

O Tratamento dos Hemangiomas Capilares Retinianos

Maria João Furtado; Miguel Lume

Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Hospital de Santo António,
Centro Hospitalar do Porto EPE

Os Hemangiomas Capilares Retinianos (HCRs), também conhecidos por Hemangioblastomas ou Angiomas da Retina, são hamartomas vasculares que se apresentam como tumores solitários, não associados a qualquer doença sistémica, ou no contexto da doença de von Hippel-Lindau (VHL). A doença de VHL é uma patologia de transmissão autossómica dominante, caracterizada pelo aparecimento de lesões tumorais no olho e sistema nervoso central (na sua maioria hemangioblastomas), rins, glândulas suprarrenais, pâncreas e epidídimo. O tratamento dos HCRs no contexto da doença de VHL constitui um desafio, dada a elevada probabilidade de existirem tumores múltiplos e bilaterais e de, a qualquer momento, poderem surgir novas lesões tumorais^{1,2}.

Os HCRs apresentam uma localização preferencial na periferia retiniana e mais raramente podem aparecer na área justapapilar (85% vs 15%)³. Na fundoscopia, surgem como lesões retinianas avermelhadas de contornos arredondados, bem definidos, com uma arteríola aferente e uma vénula eferente. Clinicamente, podem ser assintomáticos ou levar a perda de acuidade visual em consequência de um processo exsudativo e/ou de proliferação glial, que, em última instância, podem originar descolamento de retina exsudativo e/ou tracional⁴.

A escolha do método terapêutico mais adequado depende de inúmeros factores, em particular do tamanho e localização do tumor, da extensão das manifestações exsudativas, da evidência de tração vítreo-retiniana, da transparência dos meios, do potencial visual do olho afetado e do estado do olho adelfo⁵. Entre as possíveis opções terapêuticas, constam a observação, a fotocoagulação LASER, a crioterapia, a terapêutica fotodinâmica (TFD) e, mais recentemente, as injeções intra-vítreas de anti-angiogénicos⁶. Em casos selecionados, poderá ser vantajoso o recurso à radioterapia externa, com placas ou com feixe de prótons acelerados, assim como à cirurgia vítreo-retiniana, abordagens que não

serão aqui aprofundadas dada a sua aplicação mais pontual.

Assim, recomenda-se a observação dos HCRs de dimensões reduzidas, inferiores a 500µm, de localização nasal e não associados a complicações exsudativas, dado o risco baixo de comprometimento da visão^{1,6}. Da mesma forma, os hemangiomas capilares justapapilares assintomáticos, devem ser controlados periodicamente e tratados apenas se documentado crescimento ou redução da acuidade visual, já que, nestes casos, o tratamento acarreta por si só um risco elevado, secundário ao dano de estruturas adjacentes, como o nervo ótico e vasos retinianos major¹.

A fotocoagulação LASER representa uma das abordagens terapêuticas preferidas nos casos de HCRs pequenos e de localização posterior, em olhos com meios transparentes⁶. O LASER é geralmente mais eficaz no tratamento de tumores com maior dimensão inferior ou igual a 1.5mm (com taxas de controle das lesões que rondam os 100%)⁶, mas pode considerar-se uma opção para lesões com diâmetro até 4.5mm. Podem utilizar-se diferentes tipos de LASER (argon, kriptón, diodo, etc) com excelentes resultados, sendo hoje o LASER argon o mais frequentemente usado.

