



## **INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS NO RETINOBLASTOMA PEDIÁTRICO: IMPLICAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Interaction Between Genetic and Environmental Factors in Pediatric Retinoblastoma:  
Implications for Diagnosis and Treatment

Interacción entre factores genéticos y ambientales en el retinoblastoma pediátrico:  
implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento

### **Artigo de revisão**

*DOI: 10.5281/zenodo.14566564*

*Recebido: 28/11/2024 | Aceito: 30/11/2024 | Publicado: 28/12/2024*

Bruno Raphael Tadeu Moraes Brandão  
Graduando em Medicina  
Universidade Faculdade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
E-mail: brandaolife@gmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-7722-8621>

Fernanda Teixeira Emerick  
Graduanda em Medicina  
Universidade Faculdade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
E-mail: fernanda\_\_emerick@hotmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-0586-4524>

Cristiane de Carvalho Rios  
Graduanda em Medicina  
Universidade Faculdade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
Email: criscarvalhorios@gmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6410-0575>

Fábio José da Rocha  
Graduando em Medicina  
Universidade: Faculdade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
E-mail: fabiojr827@gmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-0740-6719>

Thanner Ferrando  
Graduanda em Medicina  
Universidade: Faculdade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
E-mail: thanner.ferrando@gmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-9224-4642>



Guillermo Cândido de Lorena  
Graduando em Medicina  
E-mail: guillermolorena82@gmail.com  
Universidade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-2314-1463>

Robson Denis de Almeida Miranda  
Graduando em Medicina  
Universidade de Aquino Bolívia, La Paz, Bolívia.  
E-mail: robsondenis.am@gmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-0842-2056>

Genivaldo Pereira De Freitas  
Graduando em Medicina  
Universidade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
E-mail: genivaldofreitas@hotmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-5925-0661>

Loraine De Abreu Pereira  
Graduanda em Medicina  
E-mail: loraineabreu.pe@gmail.com  
Universidade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil.  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-8656-6073>

Tatiana Rocha da Silva de Freitas  
Graduanda em Medicina  
Universidade Metropolitana de Porto Velho, Rondônia, Brasil  
E-mail: tatianarochafreitas@gmail.com  
Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-4561-5731>

Ítalo Íris Boiba Rodrigues da Cunha  
Graduando em Medicina  
Universidade Nilton Lins  
E-mail : italoiboiba@hotmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5224-7887>



*This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) (*Lots of Copies Keep Stuff Safe*) sistem.*

## RESUMO

Introdução: O retinoblastoma é o câncer ocular mais comum em crianças, causado principalmente por mutações no gene RB1. Embora geneticamente determinado, sua manifestação pode ser influenciada por fatores ambientais, como radiação e exposição a substâncias tóxicas, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos. Objetivos: Explorar as complexas interações entre fatores genéticos e ambientais no retinoblastoma pediátrico, com ênfase nas implicações para o diagnóstico precoce e no desenvolvimento de



abordagens terapêuticas personalizadas. **Materiais e Métodos:** Para a coleta de dados, foram utilizados diversos repositórios, como a Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed e a base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram consultadas diferentes fontes, entre elas artigos científicos, dissertações, teses, monografias e periódicos especializados, com o objetivo de reunir informações relevantes e atualizadas sobre o tema em questão. Além disso, a pesquisa incluiu a análise de estudos e publicações de reconhecida relevância na área, garantindo a qualidade e a abrangência dos dados obtidos. **Resultados e Discussões:** Os estudos sobre a interação entre fatores genéticos e ambientais no retinoblastoma mostram que, embora a mutação no gene RB1 seja a principal causa da doença, fatores ambientais, como exposição à radiação ionizante e a agentes químicos, também desempenham um papel importante, especialmente em crianças geneticamente predispostas. **Conclusão:** A interação entre fatores genéticos e ambientais no retinoblastoma é crucial para entender sua patogênese e aprimorar o diagnóstico e tratamento da doença. O conhecimento sobre as mutações no gene RB1, combinado com a identificação de fatores ambientais, possibilita estratégias mais eficazes de diagnóstico precoce e prevenção, além de tratamentos personalizados que melhoram o prognóstico e preservam a visão. Continuar a explorar essa interação é essencial para otimizar as abordagens terapêuticas e garantir melhores resultados a longo prazo para as crianças afetadas.

