

Tumores intra-oculares

Intraocular tumors

Ruth Miyuki Santo⁽¹⁾, Samir Jacob Bechara⁽²⁾

INTRODUÇÃO

Os tumores intra-oculares compreendem um extenso elenco de lesões benignas e malignas, capazes de acarretar não somente a perda da visão mas, também, da própria vida. A correta abordagem destas lesões fundamenta-se na detecção precoce e no diagnóstico preciso. Embora o diagnóstico de certeza dos tumores intra-oculares imponha confirmação histopatológica, técnicas de biópsia totalmente seguras ainda não foram desenvolvidas^{1,2} e o procedimento da biópsia acaba sendo indicado apenas em casos selecionados. Entretanto, recentemente, o advento de novos métodos propedêuticos por imagem em muito têm auxiliado o diagnóstico dos tumores intra-oculares. Não obstante a falta da confirmação histopatológica, a decisão diagnóstica e terapêutica tem frequentemente se pautado em informações fornecidas pelos métodos de imagem³⁻⁵.

A abordagem dos casos com suspeita de tumor intra-ocular inicia-se pela anamnese cuidadosa, com ênfase para os antecedentes oculares ao nascimento. O retinoblastoma, em geral, não é observado antes de alguns meses de vida, ao passo que a persistência de vítreo primário hiperplástico e a displasia da retina estão presentes ao nascimento. A prematuridade na criança leucocórica sugere retinopatia da prematuridade em detrimento do retinoblastoma⁶. Antecedentes de tumores malignos sistêmicos, melanoma de pele, cânceres de pulmão, próstata ou mama sugerem metástase intra-ocular^{7,8}. Os antecedentes familiares podem auxiliar o diagnóstico, como na neurofibromatose e na esclerose tuberosa.

O exame ocular externo merece destaque pela possibilidade de revelar sinais associados ao tumor intra-ocular, tais como estrabismo ou heterocromia da íris no retinoblastoma, e congestão episcleral (vasos sentinelas) na neoplasia do corpo ciliar ou da coróide periférica. O exame do olho contralateral é importante, pelo fato de que tumores como o retinoblastoma, metástases uveais, astrocitomas podem ser bilaterais, enquanto os melanomas e hemangiomas de coróide são, em geral, unilaterais. Algumas lesões que podem simular tumor, como a degeneração macular disciforme e a retinosquise, também são afecções usualmente bilaterais.

Em virtude de sua importância para o diagnóstico dos tumores intra-oculares, duas etapas do exame ocular devem ser sublinhadas: a biomicroscopia e a oftalmoscopia. A biomicroscopia na lâmpada de fenda proporciona a visão das lesões com magnificação e estereopsia, destacando-se como excelente método para a avaliação dos tumores e pseudotumores do segmento anterior. O uso de uma lente de contato de três espelhos⁹ ou de lentes manuais de 90 ou 78 dioptrias possibilitam a avaliação das lesões periféricas e do segmento posterior do olho. A oftalmoscopia binocular indireta tem fundamental importância no diagnóstico dos tumores intra-oculares⁹. A estereopsia e o amplo campo de visão facilitam a diferenciação entre as lesões planas e elevadas, assim como permitem a avaliação de lesões periféricas do segmento posterior do olho, particularmente servindo-se da depressão escleral. A transiluminação é outro método útil. Em geral, tumores pigmentados e o sangue bloqueiam a transmissão da luz, ao contrário das lesões não pigmentadas e do fluido seroso.

Os exames por imagem complementam a avaliação e auxiliam no diagnóstico diferencial dos tumores intra-oculares. Sua importância é realçada pela natureza destas lesões que, em virtude de sua localização, dificultam a biópsia e a confirmação histopatológica. O mesmo ocorre quando a visão direta do tumor (oftalmoscopia, biomicroscopia) é dificultada por alterações da transparência dos meios ópticos, como nas opacidades da córnea, catarata ou turvação vítrea.

Destacam-se como exames complementares na avaliação dos tumores intra-oculares:

⁽¹⁾ Doutora em Oftalmologia pela Universidade de São Paulo e Doutora em Patologia pela Universidade Juntendo, Tóquio, Japão. Médica Pesquisadora do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁽²⁾ Professor Livre-Docente da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Endereço para correspondência: Dra. Ruth M. Santo - Rua Pelotas, 184 - Cj.24. São Paulo (SP) CEP 04012-000.

- Fotografia de segmento anterior e retinografia
- Angiofluoresceínoграфия
- Teste com fósforo radioativo
- Ultra-sonografia ocular (Ecografia)
- Tomografia computadorizada
- Ressonância magnética
- Biomicroscopia ultra-sônica

As fotografias dos segmentos anterior e posterior possibilitam documentar e monitorar, em detalhe, o comportamento e o eventual o crescimento das lesões intra-oculares. A angiofluoresceínoграфия (AFG) informa a respeito do suprimento vascular da lesão intra-ocular e é particularmente útil para diferenciar a localização retiniana da coróide¹⁰. Não há padrão angiofluoresceínoográfico patognomônico para cada tumor intra-ocular, caracterizando-se as alterações predominantemente pela hiper e hipofluorescência. Ainda que útil, o teste com o fósforo radioativo¹¹ é raramente utilizado nos dias atuais. Baseia-se no princípio de que os tecidos metabolicamente ativos, como os tumores, captam e retêm mais fósforo radioativo que os tecidos não neoplásicos¹². O teste é realizado através da administração de fósforo radioativo oral ou endovenoso e, após 48 horas, um contador Geiger mede a radioatividade na área tumoral e na área controle. Testes falso-positivos e falso-negativos freqüentemente ocorrem na experiência clínica¹³, razão pela qual a oftalmoscopia indireta e a ultra-sonografia tendem a prevalecer.

A ultra-sonografia (USG) ocular ou ecografia é particularmente útil na detecção do tumor intra-ocular quando os meios ópticos não estão transparentes^{14, 15}. O método baseia-se no registro da propagação e reflexão das ondas sonoras através dos tecidos. O registro em uma dimensão, modo A, informa o grau de refletividade interna do tumor, ou seja, a sua solidez. O registro em duas dimensões, modo B, adiciona informações como dimensão, espessura, formato e posição da lesão.

A tomografia computadorizada (TC) destaca-se, entre outros, pela avaliação da extensão dos tumores para os tecidos adjacentes⁴. Acusa a presença de calcificação nos retinoblastomas e hamartomas astrocíticos da retina, e detecta formação óssea no osteoma de coróide. Nas facomatoses pode avaliar o comprometimento do SNC. A ressonância magnética¹⁶⁻¹⁸, se comparada à tomografia, destaca-se por não expor o paciente à radiação, assim como pela maior resolução e especificidade.

A biomicroscopia ultra-sônica (BUS) apresenta os mesmos princípios da ultra-sonografia convencional exceto pela freqüência das ondas acústicas, significativamente maior (40-100 MHz), o que proporciona resolução microscópica e a avaliação do segmento anterior, corpo ciliar, retina e coróide periféricas¹⁹. É útil na avaliação de tumores retro-irianos e do corpo ciliar, em geral não abordáveis à oftalmoscopia indireta e biomicroscopia, na determinação do limite anterior dos tumores de coróide periféricos, bem como na diferenciação entre cistos e tumores sólidos do segmento anterior²⁰.

A biópsia de um tumor intra-ocular não está indicada, em geral, como procedimento inicial, particularmente se o diag-

nóstico pode ser efetuado com exames não invasivos. Se indicada, pode a biópsia ser realizada por dois métodos principais: biópsia aspirativa com agulha fina^{21, 22} e biópsia incisional²³. A biópsia aspirativa tem indicações restritas, incluindo o tumor amelanótico de coróide, que não pode ser diferenciado entre um melanoma amelanótico de coróide e um carcinoma metastático, assim como a lesão sub-retiniana que não pode ser diferenciada entre tumor linfóide e inflamação.

Em que pese ser o tratamento do tumor intra-ocular muito variável, de acordo com a natureza da lesão, impõe-se o diagnóstico preciso antes do início da terapêutica. Dependendo do caráter da lesão (benigna ou maligna), da localização, das condições clínicas do paciente, da idade, e do olho contralateral, pode o tumor ser observado periodicamente, fotocoagulado, submetido à crioterapia, diatermia, radioterapia (com feixe externo ou com placa, esta denominada braquiterapia), excisão local, enucleação, exenteração, quimioterapia, imunoterapia, ou uma combinação de diferentes métodos²⁴.

Os tumores intra-oculares originam-se predominantemente da úvea (íris, corpo ciliar, e principalmente coróide), retina, disco óptico e, mais raramente, do epitélio pigmentar.

A íris pode ser sede de nevo, neurofibroma, leiomioma, hemangioma, ou de tumores malignos como o melanoma e os tumores metastáticos. No corpo ciliar, predominam as metástases e o melanoma. Embora raro, o epitélio não pigmentar pode dar origem a tumores como o adenocarcinoma e o medulopitelioma. A coróide é a principal sede de tumores intra-oculares, entre eles o melanoma, os tumores metastáticos e o hemangioma. Na retina, além do retinoblastoma, há que se lembrar as lesões benignas, como os hamartomas de origem vascular e glial. O linfoma primário intra-ocular pode manifestar-se apenas pela presença de células neoplásicas suspensas no vítreo, sem alterações da retina ou coróide. As neoplasias verdadeiras do epitélio pigmentar são raras. Além dos tumores propriamente ditos, lesões de natureza inflamatória, como os granulomas ou as lesões císticas podem simular um tumor e por isso devem ser lembrados no diagnóstico diferencial.

TUMORES PRIMÁRIOS DA ÚVEA

I) Tumores melanocíticos da úvea

Os tumores uveais mais importantes são os originários dos melanócitos uveais. No olho normal há três grupos de melanócitos: as células dos epitélios pigmentados, os melanócitos conjuntivais e os melanócitos uveais, que diferem entre si quanto à origem embriológica, morfologia e modalidade de reação patológica. Consideram-se os melanócitos conjuntival e uveal como os tipos celulares que dão origem ao melanoma ocular²⁵.

Dentre as lesões melanocíticas do trato uveal destacam-se: os nevos, a melanocitose ocular congênita e o melanoma primário. Os nevos são lesões benignas compostas por melanócitos uveais e que apresentam potencial, ainda que baixo, para

a transformação maligna. A melanocitose ocular congênita caracteriza-se por uma hiperpigmentação episcleral e do trato uveal e é classicamente subdividida em melanocitose ocular congênita pura e melanocitose oculo-dermal²⁶. Na melanocitose oculo-dermal ou “nevus” de Ota observa-se também a hiperpigmentação da pele peri-ocular. Ambas predispõem ao aparecimento de melanoma uveal, da órbita ipsilateral e do sistema nervoso central²⁷⁻³⁰.