Estão descritas diferentes técnicas com eficácia e segurança semelhantes, entre as quais se destaca a fotocoagulação direta da lesão, para lesões de menores dimensões, a fotocoagulação da arteríola aferente ou a combinação de ambas. A fotocoagulação do vaso aferente visa reduzir o fluxo de sangue ao nível da lesão tumoral e, assim, induzir a regressão da mesma. A fotocoagulação direta do tumor exige geralmente um menor número de sessões de tratamento, mas acarreta um risco acrescido de hemorragia e de agravamento do descolamento exsudativo⁷. No que se refere aos parâmetros utilizados, o tamanho dos impactos pode variar entre 200 e 500µm, o tempo de exposição entre 0.1 a 0.2 segundos e a potência deverá ser variável, sendo que o objetivo do tratamento passa por obter marcas branco-acinzentadas a cobrir a superfície tumoral e/ou a constrição,

pelo menos parcial, da arteríola aferente. O número de sessões a realizar é variável e depende das características do tumor e do doente. Mediante a resolução do fluido subretiniano, constrição dos vasos aferente e eferente, redução das dimensões e alteração da coloração do tumor (de vermelho para rosa pálido) considera-se que o tratamento foi eficaz^{1,7}. No entanto, mesmo os tumores com regressão angiográfica e oftalmoscópica bem documentada devem continuar a ser vigiados periodicamente.

A crioterapia é a primeira escolha para o tratamento de HCRs com mais de 3.0mm, de localização anterior ao equador e com fluido subretiniano. Trata-se de um método aparentemente eficaz para controlar os tumores extrapapilares, independentemente do tamanho dos mesmos⁶. De acordo com a técnica descrita por Welch⁸, a crioterapia deve ser feita sob oftalmoscopia indireta e a área de congelação, gerada pelo contacto com a sonda, deve envolver todo o hemangioma. Devem aplicar-se dois ciclos de congelação/descongelação por sessão e utilizar-se temperaturas entre -60 a -80°C. As sessões de crioterapia podem repetir-se a intervalos superiores ou iguais a dois meses, dado o risco acrescido de proliferação vitreoretiniana e hemorragia⁹.

Nalguns tumores de grandes dimensões, pode optar-se pela combinação de métodos de tratamento como o LASER e a crioterapia.

A Terapia Fotodinâmica (TFD) com Verteporfina (Visudyne[®], Novartis) tem-se revelado eficaz no tratamento de lesões de natureza vascular como os hemangiomas da coróide e os tumores vasoproliferativos da retina, com regressão da lesão neoplásica e resolução do fluido subretiniano à custa de mecanismos fotoquímicos. A natureza vascular dos HCRs permite da mesma forma a acumulação de verteporfina ao nível da lesão tumoral, transformando-os num alvo potencial para a TFD. Nos últimos anos, vários trabalhos revelaram resultados promissores da TFD nos HCRs posteriores ao equador, com regressão tumoral e reabsorção do fluido subretiniano.

Esta técnica apresenta algumas vantagens relativamente à fotocoagulação, em particular nos hemangiomas grandes e com fluido subretiniano, de localização extra e justapapilar, com melhoria da visão em 50% dos casos, estabilidade ou regressão da lesão tumoral e resolução das manifestações exsudativas¹⁰. O protocolo de TFD a utilizar não está ainda bem definido, sendo que a maioria dos trabalhos tem por base o protocolo do estudo TAP¹¹ [infusão de verteporfina 6mg/m² área corporal durante 10 minutos; aplicação de laser diódo 689nm, 15 minutos após o início da infusão, com energia de 600mW/cm², durante 83 seg (50J/cm²)], com mais ou menos modificações. Nas situações em que se utilizam energias e/ou tempos de exposição

aumentados, convém ter presente o possível risco acrescido de complicações graves, como a oclusão vascular retiniana e isquemia do nervo ótico¹². O tamanho do spot do LASER deverá envolver toda a lesão, idealmente com margem de segurança, sobretudo ao nível do bordo temporal das lesões justapapilares. Podem realizar-se várias sessões de TFD, consoante a evolução clínica.

