

# Tratamento da retinopatia por radiação com injeção intravítrea de bevacizumab (Avastin®): relato de caso

## Treatment of radiation retinopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®): case report

MARCELO MENDES LAVEZZO<sup>1</sup>, KENZO HOKAZONO<sup>1</sup>, WALTER YUKIHIKO TAKAHASHI<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar tratamento de retinopatia por radiação em paciente submetido à radioterapia por linfoma em órbita direita com injeção intravítrea de bevacizumab (Avastin®). Paciente de 55 anos, diabético, com diagnóstico de linfoma MALT orbitário há três anos, tratado com radioterapia local (dose: 35Gy) há dois anos, com queixa de redução da acuidade visual do olho direito há quatro meses. Ao exame oftalmológico, apresentava alterações sugestivas de retinopatia por radiação, bem como espessura macular à tomografia de coerência óptica de 480 µm. Paciente foi submetido à injeção intravítrea (0,05 ml) de bevacizumab (Avastin®) no olho direito, apresentando redução do edema macular, bem como melhora discreta da acuidade visual. Neste caso, o tratamento da retinopatia por radiação com injeção intravítrea de bevacizumab (Avastin®) foi relativamente útil, com melhora discreta da acuidade visual, devido à regressão do edema macular.

**Descritores:** Anormalidades induzidas por radiação; Linfoma; Injeção; Inibidores da angiogênese/uso terapêutico; Edema macular; Retina/efeitos de radiação; Fator A de crescimento do endotélio vascular; Acuidade visual; Relatos de casos; Humano; Masculino; Meia-idade

### ABSTRACT

**Purpose:** To report a case of radiation retinopathy treatment with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) in a patient undergoing radiotherapy for lymphoma in the right orbit. Patient of 55 years-old male, diabetic, diagnosed with an orbital MALT lymphoma three years ago, treated with local radiotherapy (dose: 35Gy) two years ago, complaining of reduced visual acuity of the right eye for about four months. During the ophthalmologic evaluation, he had an exam suggestive of radiation retinopathy. Macular thickness at the optical coherence tomography was 480 µm. Patient was referred to intravitreal injection (0.05 ml) of bevacizumab (Avastin®) in the right eye, showing reduction of macular edema and mild improvement of visual acuity. In this case, the treatment of radiation retinopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) was relatively useful, with mild improvement of visual acuity due to the regression of macular edema.

**Keywords:** Abnormalities, radiation-Induced; Lymphoma; Injection; Angiogenesis inhibitors/therapeutic use; Macular edema; Retina/radiation effects; Vascular endothelial growth factor A; Visual acuity; Case reports; Human; Male; Middle aged

### INTRODUÇÃO

Retinopatia por radiação é uma complicação importante da radioterapia por placa para melanoma uveal posterior<sup>(1)</sup>. A literatura também descreve esta complicação após radioterapia para o tratamento de linfoma de células B da zona marginal extranodal do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) orbitário<sup>(2)</sup>.

Edema macular é uma manifestação comum de retinopatia por radiação, variando sua ocorrência de 18% a 87%<sup>(3-4)</sup>.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem sido implicado como estímulo angiogênico primário responsável por doenças retinianas nas quais a quebra da barreira hemato-retiniana e neovascularização tem um papel patogênico importante. Bevacizumab (Avastin®), um anticorpo monoclonal humano total contra todos os tipos de VEGF, surgiu como estratégia terapêutica para doenças retinianas, tais como: doença

macular relacionada à idade, oclusão venosa retiniana, edema macular diabético, edema macular cistóide do pseudofácico e neuropatia óptica por radiação<sup>(5)</sup>.

Estudos recentes mostram a aplicabilidade da injeção intravítrea (IVT) de bevacizumab (Avastin®) em maculopatia por radiação com bons resultados<sup>(4)</sup>.

Neste relato, descrevemos um paciente com diagnóstico de linfoma orbitário à direita submetido à radioterapia local, tendo desenvolvido retinopatia por radiação e tratado com IVT de bevacizumab (Avastin®).