**Palavras Chaves:** Retinoblastoma infantil. Tumor maligno. Diagnóstico precoce. Tratamento. Prognóstico.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Retinoblastoma is the most common eye cancer in children, caused mainly by mutations in the RB1 gene. Although genetically determined, its manifestation can be influenced by environmental factors, such as radiation and exposure to toxic substances, especially in genetically predisposed individuals. **Objectives:** Explore the complex interactions between genetic and environmental factors in pediatric retinoblastoma, with an emphasis on implications for early diagnosis and the development of personalized therapeutic approaches. **Methodology:** To obtain data, resources from the following repositories were used: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed and Latin American Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS). A variety of sources, including scientific articles, monographs and journals, were examined to extract pertinent information on the subject. **Results and Discussions:** Studies on the interaction between genetic and environmental factors in retinoblastoma show that although the mutation in the RB1 gene is the main cause of the disease, environmental factors, such as exposure to ionizing radiation and chemical agents, also play an important role, especially in children. genetically predisposed. **Conclusion:** The interaction between genetic and environmental factors in retinoblastoma is crucial to understanding its pathogenesis and improving the diagnosis and treatment of the disease. Knowledge about mutations in the RB1 gene, combined with the identification of environmental factors, enables more effective strategies for early diagnosis and prevention, as well as personalized treatments that improve prognosis and preserve vision. Continuing to explore this interaction is essential to optimize therapeutic approaches and ensure better long-term outcomes for affected children.

**Keywords:** Infantile retinoblastoma. Malignant tumor. Early diagnosis. Treatment. Prognosis.



## RESUMEN

**Introducción:** El retinoblastoma es el cáncer ocular más común en niños, causado principalmente por mutaciones en el gen RB1. Aunque está determinado genéticamente, su manifestación puede estar influenciada por factores ambientales, como la radiación y la exposición a sustancias tóxicas, especialmente en individuos genéticamente predispuestos. **Objetivos:** Explorar las complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales en el retinoblastoma pediátrico, con énfasis en las implicaciones para el diagnóstico temprano y el desarrollo de enfoques terapéuticos personalizados. **Metodología:** Para la obtención de los datos se utilizaron recursos de los siguientes repositorios: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PubMed y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Se examinó una variedad de fuentes, incluidos artículos científicos, monografías y revistas, para extraer información pertinente sobre el tema. **Resultados y Discusión:** Los estudios sobre la interacción entre factores genéticos y ambientales en el retinoblastoma muestran que si bien la mutación en el gen RB1 es la principal causa de la enfermedad, los factores ambientales, como la exposición a radiaciones ionizantes y agentes químicos, también juegan un papel importante, especialmente en niños genéticamente predispuestos. **Conclusión:** La interacción entre factores genéticos y ambientales en el retinoblastoma es crucial para comprender su patogenia y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. El conocimiento sobre las mutaciones en el gen RB1, combinado con la identificación de factores ambientales, permite estrategias más efectivas para el diagnóstico temprano y la prevención, así como tratamientos personalizados que mejoran el pronóstico y preservan la visión. Continuar explorando esta interacción es esencial para optimizar los enfoques terapéuticos y garantizar mejores resultados a largo plazo para los niños afectados.