No últimos anos, têm surgido alguns relatos sobre a utilização de agentes antiangiogénicos no tratamento dos HCRs, por via sistémica ou intra-vítrea. A terapêutica intra-vítrea com anti-VEGFs atua primariamente através da redução das manifestações exsudativas e poderá evitar o crescimento da lesão tumoral, sem no entanto induzir a sua regressão. Deste modo, acredita-se que os agentes anti-VEGFs possam ser uma arma terapêutica importante nos HCRs de dimensões muito pequenas, nos justapapilares no sentido de minimizar os danos colaterais iatrogénicos, e quando combinados com outras modalidades terapêuticas como o LASER ou a TFD. No futuro, será necessário esclarecer se doses mais elevadas e dispositivos de libertação prolongada permitirão obter resultados melhores e qual a via de administração mais eficaz, no sentido de otimizar a penetração do fármaco na lesão tumoral^{13, 14}. O tratamento intra-vítreo isolado com agentes anti-VEGFs não parece, portanto, induzir uma redução significativa das dimensões da lesão tumoral, sendo também frequente, após um período de melhoria, a recorrência do fluido subretiniano^{15,16}.

Perante o exposto, pode concluir-se que os Hemangiomas Capilares Retinianos são lesões tumorais vasculares, benignas, com consequências potencialmente graves em termos de função visual e para as quais existem diferentes alternativas terapêuticas de fácil acesso, que têm vindo a proporcionar bons resultados funcionais.

BIBLIOGRAFIA

1. Singh AD, Shields CL, Shields JA. von Hippel-Lindau Disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 46:117-142
2. Chan CC, Vortmeyer AO, Chew EY et al. VHL gene deletion and enhanced VEGF gene expression detected in the stromal cells of retinal angioma. *Arch Ophthalmol* 117: 625 – 630
3. Chew E, Schachat A. Capillary Hemangioblastoma of the Retina and von Hippel-Lindau Disease. Stephen J. Ryan Retina. 5th edition 2013. Vol III, chap 130: 2156 – 2163; Elsevier Saunders
4. Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM et al. Role of HIF-1 alphas in hypoxia mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature* 1998; 394: 485 – 90

5. Zografos L. Tumeurs vasculaires de la rétine. Tumeurs intraoculaires, Masson 2002. Chap 13: 621 – 630
6. Singh AD, Nouri M & Shields CL. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002; 109: 1799–1806
7. Blodi CF, Russell SR, Pulido JS, Folk JC. Direct and feeder vessel photocoagulation of retinal angiomas with dye yellow laser. *Ophthalmology* 1990; 97: 791 – 5; discussion 796 – 7
8. Welch RB: von Hippel–Lindau disease: the recognition and treatment of early angiomatosis retinae and the use of cryosurgery as an adjunct to therapy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 68:367–424, 1970
9. Atebara N. Retinal Capillary Hemangioma Treated with Verteporfin Photodynamic Therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 1344: 788 – 790
10. Reecha Sachdeva, Hajir Dadgostar, Peter K. Kaiser, Jonathan E. Sears and Arun D. Singh. Verteporfin photodynamic therapy of six eyes with retinal capillary haemangioma. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: e334–e340
11. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999 Oct;117(10):1329-45
12. Schmidt-Erfurth U, Kusserow C, Barbazetto IA & Laqua H. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology* 2002; 109: 1256–1266
13. Way T Wong, Katharine J Liang, Keri Hammel, Hanna Coleman, Emily Chew. Intravitreal Ranibizumab for Retinal Capillary Hemangioblastoma Related to von Hippel-Lindau Disease. *Ophthalmology* 2008; 115: 1957 – 1964
14. Thomas Ach, Thiemeyer D, Hoeh A, Schaal K, Dithmar S. Intravitreal bevacizumab for retinal capillary haemangioma: ongterm results. *Acta Ophthalmologica* 2010: e137 – 138
15. Chew EY. Ocular manifestations of von Hippel Lindau Disease: clinical and genetic investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 495 – 511
16. Chan CC, Collins AB, Chew EY. Molecular pathology of eyes with von Hippel-Lindau (VHL) Disease: a review. *Retina* 2007; 27: 1–7