### RELATO DE CASO

Paciente com 55 anos de idade, masculino, branco, diagnosticado com linfoma MALT orbitário à direita há três anos, submetido à radioterapia local (cerca de 35Gy em 25 sessões), há dois anos. Também havia sido submetido à cirurgia para exérese tumoral, há 2,5 anos. Atualmente, em quimioterapia, devido ao comprometimento da órbita contralateral. Paciente com queixa de redução progressiva da acuidade visual de olho direito (OD), há quatro meses, sem queixas sistêmicas. Apresentava diabetes mellitus tipo 2 há três anos, com bom controle glicêmico. Negava antecedentes oculares ou familiares dignos de nota. O paciente apresentava tomografia computadorizada (TC) de órbitas (Figura 1) revelando aumento de glândula lacrimal esquerda; obliteração de gordura extraconal; espessamento do músculo reto medial esquerdo; linfonodomegalias, quadro compatível com doença linfoproliferativa. Apresentava TC de crânio e tórax normais e TC de pescoço revelando

Trabalho realizado junto à Clínica Oftalmológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Médico, Clínica Oftalmológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Marcelo Mendes Lavezzo, Rua Capote Valente, 640 - Apto. 23 - São Paulo (SP) - CEP 05409-002 - E-mail: mmlavezzo@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 11.09.2009

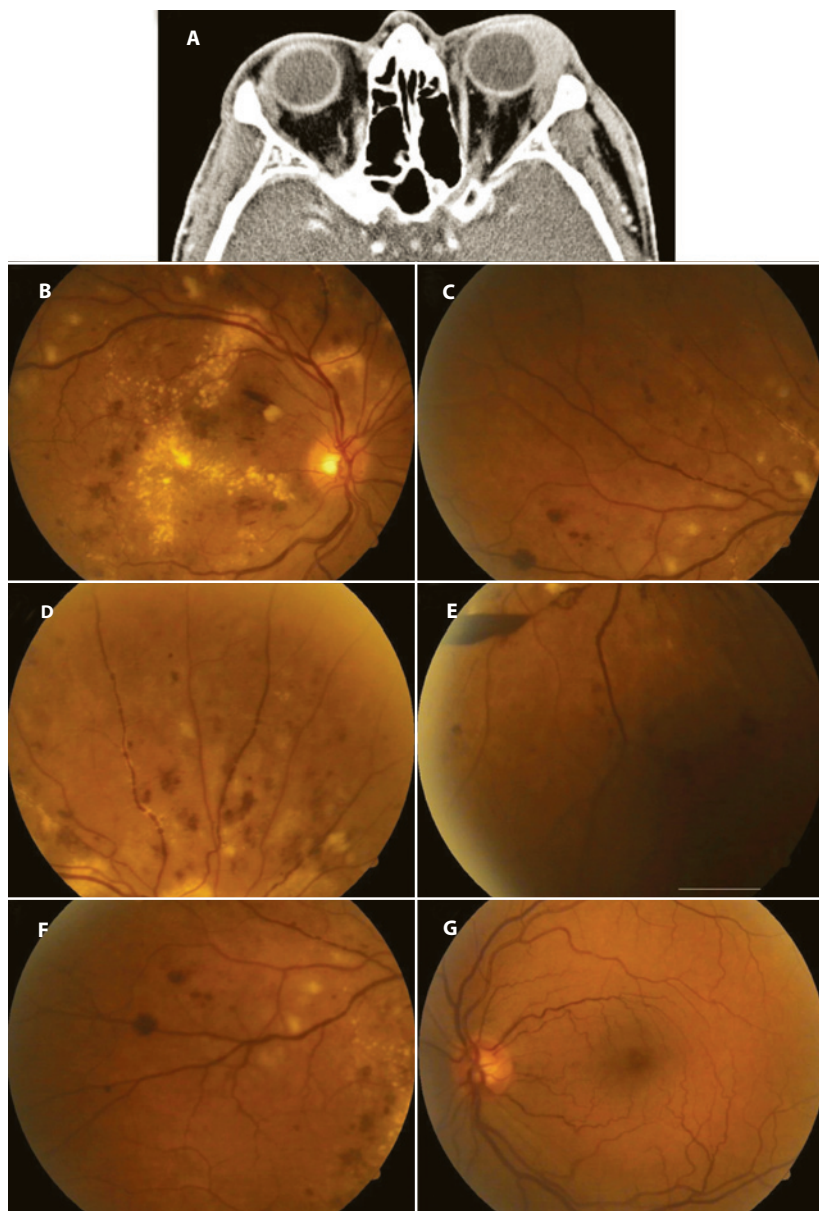
Última versão recebida em 04.11.2009

Aprovação em 02.12.2009

**Nota Editorial:** Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência do Dr. João Borges Fortes Filho sobre a divulgação de seu nome como revisor, agradecemos sua participação neste processo.

linfonodomegalias nas cadeias jugulo-carotídeas. A biópsia incisional do tumor revelou linfoma de zona marginal extranodal (tipo MALT), corroborado pela imuno-histoquímica. O aspirado de medula óssea mostrou ausência de infiltração linfomatosa. A biópsia de corpo/antro gástricos revelou gastrite crônica moderada ativa com pesquisa para *Helicobacter pylori* negativa.

