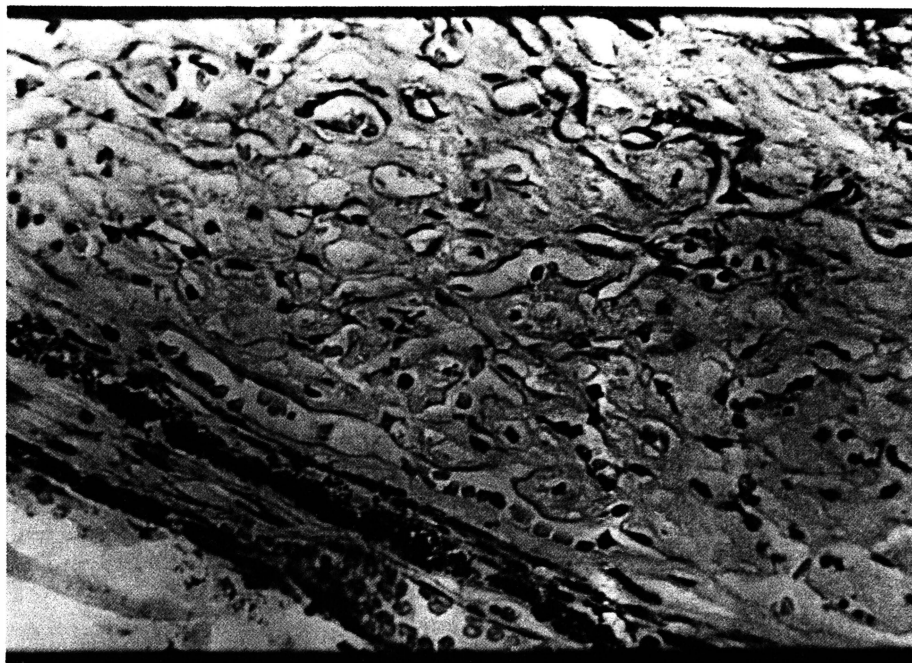


Figura 3 - Uma área do hamartoma isenta de depósito basofílico na parede dos vasos mostrando morfologia característica de hemangioma capilar (HE 400 x)

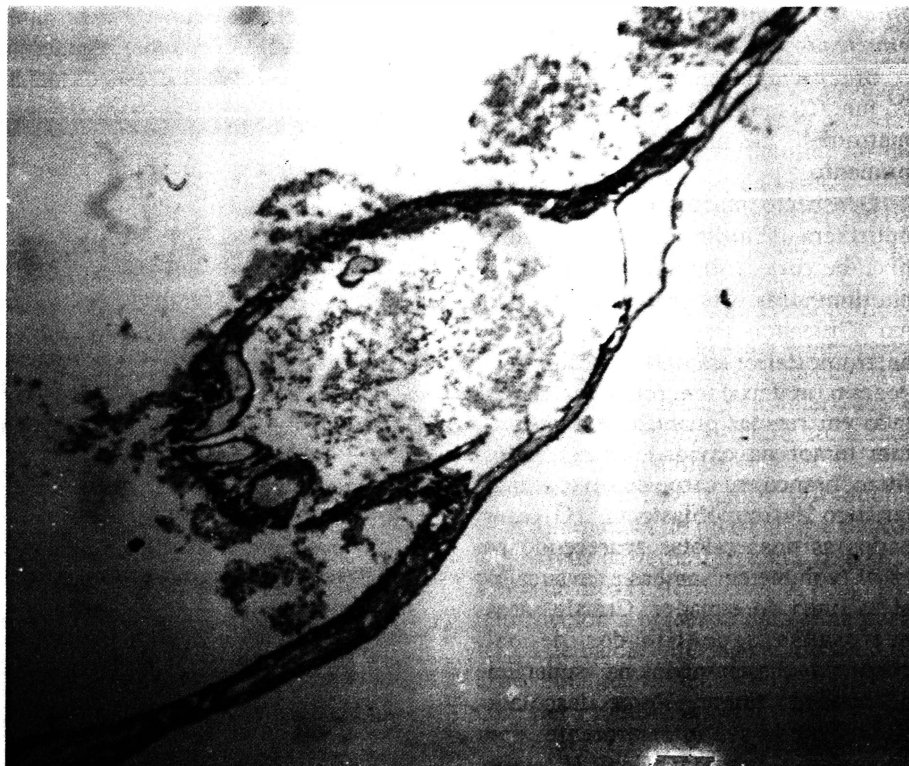


Figura 4 - Membranas vítreas espessas e vascularizadas. Sementes vítreas necrosadas na periferia das membranas. (HE 400 x)

supostamente espessado. Nova tomografia afastou a suspeita anterior.