O melanoma primário da úvea é definido como o tumor maligno originário dos melanócitos uveais. Raramente, pode ser secundário, metástase de um tumor cutâneo primário.

Uma entidade peculiar, referida como proliferação melanocítica uveal difusa bilateral, pode ocorrer como parte da síndrome paraneoplásica em pacientes com malignidade sistêmica, geralmente um carcinoma disseminado, o qual pode estar oculto quando do aparecimento dos sinais oculares^{31,32}.

A) Tumores melanocíticos da íris

Os nevos são as lesões pigmentadas mais comuns da íris, consistindo de tumores benignos formados por acúmulo de melanócitos que substituem uma porção do estroma da íris. Podem ser circunscritos ou difusos, com pigmentação variável, e não apresentam vascularização. Ocasionalmente podem sofrer transformação maligna, originando o melanoma. A documentação fotográfica pode ser útil para detectar o crescimento da lesão, uma vez que o aumento de tamanho do tumor é o sinal mais indicativo de transformação maligna³³. Uma variante rara dos nevos difusos de íris é a síndrome de Cogan-Reese^{34,35}, que faz parte da síndrome írido-córneo-endotelial (ICE)³⁶ e que consiste de múltiplos nódulos de íris, sinéquias anteriores periféricas e glaucoma secundário ipsilateral.

Os melanomas de íris apresentam-se circunscritos ou difusos, e sua diferenciação com o nevo pode ser bastante difícil. Os melanomas de íris situam-se entre 3 a 16% dos melanomas de úvea³⁷, com preferência pelas íris claras. Entre os sinais clínicos que sugerem malignidade, destacam-se: lesões grandes com perda da visão, grande vascularização com hifema espontâneo, glaucoma secundário, compressão da córnea com edema e ceratopatia em faixa³⁸⁻⁴⁰. Os melanomas difusos geralmente produzem uma heterocromia hiperocrômica com glaucoma ipsilateral^{41,42}. Tumores pouco pigmentados podem ser confundidos com outras condições, como leiomioma, tumor metastático e iridociclíte granulomatosa. A AGF pode auxiliar demonstrando a vascularização da lesão^{43,44}. A BUS pode diferenciar a lesão sólida de um cisto. A documentação fotográfica tem grande utilidade em virtude da importância diagnóstica da evidência de crescimento do tumor. Se incerto o diagnóstico do melanoma de íris, a conduta restringe-se à observação periódica. Evidenciado o crescimento, indica-se a excisão local, através da iridectomia ou iridociclectomia, se circunscrita a lesão. Se extensa ou difusa a lesão, indica-se a enucleação. Se o olho afetado é o olho único do paciente, pode-se tentar a radioterapia com placa. O prognóstico de visão e vida no melanoma de íris é favorável. A mortalidade por metástase situa-se em torno de 1 a 4%^{37,45}.

B) Tumores melanocíticos da coróide e do corpo ciliar

O nevo de coróide apresenta-se como uma lesão em geral plana, de pigmentação variável, com diâmetro entre 1,5 a 5 mm⁴⁶. Frequentemente, observam-se drusas do epitélio pigmentar na superfície da lesão^{46,47}. Por vezes, ocorre descolamento sensorial da retina⁴⁸ e formação de membrana neovascular^{49,50}. A maior parte dos casos mantém-se estável, sem evidências de progressão⁵¹. Histologicamente, podem ser compostos por diversos tipos celulares: células névicas poliédricas (tipo mais comum), células fusiformes, células névicas dendríticas ou, menos frequentemente, células em balão⁵². Limitam-se à coróide externa, poupando a coriocalilar⁴⁶.

Ainda que, em geral, a oftalmoscopia baste para o diagnóstico dos nevos de coróide, alguns exames subsidiários podem fornecer informação adicional. Não há padrão específico, à AFG, para o nevo de coróide. No entanto, as lesões mais pigmentadas tendem à hipofluorescência, ao passo que as menos pigmentadas à hiperfluorescência relativa⁵³. Nas lesões mais planas a USG pouco adiciona, e nas mais elevadas o traçado pode ser indistinguível dos pequenos melanomas de coróide. O modo A pode auxiliar no acompanhamento do crescimento da lesão. Uma vez estabelecido o diagnóstico, a maior parte dos nevos de coróide não requer tratamento. A transformação de um nevo em melanoma de coróide é bastante rara⁵⁴. Se houver descolamento seroso da mácula, a fotocoagulação pode ser efetuada em casos selecionados. Lesões suspeitas devem ser acompanhadas cuidadosamente, com documentação fotográfica^{54,56}.

O melanocitoma^{57,58} compreende uma variante particular do nevo; embora localizado caracteristicamente na cabeça do nervo óptico, localizações extra-papilares já foram descritas,^{59,60} podendo, em alguns casos, ser difuso⁶¹. Embora possa, ocasionalmente, apresentar algum crescimento, é uma lesão benigna. Histologicamente, apresenta células névicas redondas ou ovais, densamente pigmentadas. É importante diferenciar o melanocitoma do melanoma maligno. Em contraste ao melanoma justapapilar⁶², o melanocitoma de nervo óptico apresenta-se intensamente pigmentado e com margens fibriladas, em virtude do envolvimento da camada de fibras nervosas da retina peripapilar. São mais comuns em melanodérmicos⁶³, enquanto os melanomas são mais frequentes em brancos. Os melanocitomas, ocorrendo em outras áreas que não o nervo óptico, podem ser clinicamente indistinguíveis dos nevos uveais ou de pequenos melanomas. Na maior parte dos casos é possível o diagnóstico pela oftalmoscopia. A documentação fotográfica é mandatória para verificar o crescimento da lesão. A AFG mostra em geral hipofluorescência, devido à intensa pigmentação da lesão⁶³. A perimetria mostra o aumento da mancha cega em cerca de 90% dos casos⁶⁴. A conduta para o melanocitoma consiste de observação. A probabilidade da transformação maligna do melanocitoma é semelhante à do nevo de coróide.

Os melanomas malignos de corpo ciliar e coróide podem ser assintomáticos ou podem produzir uma variedade de sin-

tomias e sinais, dependendo do seu padrão de crescimento e de seus efeitos nas estruturas oculares adjacentes⁶⁵. Ao contrário dos melanomas de íris que são visíveis e dos melanomas de pólo posterior que produzem sintomas precocemente, o melanoma de corpo ciliar pode permanecer despercebido até atingir grandes dimensões e produzir sintomas. Um dos sinais mais precoces é o aparecimento de vasos sentinela (vasos episclerais dilatados) no quadrante do tumor. Os melanomas de corpo ciliar podem assumir um crescimento nodular ou difuso. O tumor difuso, também conhecido como melanoma em anel, é mais agressivo, com tendência à extensão extra-escleral e de prognóstico reservado. Podem afetar o epitélio ciliar, alterando a produção de humor aquoso com diminuição da pressão intra-ocular. Hemorragia e sementes vítreas são outras possíveis complicações. Os melanomas de corpo ciliar podem crescer em direção à câmara anterior e produzir glaucoma secundário e hifema.

O melanoma de coróide, o mais comum dos melanomas uveais, pode apresentar crescimento nodular ou difuso, este último com pior prognóstico. Acredita-se que a maior parte, senão a totalidade dos melanomas de coróide têm origem a partir de nevo pré-existente⁶⁵. Em raro relato, o melanoma de coróide foi descrito como de aparecimento “de novo” em área de coróide previamente examinada e clinicamente normal⁶⁶. Como os demais melanomas malignos uveais, apresenta predileção por caucasianos e pelo sexo masculino. O paciente pode apresentar-se assintomático ou com turvação da visão. Com menor frequência, observa-se olho doloroso por inflamação ou glaucoma. Os melanomas de coróide podem produzir atrofia do epitélio pigmentar, assim como o aparecimento de drusas. Com o crescimento do tumor, pode haver estiramento e ruptura da membrana de Bruch. O tumor hernia através da área da ruptura e cresce em direção do espaço subretiniano assumindo uma configuração típica, em forma de cogumelo, nas lesões de tamanho médio. Os efeitos na retina adjacente vão desde degeneração dos fotorreceptores, retinose, descolamento de retina ou mesmo a invasão da retina por células tumorais⁶⁵. Os melanomas de coróide freqüentemente invadem a esclera, geralmente através dos canais esclerais, e podem atingir a órbita. Ainda que raro, pode ocorrer invasão do nervo óptico nos melanomas difusos ou justapapilares. Os tumores maiores podem produzir subluxação do cristalino e neovascularização da íris, com glaucoma secundário.

Os melanomas de coróide e corpo ciliar podem ser classificados como pequeno, quando a espessura é menor que 3 mm e o maior eixo é menor que 10 mm; médio, quando a espessura está entre 3 e 5 mm e/ou o maior eixo tem entre 11 e 15 mm; e grande, quando a espessura excede 5 mm e/ou o maior eixo excede 15 mm^{2,67}. Em 1931, Callender⁶⁸ propôs uma classificação dos melanomas malignos uveais baseada nos aspectos citológicos e histopatológicos e demonstrou valor prognóstico nesta classificação⁶⁹. Segundo esta classificação, as células podem ser de dois tipos: fusiformes ou epitelióides. As células fusiformes, mais coesas, podem ser do tipo A, com núcleo alongado, ou do tipo B, com núcleo globoso. As célu-

las epitelióides apresentam-se maiores e mais pleomórficas que as fusiformes, com formato poliédrico, pouco coesas e com nucléolo evidente. De acordo com Callender e colaboradores⁶⁹, os melanomas malignos da úvea foram classificados em seis grupos: quatro grupos de acordo com o tipo citológico (fusiforme A, fusiforme B, epitelióide e misto) e dois grupos adicionais classificados de acordo com as características histopatológicas (fascicular e necrótico). Wilder e Paul⁷⁰ encontraram o tipo misto (fusiforme + epitelióide) como o mais freqüente (48%) seguido do tipo fusiforme B, o segundo mais freqüente (32%). As porcentagens dos tipos necrótico, fusiforme A, fascicular e epitelióide foram, respectivamente, 8, 6, 5 e 2. Correlacionando o tipo histológico e a taxa de sobrevivência, os grupos de tumores fusiforme e fascicular apresentaram melhor prognóstico, com uma taxa de mortalidade em torno de 22%, enquanto os grupos de tumores necrótico, misto e epitelióide tiveram pior prognóstico, com uma taxa de mortalidade devida a metástases em torno de 62%. A classificação original de Callender foi modificada por McLean e colaboradores⁷¹ e, atualmente, prefere-se classificar os melanomas malignos da úvea em fusiformes, sem a distinção entre fusiforme A e B, e em mistos, eliminando-se o puramente epitelióide, uma vez que praticamente todos os melanomas uveais contêm células fusiformes. Aparentemente, o tamanho e a variabilidade do nucléolo têm maior importância prognóstica que o formato das células. Outros fatores de importância prognóstica incluem o tamanho do melanoma, atividade mitótica, infiltração linfocitária do tumor e o padrão vascular⁷²⁻⁷⁵.