Ao exame oftalmológico, apresentava acuidade visual corrigida de conta dedos a 40 cm no OD e de 20/20 no olho esquerdo (OE); pressão intraocular (PIO) de 15/14 mmHg, biomicroscopia com catarata cortical anterior moderada, nuclear discreta e subcapsular discreta em OD e nuclear discreta OE, sem outras alterações. A fundoscopia do OD revelou microaneurismas, microhemorragias e exsudatos duros e, do OE, sem alterações no polo posterior (Figura 1).



**Figura 1.** Tomografia computadorizada de órbitas (A) apresentando quadro compatível com doença linfoproliferativa. Retinografia do polo posterior (B) e periferia (C,D,E,F) do olho direito revelando microaneurismas, microhemorragias e exsudatos duros. Retinografia do olho esquerdo sem alterações no polo posterior (G).

Diante do quadro, história e assimetria em relação ao olho contralateral, aventou-se a hipótese diagnóstica de retinopatia por radiação no OD. Diante disso, o paciente foi submetido à angiofluoresceinografia (Figura 2), que revelou áreas de hipofluorescência por bloqueio de transmissão (hemorragias), microaneurismas e extravasamento tardio (edema difuso). Também foi submetido à tomografia por coerência óptica (OCT), a qual revelou espessura macular de 480  $\mu\text{m}$  (Figura 2). Optou-se pela IVT (0,05 ml) de bevacizumab (Avastin®) no OD, conforme técnica padrão, baseado em literatura recente que mostrou resultados satisfatórios para este fim<sup>(4)</sup>.

Após sete dias da IVT, o paciente evoluiu com melhora discreta da acuidade visual (conta dedos a 1,5 m); PIO de 18 mmHg e espessura macular de 336  $\mu\text{m}$ . Depois de 4 semanas, apresentou melhora discreta da acuidade visual (conta dedos a 4 metros); PIO de 17 mmHg e espessura macular de 191  $\mu\text{m}$ . Após 8 semanas, apresentava acuidade visual mantida (conta dedos a 4 metros); PIO de 16 mmHg e espessura macular de 201  $\mu\text{m}$  (Figura 2). Não apresentou queixas em nenhum momento de sua evolução, também não apresentando grandes alterações à fundoscopia, em relação ao quadro inicial.

O paciente mantém-se em seguimento ambulatorial não apresentando, até o momento, piora da acuidade visual ou recidiva do edema macular.

## DISCUSSÃO

A manifestação orbitária do linfoma não-Hodgkin é incomum. Entretanto, trata-se do tumor maligno mais comum da órbita<sup>(5)</sup>.

O tratamento do linfoma orbitário ainda é controverso, havendo radioterapia local, cirurgia e/ou quimioterapia como opções terapêuticas<sup>(2,6)</sup>.