**Palabras clave:** Retinoblastoma infantil. Tumor maligno. Diagnóstico temprano. Tratamiento. Pronóstico.

## 1.INTRODUÇÃO

O retinoblastoma é o câncer ocular mais comum em crianças, caracterizado pelo crescimento anômalo de células da retina, que pode comprometer a visão e a vida dos pacientes. Embora seja amplamente reconhecido como uma doença genética, causada por mutações no gene RB1, fatores ambientais também desempenham um papel significativo no seu desenvolvimento e progressão. A interação entre esses fatores genéticos e ambientais é complexa e ainda não totalmente compreendida, mas tem ganhado crescente atenção na pesquisa sobre o retinoblastoma pediátrico. Este entendimento é crucial, pois a combinação desses elementos pode influenciar desde o diagnóstico precoce até a escolha do tratamento mais adequado, impactando diretamente no prognóstico e na qualidade de vida das crianças afetadas (Pereira *et al.*, 2023).

A mutação no gene RB1 pode ser herdada de forma autossômica dominante ou ocorrer de forma esporádica, com implicações diversas no comportamento da doença. Em muitos casos, a predisposição genética é exacerbada por fatores ambientais, como exposição à radiação ionizante ou a substâncias químicas, que podem aumentar o risco de desenvolvimento do tumor,



especialmente em crianças geneticamente predispostas. Assim, a compreensão da interação entre esses fatores é fundamental para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas mais eficazes e tratamentos personalizados que atendam às necessidades específicas de cada paciente (Ejzenbaum *et al.*, 2020).

Este artigo busca explorar as complexas interações entre fatores genéticos e ambientais no retinoblastoma pediátrico, com ênfase nas implicações para o diagnóstico precoce e no desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas. A análise desses elementos permitirá uma visão mais holística e precisa da doença, abrindo caminho para melhorias significativas na gestão clínica do retinoblastoma.

## 2.METODOLOGIA

Este é um estudo de natureza exploratória e analítica, com abordagem descritiva, que adota a técnica da Revisão Integrativa da Literatura (RIL). A RIL permite a obtenção de um amplo espectro de conhecimento e resultados práticos, por meio da análise de publicações realizadas ao longo de diferentes anos e com variadas metodologias. Dessa forma, ela integra conceitos e evidências relacionadas a questões metodológicas, oferecendo uma visão abrangente sobre o tema investigado.

A coleta de dados foi realizada a partir de periódicos indexados a Bibliotecas Virtuais em Saúde (BVS): Biblioteca Científica Eletrônica Online (SCIELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio da junção de três Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) cruzados com operador booleano “AND” “Retinoblastoma infantil” AND “Tumor maligno” AND “Diagnóstico precoce” AND “Tratamento. Prognóstico”.



### Etapas de desenvolvimento da pesquisa.



Fonte: Autores

Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade para a seleção dos artigos: publicações originais, revisões sistemáticas e integrativas, de acesso gratuito, que tenham sido publicadas entre 2018 e 2024, e redigidas em português ou inglês. Foram considerados inelegíveis os seguintes tipos de publicação: materiais não científicos, pesquisas incompletas, resumos, monografias, dissertações e teses.

A seleção dos artigos foi realizada com base nos títulos inicialmente, seguida da análise dos resumos. Apenas os artigos que atendiam à temática proposta foram lidos na íntegra para confirmação da sua pertinência ao estudo. Para a coleta de dados, foi desenvolvido um instrumento específico que permitiu a extração de informações diretamente das bases de dados escolhidas para compor a revisão. Utilizando os quatro DeCS: “AND” “Retinoblastoma infantil” AND “Tumor maligno” AND “Diagnóstico precoce” AND “Tratamento. Prognóstico”.

Foram encontrados 1250 artigos na totalidade nas bases de dados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, o número de publicações foi reduzido para 950. Após a análise detalhada das pesquisas, apenas 14 publicações foram escolhidas para integrar este estudo.