O diagnóstico de melanoma pode ser dificultado pelas variações clínicas que o tumor pode assumir. Além disso, um certo número de lesões benignas podem simular o melanoma de coróide à oftalmoscopia (ver diagnóstico diferencial). O problema é ainda maior nos olhos com meios ópticos não transparentes. Alguns exames subsidiários podem auxiliar a conclusão diagnóstica. Embora não exista padrão patognômico à AFG de melanoma uveal, este pode ser um exame útil para diferenciar o melanoma de alguns pseudomelanomas^{76,77}. Tumores pequenos, sem alterações do epitélio pigmentar, podem ser normofluorescentes. Lesões maiores, com alterações do epitélio pigmentar, podem apresentar hiperfluorescência na fase arterial ou venosa precoce. O padrão à AFG nos grandes melanomas com proeminentes vasos coroidais no interior da lesão é característico: fluorescência simultânea dos vasos do tumor e da retina (padrão de dupla circulação)⁷⁸.

À USG, no modo A, observa-se, na área do tumor, uma alta amplitude inicial, seguida de progressiva atenuação do eco, formando o chamado ângulo “kappa”; no modo B, a massa coroidal mostra silêncio acústico e escavação coroidal. Em ocorrendo ruptura da membrana de Bruch, o tumor apresenta, caracteristicamente, a forma de cogumelo⁷⁹.

A TC detalha a configuração e o tamanho de lesões maiores que 3 mm, além de avaliar extensão orbitária do tumor⁸⁰. À RM, os melanomas uveais apresentam-se em geral hiperintensos em relação ao vítreo nas imagens em T1 e hipointensos em T2^{17,18}. A biópsia aspirativa pode ser útil no diagnóstico

diferencial entre melanoma amelanótico, tumor uveal metastático e linfoma.

A conduta nos melanomas de coróide permanece um tópico de controvérsia, sendo possível delinear alguns consensos⁸¹⁻⁸⁴:

- lesões entre 0,5 e 2 mm de espessura (nevo suspeito): observação periódica e documentação fotográfica (cada 6 meses);
- tumores pequenos e dormentes (lesões entre 2 e 3 mm de espessura): fotografia, AFG, USG. Repetir exame em 3 meses. Se não houver mudança, a cada 6 meses;
- fotocoagulação ou placas radioativas podem ser aplicadas em melanomas pequenos, fora da área macular, e que mostram evidência de crescimento;
- lesões maiores, até 15 mm de diâmetro, em olhos com visão útil, podem ser submetidas à braquiterapia com placas episclerais ou à ressecção local;
- tumor avançado, em olho sem visão: enucleação, que deve ser realizada com mínima manipulação. Nos casos de invasão orbitária maciça, a exenteração pode ser necessária. A radioterapia pode ser combinada com a enucleação, exenteração e outros métodos nos casos de alto risco. Nos pacientes com metástases, radioterapia paliativa, quimioterapia, imunoterapia podem ser empregados.

A conduta deve ser individualizada para cada caso. Fatores como acuidade visual, tamanho do tumor, condição do olho oposto, condições gerais do paciente devem ser considerados.

O paciente com suspeita de melanoma uveal deve ser submetido a uma avaliação sistêmica para excluir a possibilidade de um tumor metastático para a úvea e para detectar metástase à distância a partir do melanoma uveal. Os órgãos mais atingidos por metástase do melanoma uveal são o fígado e pulmão⁸⁵. A avaliação sistêmica inclui exame físico, enzimas hepáticas, raio-X de tórax, USG e TC de abdome e mapeamento de fígado com radioisótopos. O intervalo médio entre a enucleação e o aparecimento de doença metastática no melanoma maligno primário da úvea varia de 34 a 43 meses. Estes pacientes têm um prognóstico muito ruim e sobrevivem, geralmente, menos de 1 ano⁸⁶.

A conduta nos melanomas de coróide, como dito anteriormente, ainda apresenta certa controvérsia. Em 1986, nos Estados Unidos, foi fundado pelo **National Eye Institute** o Estudo Colaborativo para o Melanoma Ocular (**Collaborative Ocular Melanoma Study** - COMS) com o intuito de avaliar os métodos alternativos de tratamento do melanoma de coróide. O COMS conta, atualmente, com uma rede de 42 centros nos Estados Unidos e Canadá e os resultados deste estudo prospectivo têm sido publicados regularmente, fornecendo importantes dados sobre a escolha do tipo de tratamento e a história natural dos melanomas⁸⁷. Os avanços nos campos da genética e da biologia molecular também permitirão a detecção do defeito genético nos melanomas^{88, 89} possibilitando uma melhor abordagem terapêutica destas lesões.

Diagnóstico diferencial dos melanomas uveais posteriores⁹⁰:

- nevo de coróide

- hemangioma de coróide circunscrito
 - tumores metastáticos para a úvea
 - osteoma de coróide
 - melanocitoma de nervo óptico
 - neurilemoma (schwannoma)
 - leiomioma
 - hemangioma capilar da retina
 - hemangioma cavernoso da retina
 - lesões do epitélio pigmentar
 - tumores do epitélio não pigmentado do corpo ciliar
- Além dos tumores propriamente ditos, lesões como a degeneração senil de mácula, descolamento hemorrágico da retina, descolamento e efusão de coróide, lesões inflamatórias como esclerite posterior, granulomas corio-retinianos, lesões císticas como a retinosquise degenerativa e cistos da íris e corpo ciliar podem simular melanoma.

II) Tumores vasculares da úvea

O hemangioma cavernoso da coróide, circunscrito ou difuso, é o tumor vascular mais comum da úvea⁹¹. A forma circunscrita apresenta coloração vermelho-alaranjada e forma arredondada. Pode acompanhar descolamento de retina secundário que, atingindo a área macular, provoca metamorfopsia e diminuição da acuidade visual. Esta forma frequentemente compromete o epitélio pigmentar sobrejacente, com desenvolvimento de degeneração cistóide das camadas externas da retina. A AFG mostra hiperfluorescência dos vasos coroidais dentro do tumor na fase pré-arterial ou arterial precoce, ao contrário do melanoma, em que a hiperfluorescência é mais tardia. No modo A à USG, há alta refletividade interna, sem ângulo "kappa" e, no modo B, além da alta refletividade, não se observa escavação coroidal ou sombra acústica orbitária. Por vezes, observa-se metaplasia óssea, restrita à superfície do tumor, diferentemente do osteoma de coróide, em que o tecido ósseo substitui a coróide em toda a espessura. A forma difusa do hemangioma associa-se, em geral, à síndrome de Sturge-Weber, com achados cutâneos (nevo facial flamejante) e do sistema nervoso central. À oftalmoscopia, observa-se o espessamento difuso vermelho-alaranjado do pólo posterior, podendo ser acompanhado de descolamento da retina. O tratamento depende dos sintomas e da extensão do descolamento de retina associado. A fotocoagulação com "laser" parece ser o melhor método de tratamento dos hemangiomas circunscritos sem grande descolamento de retina associado. Outros tumores vasculares benignos como o hemangiopericitoma e o hemangioma capilar (hemangioendotelioma) são extremamente raros.

III) Tumores ósseos da úvea

O único tumor ósseo importante da coróide é o osteoma, tumor benigno composto por tecido ósseo maduro⁹². A patogênese deste tumor é desconhecida, mas muito provavelmente deve tratar-se de um coristoma. Bilateral em 20% dos casos, é mais comum em mulheres jovens. A USG e a TC

mostram a calcificação correspondente ao tumor. A neovascularização é complicação freqüente, podendo ser tratada pela fotocoagulação. O diagnóstico diferencial inclui essencialmente o melanoma de coróide. Em contraste ao melanoma, o osteoma é bem delimitado, de coloração amarelo-alaranjada, com projeções marginais (pseudópodos).

IV) Tumores miogênicos da úvea

Tumores raros, incluem o leiomioma e o rabdomiossarcoma. O leiomioma intra-ocular ⁹³ é um tumor benigno do músculo liso e ocorre em geral na íris ou no corpo ciliar, sendo extremamente raro na coróide. Pode simular o melanoma amelanótico. A USG mostra baixa refletividade interna e ausência de ângulo "kappa". Ao modo B há silêncio acústico e ausência de escavação coroidal. Tumores maiores podem ser submetidos à ressecção local (iridectomia, iridociclectomia). O rabdomiossarcoma raramente ocorre na úvea, geralmente na íris ou corpo ciliar ^{94,95}. Recomenda-se a ressecção local e, no caso de recidiva, a enucleação.

V) Tumores neurogênicos da úvea

Também são tumores raros incluindo o neurilemoma ⁹⁶ (schwannoma) e o neurofibroma. De natureza benigna, podem ser clinicamente indistinguíveis dos melanomas amelanóticos da úvea e dos tumores metastáticos. O neurilemoma origina-se das células de Schwann dos nervos ciliares e o neurofibroma é composto por uma combinação variável de células de Schwann, fibroblastos e axônios. Os neurofibromas podem ocorrer como tumores solitários ⁹⁷ ou, mais caracteristicamente, como lesões difusas nos pacientes com neurofibromatose ⁹⁸. Na íris, denominam-se nódulos de Lisch. A AGF mostra, em ambos os tumores, hiperfluorescência progressiva. À USG, o schwannoma mostra no modo A baixa refletividade interna e no modo B silêncio acústico e escavação coroidal, como visto no melanoma. Devido à dificuldade de diagnóstico diferencial com o melanoma, estas lesões acabam em geral sendo ressecadas.

VI) Tumores fibrosos e histiocíticos

Não obstante sejam normalmente observados na órbita, estes tumores podem, raramente, ocorrer como lesões intra-oculares ⁹⁹. O xantogranuloma juvenil é uma afecção inflamatória benigna que por vezes assume proporções tumorais. Ocorre em crianças na forma de múltiplas pápulas cutâneas, mas que podem ser observadas na íris e em outros tecidos oculares. Pode ser causa de hifema espontâneo e glaucoma. A doença de Letterer-Siwe é uma histiocitose sistêmica que pode infiltrar difusamente a coróide produzindo descolamento de retina secundário. Os achados sistêmicos facilitam o diagnóstico nas duas afecções. O tratamento não está bem estabelecido e inclui o uso de corticosteroide sistêmico. Outros tumores, como o histiocitoma fibroso e o xantoma são extremamente raros na úvea.