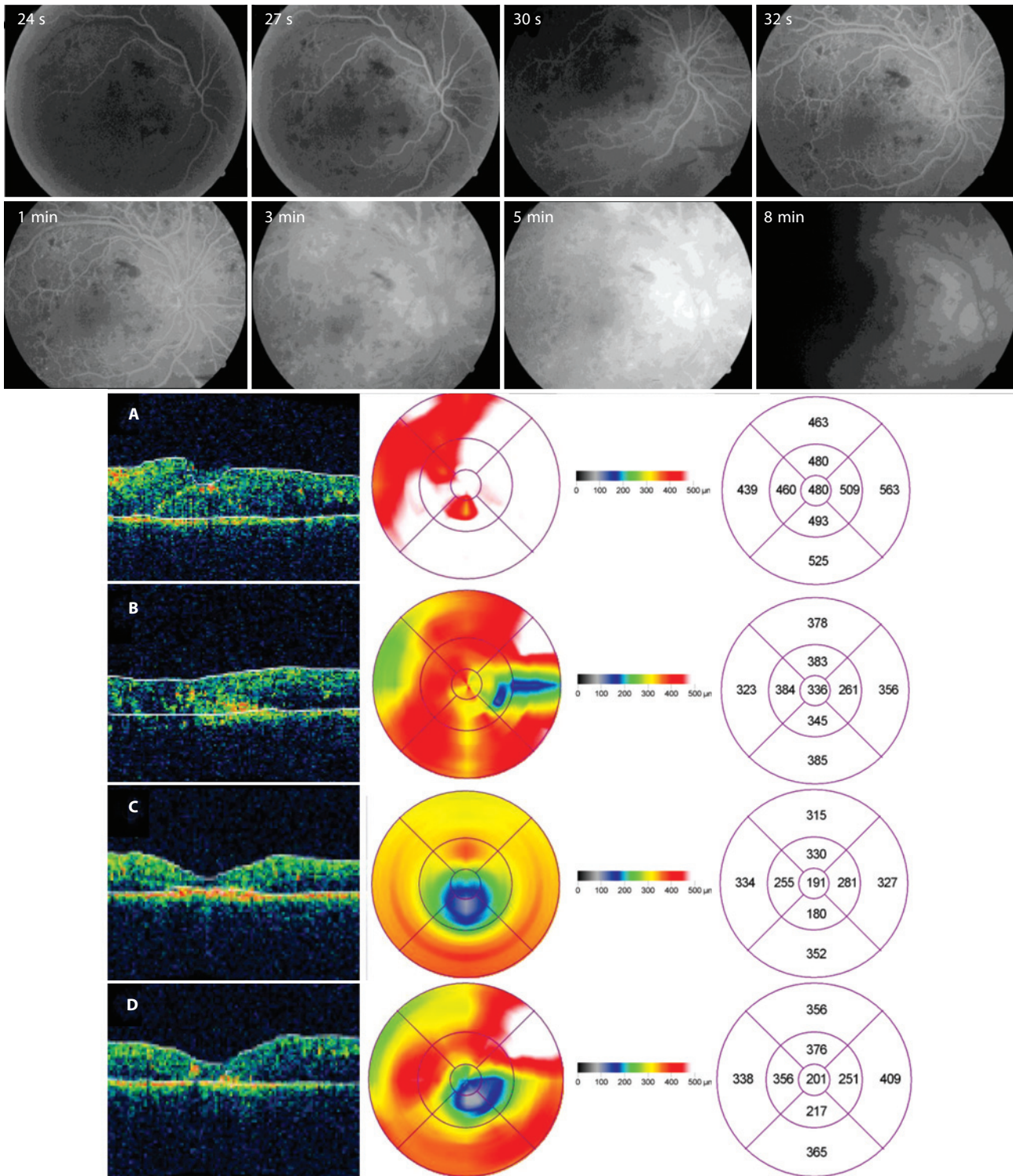
No presente estudo, o paciente foi tratado com radioterapia local e, posteriormente, como apresentou recidiva contralateral, foi optado por quimioterapia.

A maioria dos casos de edema macular induzido por radiação se inicia dentro de três anos após tratamento, podendo culminar com perda de acuidade visual<sup>(1)</sup>. Terapia fotodinâmica e com laser focal foram usadas como tratamento, porém com resultados inconclusivos<sup>(7-9)</sup>.

Mais recentemente, a triancinolona intravítrea foi utilizada para tratamento da maculopatia por radiação após braquiterapia<sup>(10)</sup>. Houve melhora não-sustentada da acuidade ao longo do tempo. Além disso, o risco de progressão da catarata e desenvolvimento de glaucoma são complicações conhecidas deste tratamento.

O bevacizumab age como um anticorpo contra o VEGF, resultando na inibição da formação de vasos sanguíneos anormais, diminuindo a permeabilidade vascular em várias condições patológicas<sup>(4)</sup>.

Um estudo recente sugere que a IVT de bevacizumab causa alterações ultraestruturais na coriocapilar de olhos de primatas: as fenestrações das células endoteliais da corio-



**Figura 2.** Angiofluoresceinografia revelando áreas de hipofluorescência por bloqueio de transmissão (hemorragias), microaneurismas e extravasamento tardio (edema difuso). Tomografia por coerência óptica (OCT) revelando evolução da espessura macular no início do quadro (A), 7 dias (B), 4 semanas (C) e 8 semanas (D) após a injeção intravítrea de bevacizumab.

capilar foram significativamente reduzidas. Outros estudos sugeriram que o "occludin" é um componente transmembrana das "tight junctions" interendoteliais que regula a permeabilidade da barreira hematorretiniana. O VEGF no vítreo de pacien-

tes com retinopatia diabética aumenta a permeabilidade vascular através da "down regulation" do "occludin". A diminuição da expressão da proteína da "tight junction" deve tratar-se de um importante meio através do qual o diabetes causa aumento

da permeabilidade vascular e contribui para o edema macular. A "down regulation" induzida pelo VEGF também deve estar implicada na quebra da barreira hematorretiniana na retinopatia por radiação<sup>(4)</sup>.