### 3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Fundamentos do Retinoblastoma: Características Clínicas e Genéticas

O retinoblastoma é um câncer ocular raro, mas altamente relevante, principalmente em crianças pequenas, com diagnóstico mais comum antes dos 5 anos de idade. Ele se origina na retina, a camada sensível à luz localizada na parte posterior do olho, e caracteriza-se pelo crescimento descontrolado de células retinianas. Esse tumor pode afetar um ou ambos os olhos, e, em casos graves, pode se espalhar para outras partes do corpo. A detecção precoce e o tratamento adequado são cruciais, uma vez que, quando diagnosticado a tempo, a sobrevida é elevada e as chances de preservar a visão também são significativas. As manifestações clínicas mais comuns incluem leucocoria (reflexo branco na pupila), estrabismo (desalinhamento dos olhos), perda de visão e, em casos mais avançados, dor ocular e inchaço, sinais indicativos de aumento da pressão intraocular ou invasão do tumor em outras estruturas do olho. Esses sintomas exigem atenção imediata, já que a intervenção precoce é essencial para o sucesso do tratamento (Marcos *et al.*, 2022).

No cerne do desenvolvimento do retinoblastoma está o gene RB1, localizado no cromossomo 13, que codifica uma proteína supressora de tumor responsável pela regulação do ciclo celular. A mutação desse gene é a principal causa do retinoblastoma, uma vez que a perda da função da proteína RB leva à proliferação celular descontrolada na retina. Essa mutação pode ocorrer de duas formas principais: a hereditária e a esporádica. Na forma hereditária, a criança herda uma cópia defeituosa do gene de um dos pais, o que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento da doença, muitas vezes afetando ambos os olhos (retinoblastoma bilateral). Em contrapartida, na forma esporádica, a mutação ocorre de maneira espontânea em células retinianas e, geralmente, resulta em um tumor unilateral, afetando apenas um olho. A transmissão hereditária segue o padrão de herança autossômica dominante, ou seja, basta que um dos pais tenha a mutação para que o risco de o filho desenvolver a doença seja consideravelmente elevado (Cassoux *et al.*, 2017).

O gene RB1 atua como um regulador chave do ciclo celular, inibindo a progressão de células na fase G1 para a fase S, prevenindo, assim, a divisão celular descontrolada. Quando ocorre a mutação nesse gene, a proteína RB perde essa função de controle, permitindo que as células da retina se dividam de forma desordenada, dando origem ao tumor. Esse processo é um exemplo claro de como mutações genéticas podem resultar em proliferação celular descontrolada



e formação de câncer. No caso do retinoblastoma hereditário, a mutação já está presente desde o nascimento, com uma cópia defeituosa do gene em todas as células do corpo, e o tumor se desenvolve quando a segunda cópia do gene também é perdida ou mutada, com isso, o tumor se forma. Já na forma esporádica, a mutação genética ocorre de forma mais localizada e aleatória nas células da retina, sendo mais rara e afetando geralmente um único olho (Souza *et al.*, 2022).

A diferença nos padrões de herança do retinoblastoma, com sua manifestação bilateral na forma hereditária e unilateral na forma esporádica, tem implicações diretas tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento clínico. Crianças com histórico familiar da doença e que herdaram a mutação do gene RB1 têm maior risco de desenvolver tumores bilaterais e múltiplos em cada olho, o que exige um acompanhamento mais intensivo e frequente. Testes genéticos podem ser realizados em crianças com risco familiar para detectar precocemente a presença da mutação, permitindo que a vigilância ocular comece logo nos primeiros meses de vida, com exames oftalmológicos regulares. Isso é fundamental, pois a detecção precoce dos sinais da doença pode permitir intervenções terapêuticas menos agressivas e aumentar as chances de preservar a visão (Fabian *et al.*, 2022).

O tratamento do retinoblastoma pode envolver uma combinação de diferentes abordagens, como quimioterapia, radioterapia, crioblação (congelamento do tumor) e, nos casos mais graves, enucleação (remoção do olho afetado). O objetivo primordial é erradicar o tumor e preservar a visão sempre que possível. Em crianças com retinoblastoma bilateral (geralmente associada à forma hereditária), a abordagem terapêutica visa tratar o câncer de forma a evitar a perda completa da visão, muitas vezes utilizando tratamentos mais conservadores. No entanto, em casos em que a doença é detectada em estágios avançados ou se o tumor está localizado de maneira que compromete irreversivelmente a visão, a enucleação pode ser necessária (Leclerc *et al.*, 2020).