## DISCUSSÃO

O hamartoma angiomatóide descrito na presente comunicação pareceria semelhante aquele encontrado na angiomatose da retina ou doença de von Hippel. Notamos porém a ausência total de células espumosas, diligentemente pesquisadas em todos os campos das lâminas examinadas, pois a sua presença histopatológica constituiria um dos parâmetros principais para afirmar semelhante diagnóstico, acrescentando-se ainda a inexistência de antecedentes familiares sugestivos de von Hippel. Em sua fase incipiente, os hemangiomas capilares da retina são de difícil reconhecimento clínico, em geral sendo diagnosticados entre os 10 e 30 anos de idade, principalmente por técnicas angiofluoresceinográficas. Shields<sup>(4)</sup> em 1975 detectou em um doente a presença de massa angiomatosa com características de hemangioma capilar da retina sensorial, atribuindo-o a uma forma solitária unilateral, não familiar, com ausência de vaso aferente tortuoso e dilatado, que pareceria ser uma forma atípica de von Hippel. Entre aquela data e 1982, após estabelecer critérios rígidos para investigar possíveis novos casos, computou 12 outros semelhantes, atribuindo-os a uma entidade diferente da angiomatose de von Hippel, denominando-a "Presumível Hemangioma Adquirido da Retina". Campochiaro e Conway<sup>(5)</sup> também coletaram cinco casos de lesões angiomasos solitárias na retina equatorial e retina periférica extrema, idênticas às descritas por Shields<sup>(4)</sup>. No diagnóstico diferencial, considerem-se ainda outras entidades causadoras de neovascularizações da retina como as teleangiectasias da moléstia de Coats, a retinopatia da prematuridade, siclemia, diabetes juvenil, inexistentes nesta apresentação. Lembrar ainda a uveíte intermediária ou pars planite, que atinge crianças e

peças jovens, podendo evoluir para um processo pseudoangiomaso em consequência de hemorragia organizada com gliose e vascularização. Os dados histopatológicos em nosso caso não permitem semelhante suspeita progressiva. A presença de membranas vítreas vascularizadas (Fig. 4) também não se incluem nas doenças arroladas para o diagnóstico diferencial. A ausência de vasos aferente e eferente no caso descrito confirmaria a impressão de Joe & Spencer<sup>(6)</sup> de que a sua presença nos angiomas da retina e conseqüente dilatação só se desenvolveriam com o crescimento do tumor, o que se aplicaria ao caso apresentado, considerando-se a incipiência da lesão, passada despercebida clinicamente e até à macroscopia do exame anátomo-patológico. Acreditamos portanto assemelhar-se parcialmente o nosso caso aos descritos por Shields et al<sup>(4)</sup> e Campochiaro e Conway<sup>(5)</sup>. Esse pequeno hamartoma angiomatóide da periferia da retina talvez não tivesse repercussão clínica, mas sem dúvida trata-se de mais um caso da série arrolada de retinoblastomas associados a outras anomalias da retina, e ao que supomos, descrita pela primeira vez na literatura e com adequada demonstração histopatológica.

**Patogenia:** acreditamos poder explicá-la em bases embriogênicas, deixando porém margem para uma análise em termos de conhecimentos atuais de biologia neoangiogênica. A sede do hamartoma descrito está na pars plana ou retina periférica, que normalmente tem estrutura reduzida e um neuro-epitélio embrionário avascular com uma limitante interna extremamente fina, misturando-se com os filamentos de colágeno da base do vítreo definitivo. O vítreo primário tem origem mesodermal com alta capacidade vasogênica. A possibilidade de ocorrer um sequestro de vítreo primário na área em apreço não seria uma hipótese abstrusa, considerando-se que tais sequestros de tecidos embrionários ocorrem nas pálpebras, limbo córneo-conjuntival,

supercílio, órbita, causando coristomas e teratomas. Gartner<sup>(7)</sup> examinando enucleações de olhos portadores de tumores da retina e coróide, encontrou remanescentes de tecidos embrionários em vários estágios involutivos, atribuindo-os a restos de vítreo primário. O retinoblastoma é um tumor neuronal, cuja ampla vascularização origina-se na retina, sendo constituída por vasos incompletamente desenvolvidos<sup>(8)</sup>. A produção do Fator Angiogênico Tumoral é mitogênico para células endoteliais<sup>(9)</sup> e poderia influir para a produção do hemangioma numa retina periférica avascular. O mesmo mecanismo para a vascularização das membranas detectadas no vítreo. O tumor endofítico comprimiu o vítreo para a região retrocrystalina, produzindo um descolamento regmatogênico posterior do vítreo acompanhado de tixotropia, com quebra da barreira fisiológica sangue-vítreo<sup>(10)</sup> liberando proteínas plasmáticas que modificam a matriz extracelular cujo papel angiogênico foi formalmente demonstrado<sup>(11)</sup>. A fibronectina, que é uma proteína macromolecular multifuncional da matriz extracelular com capacidade de produzir aderências celulares, conduziria à formação de um citoesqueleto, no caso, as membranas fibro-vasculares do vítreo<sup>(12)</sup>. A neoangiogênese é indispensável para o desenvolvimento de tecidos normais, e também ocorre nos processos de reparação, porém, torna-se patológica quando descontrolada. Grandes esforços têm sido feitos nos últimos vinte anos para isolar e purificar os fatores estimuladores e inibidores da angiogênese, *in vitro* e *in vivo*, através da migração de células endoteliais em membranas corioalantóides e na córnea. A angiogênese *in vivo* envolve a degradação de membranas basais dos capilares, a migração e proliferação de células endoteliais para a formação de capilares tubulares ainda isentos de suas luzes. A família dos fatores angiogênicos é constituída principal-