TUMORES DO EPITÉLIO CILIAR

Tumores raros, originam-se das camadas pigmentada ou não pigmentada do epitélio ciliar. Lesões originárias do epitélio pigmentado incluem a hiperplasia e, mais raramente o adenoma ¹⁰⁰⁻¹⁰² e o adenocarcinoma. Os tumores originários do epitélio não pigmentado podem ser congênitos (glioneuroma ^{103, 104} e meduloepitelioma ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷) ou adquiridos (hiperplasia psudoadenomatosa ou adenoma de Fuchs ^{108, 109}, adenoma ¹¹⁰ e o adenocarcinoma ^{111, 112}). A importância destas lesões está no diferencial com o melanoma do corpo ciliar que, clinicamente, pode ser muito difícil. As lesões do epitélio pigmentado apresentam-se hipofluorescentes à AFG, ao passo que as do epitélio não pigmentado, em não contendo pigmento, transiluminam.

O meduloepitelioma, ou dictioma, é o tumor congênito mais comum do epitélio não pigmentado do corpo ciliar, no entanto menos freqüente que o retinoblastoma. Na forma benigna ou maligna, geralmente unilateral, ocorre em crianças entre 4 e 12 anos, embora também tenha sido descrito em adultos ¹¹³. Histologicamente, consiste de tecido neuroectodermal pouco diferenciado, com arranjo tubular que, em algumas áreas, assemelha-se à retina embrionária. Por vezes, além das células neuroepiteliais, identificam-se tecidos normalmente não encontrados no olho, incluindo cartilagem, rabdomioblastos, tecido neuroglial, caracterizando o meduloepitelioma teratóide. Os meduloepiteliomas em geral não produzem metástases a distância. Embora não sejam propriamente tumores, as lesões císticas da íris e do corpo ciliar devem ser lembradas no diagnóstico diferencial. Cistos primários do epitélio pigmentar da íris não são comuns e geralmente apresentam-se como achado acidental no exame histopatológico. Raramente, podem tornar-se bastante grandes e serem confundidos com o melanoma. Além dos cistos do epitélio pigmentar, cistos de inclusão epitelial podem surgir na íris após traumas perfurantes ou procedimentos cirúrgicos, em virtude da proliferação do epitélio conjuntival na câmara anterior ("epithelial ingrowth"). Tais cistos são revestidos por epitélio estratificado não ceratinizado, podendo conter células calciformes.

TUMORES PRIMÁRIOS DA RETINA

I) Retinoblastoma

Tumor intra-ocular maligno mais comum da infância ¹¹⁴, é somente ultrapassado pelo melanoma uveal como neoplasia maligna primária intra-ocular em todas as idades. Não há predileção racial ou por sexo, apresenta-se bilateral em 25-35% dos casos e é em média diagnosticado por volta dos 18 meses de idade. Há história familiar em cerca de 6% dos pacientes, predominando a herança autossômica dominante com penetração incompleta, o que ressalta a importância do aconselhamento genético. Os casos esporádicos correspondem a 94%. Cerca de 15% dos pacientes com retinoblastoma unilateral

esporádico sofreram mutação germinal e são carreadores do gene. Nos demais, a mutação é somática, ocorreu apenas na retina e não há transmissão genética.

A abordagem da criança com suspeita de retinoblastoma deve incluir a anamnese e a avaliação sistêmica cuidadosas. Os familiares também devem ser examinados com o intuito de se identificar alguma evidência de retinoblastoma com regressão espontânea ¹¹⁵.

O exame biomicroscópico do segmento anterior e do vítreo e a oftalmoscopia indireta são importantes para confirmar o diagnóstico ou para o diagnóstico diferencial. Olhos com retinoblastoma têm tamanho normal, ao contrário dos olhos com persistência de vítreo primário hiperplástico ou rubéola, que são geralmente microftálmicos. Há, entretanto, descrições de casos de retinoblastoma associados à persistência de vítreo primário hiperplástico ^{116, 117}. O cristalino é, em geral, transparente. O sinal clínico mais freqüente no retinoblastoma é a leucocoria, embora, nos tumores pequenos, o estrabismo pode ser o primeiro sinal. Olho vermelho, heterocromia da íris e hifema são sinais menos freqüentes. A neovascularização da íris está presente em cerca de 17% dos casos ¹¹⁸. Alguns retinoblastomas muito necróticos podem produzir uma inflamação periocular secundária, resultando em quadro clínico que se assemelha ao da celulite preseptal ou endoftalmite ¹¹⁹.

Há dois padrões principais, endofítico e exofítico ¹¹⁴, de crescimento do tumor. No endofítico, o tumor cresce a partir da retina em direção à cavidade vítrea e ao exame oftalmoscópico não se identificam os vasos retinianos. Por conta de sua natureza friável, o tumor tem tendência a produzir sementes vítreas, podendo atingir a câmara anterior e produzir pseudo-hipópio, simulando endoftalmite. No padrão exofítico, o tumor tende a crescer sob a retina, com progressivo descolamento retiniano. À oftalmoscopia, os vasos da retina podem ser vistos na superfície do tumor. Com freqüência, principalmente nos tumores mais avançados, observamos uma combinação dos dois padrões de crescimento. Existe, ainda, uma forma rara, denominada retinoblastoma infiltrativo difuso ¹²⁰⁻¹²², em que a retina apresenta-se difusamente infiltrada por células neoplásicas não se identificando massa tumoral óbvia. Esta forma pode simular uveíte, tendo seu diagnóstico retardado. Observada em crianças numa faixa etária maior que a do retinoblastoma típico, costuma ter apresentação unilateral, esporádica, sem história familiar.

O retinoblastoma apresenta predileção para a invasão do nervo óptico ¹²³. A lâmina cribiforme oferece alguma resistência para a progressão do tumor mas, uma vez ultrapassada, pode o tumor ganhar o espaço sub-aracnóideo e disseminar-se livremente pelo quiasma e, depois, para o cérebro. O retinoblastoma pode invadir o corpo ciliar e exteriorizar-se através da esclera. Na região posterior, o tumor pode invadir a coróide e ganhar a órbita através das emissárias esclerais. A extensão extra-ocular do retinoblastoma aumenta, drasticamente, a chance de disseminação hematogênica e o risco de metástases a distância, além de permitir o acesso aos linfáticos conjuntivais e a possibilidade de metástases para linfonodos

regionais ¹²⁴.

Recentes evidências têm apoiado a existência de uma variante benigna, incomum, do retinoblastoma denominada retinocitoma ou retinoma ^{124, 125}. Clinicamente, difere do retinoblastoma ativo, pois apresenta-se como uma lesão pequena, homogênea, translúcida e acinzentada, podendo apresentar áreas de calcificação.

A regressão espontânea ^{124, 126} é possível nos retinoblastomas, caracterizada pela reação inflamatória severa, seguida por "phthisis bulbi". Não é certo se esse fenômeno ocorre por isquemia ou por mecanismos imunopatológicos. Esta possibilidade deve ser considerada em qualquer criança com olho atrófico por causa incerta.

A USG no retinoblastoma apresenta achados característicos ¹¹⁴. No modo A revela alta refletividade interna e atenuação rápida do padrão normal orbitário, correspondendo à base do tumor próxima à esclera. No modo B, verifica-se massa tumoral sólida com ecos de alta refletividade, que permanecem mesmo quando a sensibilidade do ultra-som é diminuída, o que significa a presença de calcificação intra-tumoral, além de uma atenuação do ecos posteriores ao tumor. A TC, além de detectar a presença de focos de calcificação, possibilita a avaliação da extensão extra-ocular do tumor ¹²⁷. À RM, o retinoblastoma apresenta-se hiperintenso em relação ao vítreo em T1 e hipointenso em T2 ¹²⁸.

A conduta nos retinoblastomas varia com a lateralidade e a extensão do tumor ¹¹⁴. A enucleação está indicada nos casos unilaterais, com tumor ocupando grande parte do globo ocular, sem prognóstico visual. A fotocoagulação ¹²⁹ pode ser feita nos tumores pequenos, confinados à retina posterior ao equador. A crioterapia ¹³⁰ pode ser efetuada nos tumores pequenos ou médios localizados anteriormente ao equador. O uso da placa radioativa ^{131, 132} aparece como método conservador alternativo para o tratamento do retinoblastoma e pode ser indicado nos tumores com menos de 15 mm de diâmetro e localizados a uma distância de pelo menos 2 mm da fóvea ou do nervo óptico. Nos casos bilaterais, procura-se preservar o segundo olho por meio da irradiação, fotocoagulação ou crioterapia. Em alguns casos pode-se efetuar uma combinação dos métodos. A quimioterapia é indicada para prevenir as metástases à distância.

Na maioria dos casos, o retinoblastoma é reconhecido ao exame macroscópico do olho enucleado devido à sua aparência típica: tumor de coloração esbranquiçada e com pontos de calcificação. Ao exame microscópico, caracteriza-se por uma ou mais massas originárias da retina sensorial. Tumores multicêntricos sugerem a variante hereditária. Tumores bem diferenciados mostram rosetas de Flexner-Wintersteiner e "fleurettes" ¹²⁴.

Os tumores pouco diferenciados e a invasão do nervo óptico além da lâmina cribiforme são fatores de pior prognóstico ^{123, 133}. A invasão superficial do nervo óptico associa-se a uma mortalidade de 10%; até a lâmina cribiforme, a mortalidade é de 29%; ao passo que se a invasão for além da lâmina cribiforme, a mortalidade chega a 42%. Se a margem cirúrgica

estiver comprometida, a mortalidade é de 78%¹²³.

Os sobreviventes de retinoblastoma bilateral podem desenvolver novos tumores durante a vida, tais como o sarcoma osteogênico, o fibrossarcoma e o rabiomiossarcoma^{134, 135}. Este risco é ainda maior nos pacientes submetidos a radioterapia. Descreveu-se também, nos retinoblastomas bilaterais, a associação a tumor pineal ou tumores neuroblásticos supra-selares, condição conhecida como retinoblastoma trilateral^{136, 137}.

Quanto ao diagnóstico diferencial, clinicamente, as três condições que mais freqüentemente oferecem dificuldades são a persistência de vítreo primário hiperplástico (PVPH), a doença de Coats e a toxocaríase ocular presumida¹²⁴. A PVPH é uma condição congênita, observada nos primeiros dias ou semanas de vida. Em geral o olho afetado é menor que o contralateral e a afecção raramente é bilateral. A USG, no modo B, pode mostrar os remanescentes da hialóide e ausência de massa tumoral. A doença de Coats caracteriza-se por teleangiectasias da retina com exsudação intra-retiniana progressiva, mais comum em meninos na primeira década de vida. A USG mostra ecos particulados, porém com muito menor refletividade que os decorrentes de partículas de cálcio, como ocorre no retinoblastoma e, não se identifica lesão tumoral distinta. A toxocaríase ocular, embora apresente diferentes formas clínicas, duas simulam o retinoblastoma: a grande massa inflamatória retiniana com intensa reação celular no vítreo (endofthalmite nematóide), assemelhando-se ao retinoblastoma endofítico, e o granuloma solitário subretiniano com pouca reação no vítreo, lembrando o retinoblastoma exofítico. História de contato com filhotes de cão, sorologia positiva para *Toxocara canis*, e o exame ultra-sonográfico auxiliam no diagnóstico diferencial. Outras condições devem também ser lembradas no diferencial do retinoblastoma¹¹⁴, tais como a catarata congênita, a displasia da retina, a endofthalmite, outros tumores intra-oculares (astrocitoma da retina, meduloepitelioma, hemangioma de coróide, hemangioma capilar da retina), o descolamento regmatogênico da retina e a hemorragia vítrea. As características clínicas e os exames subsidiários, como USG, AFG e o TC, auxiliam no diagnóstico diferencial.