Além disso, a compreensão dos mecanismos genéticos e das implicações da mutação no gene RB1 também orienta o acompanhamento a longo prazo desses pacientes. Crianças com retinoblastoma hereditário têm risco aumentado de desenvolver outros tipos de câncer ao longo da vida, como osteossarcoma, e, por isso, precisam de vigilância médica contínua mesmo após o tratamento inicial. A intervenção precoce e o acompanhamento regular, tanto para detectar possíveis recidivas quanto para identificar outros tipos de câncer, são essenciais para garantir a saúde a longo prazo (Souza *et al.*, 2022).



Em resumo, o retinoblastoma é uma doença complexa com uma base genética bem definida, sendo que mutações no gene RB1 são a principal causa do desenvolvimento do tumor. Compreender os aspectos clínicos e genéticos dessa condição é fundamental para o diagnóstico precoce, permitindo que intervenções terapêuticas adequadas sejam feitas, aumentando significativamente as chances de cura e preservação da visão. O conhecimento da hereditariedade e dos padrões de herança da doença é crucial para estratégias de rastreamento e para oferecer um acompanhamento contínuo às crianças afetadas, melhorando assim os prognósticos e a qualidade de vida dos pacientes (Fabian *et al.*, 2022).

### **3.2 Aspectos Genéticos do Retinoblastoma: Hereditariedade e Mutação**

O retinoblastoma é um tipo raro de câncer ocular que surge a partir de uma mutação genética no gene RB1, localizado no cromossomo 13. Esse gene codifica a proteína retinoblastoma, que tem a função crucial de regular o ciclo celular e impedir que as células se dividam de maneira descontrolada. Quando há mutação nesse gene, a proteína retinoblastoma perde sua função de controle, permitindo a proliferação celular anormal, característica de tumores. Embora a mutação no RB1 seja a principal causa do retinoblastoma, a doença pode se manifestar de formas diferentes dependendo de como essa mutação ocorre, podendo ser hereditária ou esporádica, o que tem implicações diretas tanto no diagnóstico quanto no tratamento da doença (Bornfeld *et al.*, 2018).

Na forma hereditária, a mutação no gene RB1 é transmitida de pais para filhos, o que significa que a criança já nasce com uma cópia do gene defeituosa em todas as suas células. Nesse caso, a criança tem maior propensão a desenvolver tumores bilaterais (em ambos os olhos), além de múltiplos tumores dentro de cada olho. Essa forma de retinoblastoma está associada a uma maior chance de novos tumores ao longo da vida, devido à predisposição genética. O padrão de herança do retinoblastoma hereditário é autossômico dominante, ou seja, basta um dos pais carregar a mutação para que haja 50% de chance de a criança também herdar a mutação. Esse alto risco de ocorrência de múltiplos tumores e o fato de os pacientes frequentemente desenvolverem a doença em ambos os olhos tornam o diagnóstico precoce extremamente importante. Isso possibilita que o tratamento seja iniciado logo após o nascimento, com acompanhamento oftalmológico intensivo, permitindo a detecção de tumores em estágios iniciais, o que aumenta significativamente as chances de preservar a visão (Verma; Paliwal; Singh, 2018).