*Retinoblastoma e hamartoma  
angiomatóide na retina periférica:  
uma associação incomum*

mente por polipeptídeos, entre os quais citaremos os Fatores de Crescimento e Permeabilidade endotelial, a angiogenina e o Fator de Necrose Tumoral alfa, todos resultado de secreções parácrinas, estimulados por lise celular que modificariam o balanço entre o grupo de fatores de modulação extracelular existentes na retina e tecidos adjacentes<sup>(13-14)</sup>. Esta breve revisão da biologia angiogênica parece-nos enquadrar-se totalmente na patogenia do hamartoma angiomaatóide capilar de nosso caso, sem contudo, pretendermos seja tida como definitiva.

#### SUMMARY

*This paper presents the clinical and histopathological findings of a retinoblastoma associated with an angioma-like hamartoma in the*

*peripheral retina, which on the basis of clinical findings and ultrasonography was not detected. Differential diagnosis are discussed and an embriogenic hypothesis is proposed, having as alternative, the new data on the biology of intraocular neovascularization.*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IRVINE, A.R.; ALBERT, D.M.; SANG, D. N.: Retinal neoplasia and Dysplasia. II. Retinoblastoma occurring with persistence and hyperplasia of the primary vitreous. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 16: 403-407, 1977.
2. MORGAN, K.S.; McLEAN, I.W.: Retinoblastoma and persistent hyperplastic primary vitreous in the same patient. *Ophthalmology* 88: 1087-1091, 1977.
3. AZEVEDO, M. L. - *Retinoblastoma associated with posterior hyperplastic primary vitreous and aniridia*. Case submitted to the Pan American Society of Ophthalmic Pathology Meeting, Bascon Palmer Institute, Miami, USA 1987.
4. SHIELDS, J. A., DECKER, W. L., SANBORN, G. E., AUGSBURGER, J. J.; GOLDBERG, R. E. - Presumed Acquired Retinal Hemangiomas. *Ophthalmology* 90: 1292-1300, 1983.
5. CAMPOCHIARO, P. A., CONWAY, B. P. - Hemangioma Masses of the Retina. *Arch. Ophthalmol.* 106: 1409-1413, 1988.
6. JOE, S.; SPENCER, W. H. - von Hippel-Lindau Disease. *Arch. Ophthalmol.* 71 : 508-509, 1964.
7. GARTNER, J. - The vitreous base of the human eye and pars planitis. Electron-microscopic observations. *Mod. Prob. Ophthalmol.* 10: 250-255, 1972.
8. WOLTER, J. R. - The blood vessels of retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol.* 66: 545-551, 1961.
9. FOLKMAN, J.; MERLER, E.; ALBERNATHY, C. et al: Isolation of tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.* 133: 275-288, 1971.
10. DUKE-ELDER, S. - *System of Ophthalmology. The Physiology of the Eye and of Vision.* Vol. IV. pp 215. Henry Kimpton, London, 1968.
11. CLAUDY, A. L. - La vascularisation cutanée. Angiogenèse. Structure et formation des cellules endothéliales. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 118: 61-68, 1991.
12. AKYIAMA, S. K., YAMADA, K. M. - Fibronectina. *Adv. Enzymol.* 59: 1-57, 1987.
13. KLAGSBRUN, M., D'AMORE, P.A. - Regulators of Angiogenesis. *Ann. Rev. Physiol.* 53: 217-239, 1991.
14. GLASER, B. M. - Extracellular Modulating Factors and the Control of Intraocular Neovascularization: an Overview. *Jorn. Diabetic Complicat.* 4 (3): 108-112, 1990.

# SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE RETINA E VÍTREO

## Belo Horizonte - 27 e 28 de maio de 1994

### PROMOÇÃO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE RETINA E VÍTREO  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE LASER EM OFTALMOLOGIA

### ORGANIZAÇÃO E COORDENAÇÃO

MÁRCIO BITTAR NEHEMY

### COMISSÃO CIENTÍFICA

FERNANDO ORÉFICE      MARCOS ÁVILA  
MICHEL FARAH      MÁRCIO BITTAR NEHEMY

### PALESTRANTES INTERNACIONAIS

<b>GHOLAM PEYMAN</b>	- LSU EYE CENTER	- NEW ORLEANS
<b>HILEL LEWIS</b>	- CLEVELAND CLINIC FOUNDATION	- CLEVELAND
<b>ROBERTO ABDALA MOURA</b>	- MCPHERSON ASSOCIATES	- HOUSTON