II) Tumores vasculares da retina

O hemangioma capilar da retina¹³⁸ aparece como uma lesão vermelho alaranjada na retina com vasos aferente e eferente tortuosos e dilatados, por vezes com exsudação retiniana associada. Pode ocorrer isolado ou como componente da síndrome de von Hippel-Lindau¹³⁹, quando também se observa hemangioblastoma cerebelar. A AFG mostra rápido enchimento do vaso aferente e dos inúmeros vasos que constituem o tumor, e extravasamento para dentro da lesão durante a fase artério-venosa. O tratamento consiste na fotocoagulação das lesões pequenas, crioterapia das lesões maiores e mais periféricas, ou diatermia nas lesões grandes associadas ao descolamento da retina.

O hemangioma cavernoso é uma lesão relativamente incomum, com aparência de "cacho de uva" na retina. Em contraste com a doença de Coats e o hemangioma capilar,

geralmente não se acompanha de exsudação. Lesões semelhantes podem ocorrer na pele e no sistema nervoso central¹³⁸. Histologicamente, estas lesões são constituídas por aneurismas venosos interconectados por estreitos canais¹⁴⁰. Na maioria dos casos, a oftalmoscopia basta para o diagnóstico. A AFG mostra hipofluorescência durante a fase arterial e, na fase venosa tardia, a fluoresceína penetra lentamente nos espaços vasculares. Nas fases tardias, o contraste permanece nos espaços vasculares sem extravasamento para o vítreo. Em geral, nenhum tratamento é indicado, mantendo-se o paciente em observação periódica.

O hemangioma racemoso ou má-formação artério-venosa retiniana congênita consiste de uma anastomose artério-venosa anômala ("shunt") que pode variar desde uma pequena comunicação vascular, localizada, próxima ao nervo óptico ou retina periférica até proeminentes vasos tortuosos associados à queda da acuidade visual. Pode associar-se a más-formações artério-venosas do mesencéfalo ou de outras partes do corpo, condição conhecida como síndrome de Wyburn-Mason¹⁴¹. A AFG mostra rápido fluxo da fluoresceína pelo "shunt" artério-venoso, sem extravasamento de contraste para o vítreo. Em geral, as lesões são estacionárias e não requerem tratamento.

III) Tumores gliais da retina e do nervo óptico

Os tumores gliais da retina e nervo óptico tendem a ocorrer predominantemente em pacientes com esclerose tuberosa ou neurofibromatose¹⁴². Três tipos de células gliais aparecem no sistema nervoso central: astrócitos, oligodendrócitos e microglia¹⁴³. A maior parte dos tumores que têm origem nos elementos gliais da retina são compostos por astrócitos. Há dois principais: o hamartoma astrocítico e o astrocitoma adquirido.

O hamartoma astrocítico da retina e do nervo óptico é um tumor benigno que geralmente ocorre como parte da esclerose tuberosa e da neurofibromatose. Em geral é assintomático mas pode estar associado à diminuição da acuidade visual se a lesão ocupa o pólo posterior. Podem ser solitários ou múltiplos, uni ou bilaterais. As lesões que podem simular o hamartoma astrocítico incluem: retinoblastoma, hemangioma capilar, granulomas da retina, gliose, drusas do nervo óptico¹⁴⁴. À histopatologia, os hamartomas astrocíticos são compostos por astrócitos fibrosos com citoplasma eosinofílico e núcleo arredondado. Os tumores mais calcificados mostram fossilização e estruturas basofílicas laminadas. Na AFG há hipofluorescência na fase arterial e, na fase venosa, apresenta uma proeminente rede de finos vasos na superfície da lesão, que extravasam nas fases tardias. A USG, mostra no modo B, nas lesões maiores, uma massa bem delimitada, acusticamente sólida, com presença de calcificações, e sem escavação coroidal. Pode ocorrer uma sombra acústica orbitária imediatamente após o tumor. O padrão ultra-sonográfico pode ser semelhante ao observado nos osteomas de coróide ou em alguns retinoblastomas. A maioria destes tumores são assintomáticos e não requer tratamento.

O astrocitoma adquirido diferencia-se do hamartoma astrocítico, podendo ocorrer em qualquer idade, e apresentando lesão esbranquiçada ou rósea intra-retiniana. Pode sofrer crescimento progressivo e produzir descolamento de retina. Lesões grandes, pedunculadas, têm numerosos vasos superficiais e lembram o melanoma amelanótico¹⁴⁴. A AFG mostra rápido enchimento dos vasos na fase arterial precoce e progressivo extravasamento do corante pelos vasos retinianos. O modo A da USG mostra, em geral, alta refletividade interna da lesão e o modo B mostra massa com solidez acústica e ausência de escavação coroidal. Devido a semelhança com lesões malignas, como o melanoma e o retinoblastoma, e a ausência de características patognomônicas nos exames subsidiários, muitos olhos acabam sendo enucleados.

TUMORES E LESÕES DO EPITÉLIO PIGMENTAR

A hipertrofia do epitélio pigmentar¹⁴⁵ é uma condição relativamente comum, presumidamente congênita, em geral assintomática, achado acidental de exame. Aparece como uma lesão bem delimitada, plana e pigmentada. Nos jovens, a lesão é homogênea e negra e nos mais idosos pode haver focos de despigmentação. Histologicamente, observam-se células epiteliais contendo grandes grânulos de pigmento melânico. Os aspectos oftalmoscópicos permitem, em geral, o diagnóstico correto. Na AFG, se a lesão é uniformemente enegrecida, observa-se hipofluorescência em todas as fases. Se houver áreas de despigmentação, ocorrem defeitos em janela. Em geral, não requer tratamento, apenas observação. Uma estreita relação tem sido observada entre a hipertrofia congênita do epitélio pigmentar e a polipose adenomatosa familiar (síndrome de Gardner)^{146, 147} associada a carcinomas de cólo e reto. Lesões, em geral múltiplas e bilaterais, semelhantes às observadas na hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina são encontradas nos familiares de pacientes com esta síndrome. O aparecimento destas lesões parece ser um marcador para detecção precoce nos indivíduos com tendência familiar a desenvolver carcinoma intestinal.

A hiperplasia reativa do epitélio pigmentar pode ocorrer em resposta a trauma ou inflamação. A falta de história positiva pode dificultar o diagnóstico diferencial com o melanoma maligno da úvea. À oftalmoscopia, aparecem como lesões solitárias ou múltiplas, de tamanhos variados, com bordos irregulares e áreas branco-amareladas de gliose na superfície. As lesões menores são semelhantes aos nevus e à hipertrofia congênita do epitélio pigmentar. Além da hiperplasia, o epitélio pigmentar pode reagir por meio de metaplasia fibrosa, calcificação ou mesmo ossificação¹⁴⁸.

O hamartoma combinado do epitélio pigmentar da retina¹⁴⁹ é uma condição rara que ocorre mais comumente na margem do disco óptico e com menor frequência na retina periférica. Aparece como lesão solitária bem pigmentada, discretamente elevada, com vasos retinianos tortuosos podendo causar tração da retina. Histologicamente, há proliferação do epitélio

pigmentar, células gliais e tecido vascular.

O adenomas e o adenocarcinoma do epitélio pigmentar da retina são lesões extremamente raras^{150, 151}. O diagnóstico diferencial mais importante é o do melanoma maligno.

TUMORES LINFÓIDES INTRA-OCULARES E LEUCEMIAS

Os tumores linfóides e as leucemias são mais comuns na órbita e conjuntiva mas podem acometer estruturas intra-oculares. Frequentemente mimetizam o melanoma amelanótico, os tumores metastáticos ou a inflamação intra-ocular, dificultando o diagnóstico clínico. Também oferecem dificuldades para o diagnóstico histopatológico. Em alguns casos, embora não haja dúvidas quanto à malignidade, as células são tão indiferenciadas que é difícil a distinção entre um tumor linfóide e um tumor indiferenciado. Se linfóide, pode ser difícil determinar se é um tumor localizado, sistêmico ou parte de um processo leucêmico. Também pode ser difícil a distinção entre um linfoma bem-diferenciado e um processo reacional (pseudotumor inflamatório)¹⁵².

A hiperplasia linfóide reativa benigna é uma forma peculiar, rara de pseudotumor, envolvendo a úvea com comprometimento simultâneo, ou não, da conjuntiva e/ou órbita. O diagnóstico diferencial inclui o melanoma amelanótico, o carcinoma metastático, o linfoma de grandes células, a uveíte simpática e a esclerite posterior. É caracterizada pela proliferação de linfócitos maduros e em alguns casos é possível a identificação de focos de células mais pálidas, lembrando folículos germinativos. Quando há envolvimento de conjuntiva ou órbita, a biópsia destes tecidos pode auxiliar o diagnóstico. Em casos selecionados, pode-se proceder à biópsia intra-ocular com agulha fina¹⁵³. Nos casos suspeitos, mas não confirmados, pode-se fazer teste terapêutico com corticosteróide ou radioterapia em baixas doses. Em algumas ocasiões, a enucleação diagnóstica pode ser necessária.

Os linfomas não Hodgkin podem, ocasionalmente, infiltrar os tecidos intra-oculares, sendo o linfoma de células grandes, também conhecido como sarcoma de células reticulares ou linfoma histiocítico, o mais comum¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Representa, em geral, doença sistêmica, embora o envolvimento ocular possa ser a primeira manifestação. Ocorre, com maior frequência, em indivíduos idosos e, em cerca de 80% dos casos são bilaterais. Há dois tipos de linfoma intra-ocular, o vítreo-retiniano e o uveal¹⁵². A forma vítreo-retiniana, mais comum, está, em geral, associada ao linfoma do sistema nervoso central, e é caracterizada por sinais e sintomas de uveíte posterior ou vitreíte. A forma uveal, menos comum vem, em geral, associada ao linfoma visceral ou nodal. Caracteriza-se por lesões múltiplas ou solitárias, bem definidas, branco-amareladas, sem reação vítrea, e que demonstraram ser coleções de linfócitos abaixo do epitélio pigmentar da retina. Quanto ao diagnóstico diferencial, convém lembrar o carcinoma metastático, o melanoma amelanótico, o hemangioma de coróide e a hiperplasia linfóide reativa. Se envolvida a íris, adiciona-se ao diferencial a uveíte

anterior, o carcinoma metastático para a íris e o melanoma difuso da íris. O diagnóstico de linfoma deve ser lembrado nas uveítes de causa desconhecida do indivíduo idoso.