Por outro lado, o retinoblastoma esporádico ocorre quando a mutação no gene RB1 não é herdada, mas surge de maneira aleatória em uma célula específica da retina. Nesse caso, a mutação afeta apenas uma célula da retina, e o tumor geralmente é unilateral, ou seja, afeta apenas um olho. Embora a forma esporádica seja mais rara, o diagnóstico tende a ocorrer mais tarde, pois não há histórico familiar de câncer ocular. O retinoblastoma esporádico tem um comportamento mais restrito, com a presença de um único tumor na maioria dos casos. A mutação somática que origina esse tipo de retinoblastoma pode ocorrer em células da retina durante o desenvolvimento embrionário ou logo após o nascimento, e geralmente não há predisposição para o desenvolvimento de múltiplos tumores. No entanto, é importante notar que, mesmo na forma esporádica, o tumor pode se espalhar ou recidivar em outros órgãos ou estruturas do olho, o que reforça a necessidade de diagnóstico precoce e acompanhamento contínuo (Patel *et al.*, 2021).

Essas diferenças nas origens genéticas do retinoblastoma — hereditária e esporádica — influenciam diretamente a forma como a doença se manifesta e como deve ser tratada. A genética do retinoblastoma, portanto, é um fator chave para entender não apenas o risco de desenvolvimento da doença, mas também para determinar a abordagem terapêutica mais adequada. Crianças com retinoblastoma hereditário, que apresentam mutações em todas as células do corpo, frequentemente exigem tratamentos mais agressivos e acompanhamento de longo prazo devido ao risco aumentado de múltiplos tumores e de desenvolver outros tipos de câncer mais tarde na vida, como osteossarcoma. Já na forma esporádica, o tratamento pode ser mais focalizado, com opções terapêuticas menos invasivas, uma vez que o tumor tende a ser único e localizado (Mattosinho *et al.*, 2019)

### **3.3 Fatores Ambientais no Desenvolvimento do Retinoblastoma Pediátrico**

Embora a principal causa do retinoblastoma seja genética, com a mutação do gene RB1 desempenhando um papel fundamental, fatores ambientais também podem influenciar o desenvolvimento da doença. O entendimento da interação entre fatores genéticos e ambientais é crucial, pois pode fornecer insights adicionais sobre as condições que favorecem o surgimento ou a progressão do retinoblastoma, particularmente em crianças com predisposição genética. Embora a pesquisa sobre fatores ambientais específicos que contribuem para o retinoblastoma ainda esteja em desenvolvimento, alguns fatores têm sido investigados e considerados como



potenciais influenciadores na manifestação da doença, especialmente em casos esporádicos (Sinitkul *et al.*, 2018).

Um dos fatores ambientais mais discutidos em relação ao retinoblastoma é a exposição à radiação. Estudos sugerem que a exposição à radiação ionizante durante a gestação ou na infância pode aumentar o risco de desenvolvimento de tumores oculares, incluindo o retinoblastoma. Por exemplo, crianças que receberam tratamentos radioterápicos para outras condições, como leucemia, podem ter um risco maior de desenvolver retinoblastoma. Isso ocorre porque a radiação pode causar mutações no DNA das células retinianas, especialmente em crianças cujos sistemas celulares ainda estão em desenvolvimento e, portanto, são mais suscetíveis a danos genéticos. Além disso, a exposição à radiação durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento ocular do feto, aumentando o risco de retinoblastoma no período pós-natal (Van *et al.*, 2017).

Além da radiação, outros agentes tóxicos e químicos têm sido investigados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento do retinoblastoma, embora as evidências sobre sua relação com a doença não sejam conclusivas. Certas substâncias químicas presentes no ambiente, como produtos industriais e pesticidas, podem interferir no DNA das células, gerando mutações que, em combinação com a predisposição genética, favorecem o desenvolvimento de tumores. No entanto, os estudos nessa área ainda são preliminares e necessitam de mais evidências para confirmar essas associações. O risco potencial de agentes ambientais, como o contato com substâncias químicas no ambiente domiciliar ou profissional, é mais relevante em casos de retinoblastoma esporádico, onde mutações aleatórias podem ser favorecidas por fatores externos (Navarrete *et al.*, 2019).