Na literatura, existem trabalhos descrevendo o tratamento com IVT de bevacizumab da maculopatia por radiação em casos de pacientes com melanoma de coróide após braquiterapia<sup>(4)</sup>, com diminuição variável da espessura macular, podendo haver, inclusive, melhora da acuidade visual em alguns casos<sup>(4,11)</sup>. Isto poderia ocorrer porque a não perfusão notada na retinopatia por radiação poderia diminuir o efeito benéfico na acuidade visual ganha pela redução do edema macular<sup>(11)</sup>.

Ainda não existem trabalhos descrevendo tratamento com IVT de bevacizumab da retinopatia por radiação em casos de pacientes com linfoma orbitário. No entanto, os autores acreditam que os achados descritos anteriormente poderiam ser extrapolados para esta finalidade. Outra complicação descrita após radioterapia é o desenvolvimento de catarata<sup>(2)</sup>, sobretudo subcapsular. Tal complicação também poderia ser inferida ao paciente do presente estudo, devido à assimetria da catarata do olho que foi irradiado em relação ao contralateral.

No presente trabalho, houve melhora discreta da acuidade visual, que já se apresentava muito comprometida no início do tratamento. Além disso, houve regressão da espessura macular após IVT de bevacizumab, demonstrando seu efeito satisfatório a curto prazo.

O presente trabalho apresentou limitações, principalmente, no que tange ao seguimento por curto período e ser relato limitado a apenas um paciente. Desse modo, fica difícil realizar quaisquer recomendações em relação ao tratamento da retinopatia por radiação com IVT de bevacizumab. Mais estudos devem ser realizados, com maior número de pacientes e seguimento

mais prolongado, para se determinar o real benefício, bem como duração, da IVT de bevacizumab na retinopatia por radiação.

## REFERÊNCIAS

- Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(5):609-14.
- Hasegawa M, Kojima M, Shioya M, Tamaki Y, Saitoh J, Sakurai H, et al. Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of the orbit and histopathologic review according to the WHO classification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1): 172-6.
- Guyer DR, Mukai S, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Gragoudas ES. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology.* 1992;99(8):1278-85.
- Gupta A, Muecke JS. Treatment of radiation maculopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®). *Retina.* 2008;28(7):964-8.
- Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, Kurtin PJ, Leavitt JA, Martenson JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol.* 2001; 59(2):139-44. Comment in: *Radiother Oncol.* 2001;61(1): 101.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998; 339(1): p.21-6. Comment in: *N Engl J Med.* 1998;339(20):1477. *N Engl J Med.* 1998; 339(20):1475; author reply 1477. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1475-6; author reply 1477. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1476; author reply 1477. *N Engl J Med.* 1998; 339(20): 1476; author reply 1477.
- Hykin PG, Shields CL, Shields JA, Arevalo JF. The efficacy of focal laser therapy in radiation-induced macular edema. *Ophthalmology.* 1998;105(8):1425-9.
- Kinyoun JL, Zamber RW, Lawrence BS, Barlow WE, Arnold AM. Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79(2):144-9.
- Bakri SJ, Beer PM. Photodynamic therapy for maculopathy due to radiation retinopathy. *Eye (Lond).* 2005;19(7):795-9.
- Shields CL, Demirci H, Dai J, Marr BP, Mashayekhi A, Materin MA, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for radiation maculopathy after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina.* 2005;25(7):868-74.
- Mason JO 3<sup>rd</sup>, Albert MA Jr, Persuad TO, Vail RS. Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina.* 2007;27(7):903-7.



**XXI Congresso Cearense  
de Oftalmologia**

**12 e 13 de novembro de 2010**  
**Hotel Oásis Atlântico**  
**Fortaleza - CE**

**Informações:**

**Tels.: (85) 3264-9404 / 8891-0101**  
**Site: [www.soc.org.br](http://www.soc.org.br)**  
**E-mail: [soce@accvia.com.br](mailto:soce@accvia.com.br)**