Nos casos de intenso envolvimento vítreo, o diagnóstico pode ser feito pelo exame citológico de material obtido por meio de uma aspiração do vítreo¹⁵⁵ ou de uma vitrectomia diagnóstica¹⁵⁷. Em outros casos, a biópsia de coróide pode ser necessária¹⁵⁸. As células são geralmente grandes e atípicas, com citoplasma escasso, núcleo oval ou em forma de rim e com nucléolo proeminente. A abordagem diagnóstica na suspeita de linfoma ocular inclui a TC de crânio e o exame do líquido cefalorraquidiano. O tratamento consiste na radioterapia e/ou quimioterapia.

A leucemia mielóide ou linfóide, aguda ou crônica, pode afetar as estruturas intra-oculares. A infiltração leucêmica verdadeira ocorre em cerca de 3% dos pacientes, enquanto que a hemorragia intra-ocular e outras complicações associadas a alterações hematológicas aparecem em 40 a 50% dos casos^{159, 160}. As células leucêmicas podem infiltrar a retina, trato uveal, nervo óptico e vítreo. O envolvimento da íris frequentemente aparece como um espessamento difuso e em alguns casos pequenos nódulos podem ser observados na margem pupilar. Células tumorais podem acumular-se na câmara anterior formando o pseudo-hipópio, e a infiltração do trabeculado pode provocar glaucoma secundário. Os achados retinianos incluem exsudatos duros e algodonosos, e hemorragias (manchas de Roth). Infiltrados leucêmicos podem ser vistos como depósitos amarelados na retina, no espaço sub-retiniano e na coróide. Infiltrados verdadeiros devem ser diferenciadas das lesões por agentes oportunistas viral ou fúngico e dos infiltrados linfomatosos. O diagnóstico baseia-se no exame direto de tecido ou células intra-oculares. A paracentese, a biópsia aspirativa por agulha fina ou a vitrectomia diagnóstica fornecem material para exame citológico¹⁶¹. Em casos excepcionais, com envolvimento coriorretiniano, a biópsia de coróide pode ser de valor diagnóstico¹⁶². O tratamento do olho envolvido geralmente consiste na radioterapia em baixas doses e na quimioterapia sistêmica. O prognóstico visual depende do tipo de leucemia e da extensão do acometimento.

TUMORES METASTÁTICOS PARA ESTRUTURAS INTRA-OCULARES

I) Carcinomas metastáticos

As neoplasias que dão origem a metástases para estruturas intra-oculares constituem um grupo de tumores importantes não só para o oftalmologista, mas também para os clínicos, cirurgiões e especialistas de outras áreas^{163, 164}. A metástase intra-ocular de um tumor maligno ocorre através da disseminação hematogênica para o trato uveal e com menor frequência para a retina, nervo óptico ou outras estruturas intra-oculares. Metástases para a coróide posterior, devido sua rica vascularização, são 10 a 20 vezes mais frequentes que para a íris ou o

corpo ciliar. Os carcinomas são os tumores metastáticos mais frequentes. A história clínica pode sugerir o diagnóstico, mas, às vezes, a manifestação ocular pode ser a primeira indicação de malignidade sistêmica. Os carcinomas que mais frequentemente metastatizam para o olho são o de mama^{165, 166} na mulher e o broncogênico¹⁶⁷ no homem, vindo a seguir o adenocarcinoma do trato gastro-intestinal¹⁶⁸, o carcinoma da tireóide, rins, pâncreas, e o tumor carcinóide. São, em geral, amelanóticos, excetuando-se as metástases do melanoma cutâneo. O olho esquerdo é 1,5 vezes mais frequentemente acometido que o olho direito, fato explicado pela origem distinta das artérias carótidas internas direita (indireta) e esquerda (direta). Podem ser bilaterais, e existe a tendência à multifocalidade. Os aspectos clínicos variam de acordo com a localização do tumor. Metástases para íris^{169, 170} e corpo ciliar geralmente aparecem como nódulos gelatinosos brancos ou acinzentados. Podem ser acompanhados de iridociclite, glaucoma secundário, "rubeosis iridis", hifema ou pupila irregular.

Nos tumores de pólo posterior, há em geral queda de visão e o exame oftalmoscópico revela lesão de forma placóide, coloração branca ou cinza-amarelada, podendo ter pigmentação irregular na superfície. O principal diagnóstico diferencial é o do melanoma amelanótico. Na AFG a maioria dos tumores metastáticos apresenta-se hipofluorescente nas fases arterial e venosa precoce com progressiva hiperfluorescência nas fases subsequentes. Na USG, o modo A mostra um pico inicial abrupto com moderada refletividade interna, enquanto que o modo B mostra lesão com solidez acústica e sem escavação coroidal ou sombra orbitária. Se inconclusivos os exames não invasivos, indica-se a biópsia aspirativa¹⁷¹.

Metástases para o nervo óptico¹⁷² podem produzir papiledema, diminuição da visão e defeitos de campo visual. Metástases para a retina são raras, sendo as lesões claras, pouco coesas e com distribuição perivasculare. Podem produzir sementes vítreas e simular retinite. O aspirado vítreo para exame citológico confirma o diagnóstico.

Todo paciente com suspeita de tumor metastático deve ser submetido à avaliação sistêmica. Uma vez estabelecido o diagnóstico de tumor metastático, a terapêutica sistêmica é necessária, já que há a premissa de disseminação hematogênica do tumor primário. O tratamento ocular depende do tamanho da lesão e da localização. Em pacientes assintomáticos sem risco de comprometimento da visão, a quimioterapia pode ser suficiente, não sendo necessário tratamento ocular. Se a lesão compromete a visão central, a irradiação é a melhor conduta. O diagnóstico do tumor metastático implica um prognóstico reservado porque, geralmente, já existe uma ampla disseminação do tumor primário. O objetivo do tratamento oftalmológico nestes pacientes é a preservação ou a restauração da visão e o tratamento paliativo da dor. Cirurgias radicais e tratamentos com riscos maiores que os benefícios desejados devem ser evitados.

II) Linfomas e leucemia

Previamente descritos nos tumores linfóides intra-oculares e leucemias.

HAMARTOMATOSES SISTÊMICAS

As hamartomatoses sistêmicas ou facomatoses¹³⁹ compreendem um grupo de síndromes com variadas manifestações clínicas que envolvem primariamente a região ocular, a pele, o sistema nervoso central e, às vezes, órgão viscerais. Hamartomas referem-se a más-formações, semelhantes a tumores, compostas por tecidos que normalmente estão presentes no local envolvido, geralmente de natureza vascular ou glial. Coristomas, por outro lado, referem-se a más-formações compostas por elementos que normalmente não estão presentes no local onde ocorrem. Exemplo clássico é o dermóide limbar, tumor composto por elementos da derme que normalmente não são encontrados na conjuntiva ou na córnea.

A seguir, as principais hamartomatoses sistêmicas e suas manifestações intra-oculares:

- **Esclerose tuberosa (síndrome de Bourneville):** hamartomas astrocíticos da retina ou do nervo óptico.
- **Neurofibromatose (síndrome de von Recklinghausen):** hamartomas melanocítico-gliais envolvendo a íris (nódulos de Lisch), hamartomas astrocíticos da retina, schwannoma da coróide.
- **Hemangiomatose capilar retino-cerebelar (síndrome de**

von Hippel-Lindau): hemangioma capilar da retina.

• **Hemangiomatose cavernosa encéfalo-facial (síndrome de Sturge-Weber):** hemangioma coroidal difuso.

• **Hemangiomatose racemosa (síndrome de Wyburn - Mason):** hemangioma racemoso da retina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karcioğlu ZA, Gordon RA, Karcioğlu GL. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmology* 1985;92:1763-7.
2. Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1991;36:161-5.
3. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:12-23.
4. Abramson DH, Ellsworth RM. Ancillary tests for the diagnosis of retinoblastoma. *Bull N Y Acad Med* 1980;56:221-31.
5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report No.1. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1268-73.
6. Shields JA, Shields CL, Parsons HM. Differential diagnosis of retinoblastoma. *Retina* 1991;11:232-43.
7. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I: A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 1974;92:276-86.
8. Stephens RF, Shields JA. Diagnosis and management of metastatic cancer to the uvea: A study of 70 cases. *Ophthalmology* 1979;86:1336-49.
9. Tolentino FI, Schepens CL, Freeman HM. Vitreoretinal disorders: diagnosis and management. Philadelphia: W.B. Saunders 1976.

TUMORES INTRA-OCULARES		
TUMORES PRIMÁRIOS	ÚVEA	Melanocíticos melanocitose congênita nevo melanocitoma melanoma maligno vasculares: hemangioma ósseo: osteoma de coróide miogênico: leiomioma, rhabdomyosarcoma neurogênico: schwannoma, neurofibroma fibrosos e histiocíticos pigmentado: hiperplasia, adenoma, adenocarcinoma
	TUMORES DO EPITÉLIO CILIAR	não pigmentado: congenitos: ganglioneuroma, meduloblastoma adquiridos: adenoma de Fuchs, adenoma, adenocarcinoma
	RETINA	retinoblastoma vasculares: hemangioma capilar, cavernoso, racemoso gliais: hamartoma astrocítico, astrocitoma adquirido
	EPITÉLIO PIGMENTAR DA RETINA	hipertrofia congênita, hiperplasia reativa, hamartoma combinado adenoma, adenocarcinoma
	DISCO ÓPTICO	melanocitoma melanoma maligno hamartoma astrocítico
TUMORES LINFÓIDES/LEUCEMIA	linfoma primário (raro) infiltração secundária de linfoma sistêmico: forma vitreo-retiniana (associada a linfoma SNC) forma uveal (associada a linfoma visceral ou nodal) infiltração leucêmica das estruturas oculares	
TUMORES METASTÁTICOS	carcinoma: pulmão (homem), mama (mulher) melanoma cutâneo tumor carcinóide	