A prematuridade também tem sido associada a um aumento do risco de retinoblastoma, embora essa relação ainda não esteja completamente esclarecida. Crianças que nascem prematuras podem ter uma retina imatura e mais vulnerável a danos, o que pode aumentar a probabilidade de formação de tumores oculares. Além disso, a prematuridade frequentemente está associada ao uso de tratamentos médicos intensivos, como oxigenoterapia, que, em alguns casos, pode ser um fator de risco adicional para o desenvolvimento de doenças oculares, incluindo o retinoblastoma. A explicação para essa maior vulnerabilidade está na imaturidade do sistema retiniano, que pode ser mais suscetível a mutações genéticas ou danos ambientais durante o período crítico de desenvolvimento (Phillips *et al.*, 2019).



Em relação a fatores infecciosos, embora ainda seja uma área de estudo, algumas pesquisas sugerem que infecções virais durante a gestação ou nos primeiros anos de vida podem influenciar o desenvolvimento de retinoblastoma em crianças geneticamente predispostas. Embora não haja consenso definitivo, algumas infecções virais, como o vírus do herpes simples e o citomegalovírus, foram estudadas por sua capacidade de induzir mutações genéticas nas células hospedeiras, potencialmente aumentando a probabilidade de cânceres, incluindo o retinoblastoma. No entanto, essa hipótese ainda requer mais investigações para que se possa estabelecer uma conexão clara entre infecções virais e o desenvolvimento do retinoblastoma (Deleskog *et al.*, 2017).

É importante destacar que, em indivíduos com mutações no gene RB1, a combinação de fatores ambientais e genéticos pode agir como um gatilho para o desenvolvimento do câncer. Embora a predisposição genética já aumente o risco de retinoblastoma, a exposição a fatores ambientais, como radiação ou substâncias químicas, pode acelerar o processo de transformação celular nas células retinianas. Isso demonstra a complexidade da interação gene-ambiente, onde não apenas a mutação genética, mas também o contexto ambiental, pode desempenhar um papel crucial na manifestação clínica da doença (Dessypris *et al.*, 2017).

Além disso, a exposição a tratamentos médicos, como quimioterapia e radioterapia, em crianças com histórico de câncer, pode aumentar o risco de desenvolvimento de retinoblastoma em pacientes predispostos. Crianças tratadas com radioterapia para outros tipos de câncer, como leucemia, têm um risco elevado de desenvolver tumores oculares, incluindo o retinoblastoma. A radiação ionizante, que é comumente usada no tratamento de certos tipos de câncer, pode causar danos ao DNA das células da retina, aumentando a probabilidade de desenvolvimento do retinoblastoma, especialmente quando associada a uma mutação hereditária no gene RB1.

Por fim, a gestação e o ambiente intrauterino também desempenham um papel importante no desenvolvimento do retinoblastoma, especialmente quando a mãe está exposta a substâncias tóxicas, radiação ou infecções durante a gestação. A exposição a essas condições pode afetar o desenvolvimento do feto, incluindo a formação dos olhos e da retina, e em alguns casos, pode aumentar a probabilidade de a criança nascer com uma predisposição ao retinoblastoma. Embora ainda existam muitas incertezas sobre esses fatores, as investigações sobre a influência do ambiente intrauterino na predisposição a cânceres pediátricos, como o retinoblastoma, são uma área de crescente interesse na pesquisa científica (Cassoux *et al.*, 2017).



Em resumo, enquanto a principal causa do retinoblastoma é genética, com mutações no gene RB1, fatores ambientais podem desempenhar um papel importante na manifestação e progressão da doença, especialmente em casos esporádicos. A exposição à radiação, agentes químicos, infecções virais, e até fatores relacionados ao ambiente intrauterino e à prematuridade podem influenciar a manifestação da doença, especialmente em crianças com predisposição genética. O estudo contínuo desses fatores ambientais é essencial para o entendimento mais completo do retinoblastoma, e pode abrir novas oportunidades para prevenção e diagnóstico precoce, melhorando as perspectivas de tratamento e cura (Ejzenbaum *et al.*, 2020).