10. Federman JL, Shields JA, Tomer TL. Fluorescein angiography of intraocular tumors. In Yanuzzi LA, Gitter KA, Schatz H (eds.). *The Macula*. Baltimore: Williams & Walkins, 1979.
11. Hagler WS, Jarrett WH, Humphrey WT. The radioactive phosphorous uptake test in the diagnosis of uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1970;83:548-57.
12. Shields JA, Hagler WS, Federman JL, et al. The significance of the P-32 uptake test in the diagnosis of posterior uveal melanomas. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:297-306.
13. Shields JA. Accuracy and limitations of the P-32 test in the diagnosis of ocular tumors: an analysis of 500 cases. *Ophthalmology* 1978;85:950-66.
14. Coleman DJ. Reliability of ocular tumor diagnosis with ultrasound. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77:677-83.
15. Shields JA, McDonald PR, Leonard BC, et al. The diagnosis of uveal melanomas in eyes with opaque media. *Am J Ophthalmol* 1977;82:95-105.
16. Mafee MF, Peyman GA, Peace JH, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation and differentiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1987;94:341-8.
17. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, et al. Intraocular tumors: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1988;168:773-9.
18. De Potter P, Flanders AE, Shields JA, et al. The role of fat-suppression technique and gadopentetate dimeglumine in magnetic resonance imaging evaluation of intraocular tumors and simulating lesions. *Arch Ophthalmol* 1994;112:340-8.
19. Pavlin CJ, Foster FS. *Ultrasound biomicroscopy of the eye*. New York: Springer-Verlag 1995.
20. Pavlin CJ, McWhae JA, McGowan HD, Foster FS. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. *Ophthalmology* 1992;99:1222-8.
21. Augsburger JJ, Shields JA. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. Indications, instrumentation, and techniques. *Ophthalmic Surg* 1984;15:34-40.
22. Shields JA, Shields CL, Ehya H, et al. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intra-ocular tumors. *Ophthalmology* 1993;100:1677-84.
23. Foulds WS, Lee WR, Roxburgh SD, et al. Can chorio-retinal biopsy be justified. *Tras Ophthalmol Soc (UK)* 1985;104:864-8.
24. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:26-43.
25. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:46.
26. Fitzpatrick TB, Zeller R, Kukita A, et al. Ocular and dermal melanocytosis. *Arch Ophthalmol* 1956;56:830-2.
27. Zimmerman LE. Melanocytic tumors of interest to the ophthalmologist. *Ophthalmology* 1980;87:497-502.
28. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, et al. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology* 1982;89:953-60.
29. Dutton JJ, Anderson RL, Schelper RL, et al. Orbital malignant melanoma and oculodermal melanocytosis. Report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology* 1984;91:497-507.
30. Enriquez R, Egbert B, Bullock J. Primary malignant melanoma of central nervous system. *Arch Pathol* 1973;95:392-5.
31. Barr CC, Zimmerman LE, Curtin VT, et al. Bilateral diffuse melanocytic uveal tumors associated with systemic malignant neoplasms: a recently recognized syndrome. *Arch Ophthalmol* 1982;100:249-55.
32. Gass JDM, Geiser RG, Wilkinson CP, et al. Bilateral diffuse melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:527-33.
33. Territo C, Shields CL, Shields JA, et al. Natural course of melanocytic tumors of the iris. *Ophthalmology* 1988;95:1251-5.
34. Cogan DG, Reese AB. A syndrome of iris nodules, ectopic Descemet's membrane and unilateral glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1969;26:424-33.
35. Scheie HG, Yanoff M. Iris nevus (Cogan-Reese) syndrome. *Arch Ophthalmol* 1975;93:963-70.
36. Wilson MC, Shields MB. A comparison of the clinical variations of the iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1465-8.
37. Green WR. The uveal tract. In Spencer (ed.): *Ophthalmic Pathology: an atlas and textbook*, 4th ed, Volume 3. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996:1608-12.
38. Kurz GH, Zimmerman LE. Spontaneous hyphema and acute glaucoma as initial signs of recurrent iris melanoma. *Arch Ophthalmol* 1963;69:81-2.
39. Shields MB, Proia AD. Neovascular glaucoma associated with an iris melanoma. A clinicopathologic report. *Arch Ophthalmol* 1987;105:672-4.
40. Shah PG, Shields CL, Shields JA, et al. Band keratopathy secondary to an iris melanoma. *Cornea* 1990;10:67-9.
41. Rones B, Zimmerman LE. The production of heterochromia and glaucoma by diffuse malignant melanomas of the iris. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1957;61:447-63.
42. Shields JA, Shields CL. Hepatic metastases of diffuse iris melanoma 17 years after enucleation. *Am J Ophthalmol* 1989;106:749-50.
43. Bovkina AF, Chichua AG. Value of fluorescein angiography in the diagnosis of tumors of the iridociliary zone. *Br J Ophthalmol* 1979;63:157-60.
44. Jakobiec FA, Depot M, Henkind P, et al. Fluorescein angiography patterns of iris melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1288-99.
45. Sunba MSN, Rahi AHS, Morgan G. Tumors of the anterior uvea. I: metastasizing malignant melanoma of the iris. *Arch Ophthalmol* 1980;98:82-5.
46. Naumann GOH, Yanoff M, Zimmerman LE. Histogenesis of malignant melanomas of the uvea. I. Histopathologic characteristics of nevi of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1966;76:784-96.
47. Hale PN, Allen RA, Straatsma BR. Benign melanomas (nevi) of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1965;74:532-8.
48. Pro M, Shields JA, Tomer TL. Serous detachment of the fovea associated with presumed choroidal nevi. *Arch Ophthalmol* 1979;96:1374-7.
49. Waltman DD, Gitter KA, Yannuzzi L, et al. Choroidal neovascularization associated with choroidal nevi. *Am J Ophthalmol* 1978;85:704-10.
50. Snip RC, Green WR, Jaegers KR. Choroidal nevus with subretinal pigment epithelial neovascular membrane and positive P-32 test. *Ophthalmic Surg* 1978;9:35-42.
51. Tamler E. A clinical study of choroidal nevi. A follow-up report. *Arch Ophthalmol* 1970;84:29-32.
52. Green WR. The uveal tract. In Spencer (ed.): *Ophthalmic Pathology: an atlas and textbook*, 4th ed, Volume 3. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996:1699-1703.
53. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:94-5.
54. Ganley JP, Comstock GW. Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1973;76:19-25.
55. Augsburger JJ, Schroeder RP, Territo C, et al. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. *Br J Ophthalmol* 1989;73:911-7.
56. Mims J, Shields JA. Follow-up studies on suspicious choroidal nevi. *Ophthalmology* 1978;85:929-43.
57. Zimmerman LE, Garron LK. Melanocytoma of the optic disc. *Int Ophthalmol Clin* 1962;2:431-40.
58. Zimmerman LE. Melanocytes, melanocytic nevi, and melanocytomas. The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture. *Invest Ophthalmol* 1965;4:11-40.
59. Howard GM, Forest AW. Incidence and location of melanocytomas. *Arch Ophthalmol* 1967;77:61-6.
60. Shields JA, Augsburger JJ, Bernardino V, et al. Melanocytoma of the ciliary body and iris. *Am J Ophthalmol* 1980;89:632-5.
61. Haas BD, Jakobiec FA, Iwamoto T, et al. Diffuse choroidal melanocytoma in a child: a lesion extending the spectrum of melanocytic hamartomas. *Ophthalmology* 1986;93:1632-8.
62. De Potter P, Shields CL, Eagle RC Jr, Shields JA, Lipkowitz JL. Malignant melanoma of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1996;114:608-12.
63. Joffe L, Shields JA, Oscher RH, Gass JMD. Clinical and follow-up studies of melanocytomas of the optic disc. *Ophthalmology* 1979;86:1067-78.
64. Oscher RH, Shields JA, Layman PR. Pupillary and visual field examination in patients with melanocytoma of the optic disc. *Arch Ophthalmol* 1979;97:1096-9.
65. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:118-36.
66. Sahel JA, Pesavento R, Frederick AR Jr, Albert DM. Melanoma arising de novo over a 16 month period. *Arch Ophthalmol* 1988;106:381-5.
67. McLean IW. Uveal nevi and malignant melanomas. In Spencer (ed.): *Ophthalmic Pathology: an atlas and textbook*, 4th ed, Volume 3, Philadelphia, W.B. Saunders Company 1996:2132.
68. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1931;36:131-42.
69. Callender GR, Wilder HC, Ash JE. Five hundred melanomas of the choroid and ciliary body: Followed five years or longer. *Am J Ophthalmol* 1942;25:562-7.
70. Wilder HC, Paul EV. Malignant melanoma of the choroid and ciliary body: A study of 2,535 cases. *Mil Surg* 1951;109:370-8.
71. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983;96:502-9.

72. McLean IW. Uveal nevi and malignant melanomas. In Spencer (ed.): *Ophthalmic Pathology: an atlas and textbook*, 4th ed, Volume 3, Philadelphia, W.B. Saunders Company 1996:2159-65.
73. Mooy CM, De Jong PTVM. Prognostic parameters in uveal melanoma: A review. *Surv Ophthalmol* 1996;42:215-28.
74. Mehaffey MG, Folberg R, Meyer M, et al. Relative importance of quantifying area and vascular patterns in uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1997;123:798-809.
75. Char DH, Kroll S, Phillips TL. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1014-8.
76. Pettit TH, Barton A, Foos RY, et al. Fluorescein angiography of malignant melanomas. *Arch Ophthalmol* 1970;83:27-38.
77. Shields JA. Current approaches to the diagnosis and management of choroidal melanomas. *Surv Ophthalmol* 1977;21:443-63.
78. Edwards WC, Layden WE, McDonald R Jr. Fluorescein angiography of malignant melanoma of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1969;68:797-808.
79. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:159-60.
80. Augsburger JJ, Peyster RG, Markoe AM, et al. Computed tomography of posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1512-6.
81. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:172-205.
82. Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, et al. Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1988;95:1000-4.
83. Augsburger JJ. Is observation really appropriate for small choroidal melanomas. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:147-68.
84. Butler P, Char DH, Zarbin M, Kroll. Natural history of indeterminate pigmented choroidal tumors. *Ophthalmology* 1994;101:71-716.
85. Lorigan JG, Wallace S, Mavligit GM. The prevalence and location of metastases from ocular melanoma: Imaging study in 110 patients. *AJR* 1991;157:1279-81.
86. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:56-7.
87. Albert DM. The ocular melanoma story. LIII Edward Jackson Memorial Lecture: Part II. *Am J Ophthalmol* 1997;123:729-41.
88. Hussussian CJ, Struewing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994;8:15-21.
89. Ranade K, Hussussian CJ, Sikorski RS, et al. Mutations associated with familial melanoma impair p16INK4 function. *Nat Genet* 1995;10:114-6.
90. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:138-53.
91. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:240-59.
92. Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ. Choroidal osteoma. *Surv Ophthalmol* 1988;33:17-27.
93. Shields JA, Shields CL, Eagle RC Jr, De Potter P. Observations on seven cases of intraocular leiomyoma. The 1993 Byron Demorest Lecture. *Arch ophthalmol* 1994;112:521-8.
94. Elsas FJ, Mroczek EC, Kelly DR, Specht CS. Primary rhabdomyosarcoma of the iris. *Arch Ophthalmol* 1991;109:982-4.
95. Wilson ME, McClatchey SK, Zimmerman LE. Rhabdomyosarcoma of the ciliary body. *Ophthalmology* 1990;97:1484-8.
96. Pineda R 2nd, Urban RC Jr, Bellows AR, Jakobiec JA. Ciliary body neurilemoma. Unusual clinical findings intimating the diagnosis. *Ophthalmology* 1995;102:918-23.
97. Wolter JR. Solitary neurofibroma of the iris. *J Ped Ophthalmol* 1969;6:84-7.
98. Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 1987;71:235-8.
99. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:296-303.
100. Shields JA, Augsburger JJ, Sanborn GE, et al. Adenoma of the iris pigment epithelium. *Ophthalmology* 1983;90:735-9.
101. Cystic adenoma of the pigmented ciliary epithelium. Lieb WE, Shields JA, Eagle RC Jr, Kwa D, Shields CL. *Ophthalmology* 1990;97:1489-93.
102. Greenberg PB, Haik BG, Marin PC. A pigmented adenoma of the ciliary epithelium examined by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol* 1995;120:679-81.
103. Addison DJ, Font RL. Gliomeuroma of iris and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1984;102:419-21.
104. Kivelä T, Kauniskangas L, Miettinen P, Tarkkanen A. Gliomeuroma associated with colobomatous dysplasia of the anterior uvea and retina. A case simulating medulloepithelioma. *Ophthalmology* 1989;96:1799-1808.
105. Canning CR, McCartney AC, Hungerford J. Medulloepithelioma (diktyoma). *Br J Ophthalmol* 1988;72:764-7.
106. Hausmann N, Stefani FH. Medulloepithelioma of the ciliary body. *Acta Ophthalmol* 1991;69:398-401.
107. Shields JA, Shields CL, Schwartz RL. Malignant teratoid medulloepithelioma of the ciliary body simulating persistent hyperplastic primary vitreous. *Am J Ophthalmol* 1989;107:296-8.
108. Llifff WJ, Green WR. The incidence and location of Fuchs' adenoma. *Arch Ophthalmol* 1972;88:249-54.
109. Naumann GOH, Apple DF. *Pathology of the eye*. New York; Springer-Verlag 1986:480.
110. Grossniklaus HE, Lim JJ. Adenoma of the nonpigmented ciliary epithelium. *Retina* 1994;14:452-6.
111. Grossniklaus HE, Zimmermann LE, Krachmer ME. Pleomorphic adenocarcinoma of the ciliary body. Immunohistochemical and electron microscopic features. *Ophthalmology* 1990;97:763-8.
112. Goto H, Usui M. A case of pleomorphic adenocarcinoma of the ciliary body. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97:888-95.
113. Marback RL, de Oliveira EP. Medulloepithelioma clinicamente manifesto em adulto como tumor epibulbar. *Arq Bras Oftal* 1981;44:5-8.
114. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:305-91.
115. Onadin Z, Hykin PG, Hungerford JL, Cowell JK. Genetic counselling in retinoblastoma: importance of ocular fundus examination of first degree relatives and linkage analysis. *Br J Ophthalmol* 1991;75:147-50.
116. Irvine AR, Albert DM, Sang DN. Retinal neoplasia and dysplasia. II. Retinoblastoma occurring with persistence and hyperplasia of the primary vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:403-7.
117. Liang JC, Augsburger JJ, Shields JA. Diffuse infiltrating retinoblastoma associated with persistent primary vitreous. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 1985;22:31-3.
118. Shields CL, Shields JA, Shields MB. Prevalence and mechanism of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology* 1987;94:839-46.
119. Shields JA, Shields CL, Suvarnamani C, Schroeder RP, De Potter P. Retinoblastoma manifesting as orbital cellulitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:442-9.
120. Nicholson DH, Norton EWD. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980;78:265-89.
121. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, Blair CJ. Spontaneous pseudohypopyon secondary to diffuse infiltrating retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1301-2.
122. Mansour AM, Greenwald MJ, O'Grady R. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989;26:152-4.
123. Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96:217-22.
124. McLean IW. Retinoblastomas, Retinocytomas, and Pseudoretinoblastomas. In Spencer (ed.): *Ophthalmic Pathology: an atlas and textbook*, 4th ed, Volume 2, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996:1332-1438.
125. Margo C, Hidayat A, Kopelman J, et al. Retinocytoma: A benign variant of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1519-31.
126. Boniuk M, Zimmerman LE. Spontaneous regression of retinoblastoma. *Ophthalmol Clin* 1962;2:525-42.
127. Arrigg PG, Hedges TR, Char DH. Computed tomography in the diagnosis of retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1983;67:588-91.
128. Mafee MF, Goldberg MF, Cohen SB, et al. Magnetic resonance imaging versus computed tomography of leukocoric eyes and use of in vitro proton magnetic resonance spectroscopy of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96:965-76.
129. Augsburger JJ, Faulkner CB. Indirect ophthalmoscope argon laser treatment of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg* 1992;23:591-3.
130. Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;108:260-4.
131. Shields JA, Giblin ME, Shields CL, et al. Episcleral plaque radiotherapy for retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;96:530-7.
132. Erwenne CM. Placas radioativas. *Braquiterapia*. *Arq Bras Oftal* 1996;59:411-6.
133. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692-8.
134. Abramson DH, Ellsworth RM, Zimmerman LE. Nonocular cancer in retinoblastoma survivors. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81:453-6.
135. Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988;95:1583-7.

136. Bader JL, Meadows AT, Zimmerman LE, et al. Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: Trilateral retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1982;5:203-13.
137. Lueder GT, Judish GF, Wen BC. Heritable retinoblastoma and pinealoma. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1707-9.
138. Shields JA. Vascular tumors of the retina and optic disc. *Trans Pac Coast Otol Ophthalmol Soc* 1979;60:245-57.
139. Font RL, Ferry AP. The phakomatoses. *Int Ophthalmol Clin* 1972;12:1-50.
140. Messmer E, Font RL, Laqua H, et al. Cavemous hemangioma of the retina. Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Arch Ophthalmol* 1984;102:413-8.
141. Wyburn-Mason R. Arteriovenous aneurysms of mid-brain and retina, facial nevi and mental changes. *Brain* 1943;66:163-203.
142. Shields JA, Shields CL. The phakomatoses. In Nelson LB, Calhoun JC, Harley RD (eds.): *Pediatric Ophthalmology*, ed. 3. Philadelphia: W.B.Saunders 1991:427-43.
143. Lessell S, Kuwabara T. Retinal neuroglia. *Arch Ophthalmol* 1963;70:671-8.
144. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:421-35.
145. Buettner H. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1975;79:177-89.
146. Lewis RA, Crowder WE, Eierman LA, et al. The Gardner syndrome, Significance of ocular features. *Ophthalmology* 1984;91:916-25.
147. Parker JA, Kalnins VI, Deck JH, et al. Histopathological features of congenital fundus lesions in familial adenomatous polyposis. *Can J Ophthalmol* 1990;225:159-63.
148. Frayer WC. Reactivity of the retinal pigment epithelium: an experimental and histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1966;64:587-643.
149. Schachat AP, Shields JA, Fine SL, et al. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. *Ophthalmology* 1984;91:1606-15.
150. Turut P, Madelain J. Adenoma of the retinal pigment epithelium. *J Fr Ophtalmol* 1988;11:1117-23.
151. Fan JT, Robertson DM, Campbell RJ. Clinicopathologic correlation of a case of adenocarcinoma of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1995;119:243-5.
152. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:489-512.
153. Jakobiec FA, Chattock A. The role of cytology and needle biopsies in the diagnosis of ophthalmic tumors and simulating conditions. In Jakobiec FA (ed.): *Ocular and Adnexal Tumors*. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing Co., 1978.
154. Barr CC, Green WR, Payne JW, et al. Intraocular reticulum cell sarcoma. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 1975;19:224-39.
155. Parver LM, Font RL. Malignant lymphoma of the retina and brain. Initial diagnosis by cytologic examination of vitreous aspirate. *Arch Ophthalmol* 1979;95:1505-7.
156. Char DH, Ljung BM, Miller T, Phillips T. Primary intraocular lymphoma (ocular reticulum cell sarcoma) diagnosis and management. *Ophthalmology* 1988;95:625-30.
157. Nango K, Nishimura T, Kusaka K, Okumura A, Uyama M. Diagnostic vitrectomy for chronic uveitis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1993;97:1211-9.
158. Kirmani MH, Thomas EL, Rao NA, Laborde RP. Intraocular reticulum cell sarcoma: Diagnosis by choroidal biopsy. *Br J Ophthalmol* 1987;71:748-52.
160. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, et al. Leukemic retinopathy. Relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmol* 1989;96:860-4.
161. Swartz M, Schumann GB. Acute leukemic infiltration of the vitreous diagnosis by pars plana aspiration. *Am J Ophthalmol* 1980;90:326-30.
162. Taylor D, Day S, Tiedemann K, et al. Chorioretinal biopsy in a patient with leukemia. *Ophthalmology* 1981;65:489-93.
163. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I: A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 1974;92:276-86.
164. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:207-38.
165. Bullock JD, Yanes B. Ophthalmic manifestations of metastatic breast cancer. *Ophthalmology* 1980;87:961-73.
166. Mewis L, Young SE. Breast carcinoma metastatic to the choroid: Analysis of 67 patients. *Ophthalmology* 1982;89:147-51.
167. Francois J, Hanssens H, Verbraeken H. Intraocular metastasis as first sign of generalized carcinomatosis. *Ann Ophthalmol* 1976;8:405-19.
168. Okuda I, Santo RM, Hayakawa M, et al. A case of iris tumor metastatic from rectum cancer. *Ganka Rinsho Ihou* 1994;88:633-6.
169. Shields JA, Shields CL, Kiratti H, De Potter P. Metastatic tumors to the iris in 40 patients. *Am J Ophthalmol* 1995;119:422-30.
170. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit, II: A clinicopathologic study of 26 patients with carcinoma metastatic to the anterior segment of the eye. *Arch Ophthalmol* 1975;93:472-82.
171. Augsburger JJ. Fine needle aspiratin biopsy of suspected metastatic cancer to the posterior uvea. *Trasn Am Ophthalmol Soc* 1988;86:499-560.
172. Gallie BL, Graham JE, Hunter WS. Optic nerve head metastasis. *Arch Ophthalmol* 1975;93:983-6.

I Congresso USP de Oftalmologia

Coordenação: Dr. Newton Kara José

20 a 22 de novembro de 1998

Centro de Convenções Rebouças - SP

Informações: CBO Eventos

Tel: (011) 284 9020 - Fax: (011) 285 4509

Email: Eventos@cbo.com.br