### **3.4 Interação Gene-Ambiente no Retinoblastoma: Modelos e Estudos**

A interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento do retinoblastoma é um campo de pesquisa importante para entender melhor a patogênese dessa doença rara, mas devastadora, que afeta principalmente crianças. O retinoblastoma é causado por mutações no gene RB1, localizado no cromossomo 13, que resulta em uma falha no controle do ciclo celular, permitindo que células da retina se dividam de forma descontrolada e formem tumores. Embora a mutação genética no RB1 seja o principal fator causal da doença, estudos têm mostrado que fatores ambientais podem influenciar a forma como a doença se manifesta e sua evolução, especialmente em crianças geneticamente predispostas (Leclerc *et al.*, 2020).

Um dos principais modelos utilizados para estudar essa interação é o modelo animal, em particular os camundongos modificados geneticamente para apresentar uma mutação no gene Rb1, semelhante ao que ocorre em humanos com retinoblastoma hereditário. Esses modelos permitem que os pesquisadores examinem como exposições a fatores ambientais, como radiação ionizante ou agentes químicos, podem interagir com a predisposição genética para acelerar o desenvolvimento de tumores retinianos. Um exemplo disso é a exposição à radiação, que tem sido associada a um risco aumentado de retinoblastoma, especialmente em crianças que já possuem uma mutação germinativa no gene RB1. Nos estudos com camundongos, a radiação ionizante foi capaz de induzir a formação de tumores oculares mais rapidamente em animais com defeitos no Rb1, indicando que fatores ambientais, como a radiação, podem atuar como "gatilhos" que favorecem o desenvolvimento do câncer, especialmente quando combinados com uma mutação genética pré-existente (Ejzenbaum *et al.*, 2020).

Além da radiação, outras exposições ambientais, como a presença de agentes químicos no ambiente, também têm sido investigadas por seu possível papel na formação de



retinoblastoma. Embora a pesquisa sobre o impacto de substâncias químicas ainda seja preliminar, alguns estudos indicam que a exposição a produtos tóxicos, como pesticidas e poluentes industriais, pode interferir na estrutura do DNA das células da retina, criando mutações adicionais que, em conjunto com uma predisposição genética, poderiam aumentar o risco de tumores. Embora as evidências sobre a associação direta entre produtos químicos e retinoblastoma ainda não sejam conclusivas, os modelos experimentais sugerem que a exposição ambiental pode interagir de forma significativa com os fatores genéticos para favorecer o desenvolvimento de câncer (Marcos *et al.*, 2022).

Estudos epidemiológicos em humanos também têm fornecido importantes informações sobre a interação entre genética e ambiente no retinoblastoma. Um fator ambiental amplamente discutido é a exposição à radiação ionizante, especialmente em crianças que receberam radioterapia como tratamento para outras doenças, como leucemia. Pesquisas têm mostrado que essas crianças apresentam um risco aumentado de desenvolver retinoblastoma, particularmente se forem portadoras de mutações hereditárias no gene RB1. A radiação pode danificar o DNA das células da retina, exacerbando o risco de formação de tumores em indivíduos geneticamente predispostos. Além disso, as condições de saúde durante a gestação também têm sido estudadas, com algumas evidências sugerindo que a exposição materna a agentes infecciosos ou substâncias tóxicas durante a gravidez pode influenciar o risco de retinoblastoma no feto. Essa interação entre fatores ambientais intrauterinos e predisposição genética pode ser uma explicação para a variabilidade observada no desenvolvimento da doença, incluindo casos esporádicos que surgem sem histórico familiar (Patel *et al.*, 2021).

Outro aspecto relevante que tem sido investigado é o papel da prematuridade no desenvolvimento do retinoblastoma. Crianças nascidas prematuras têm uma retina imatura e, por isso, seriam mais suscetíveis a mutações genéticas e danos ambientais. Esse risco poderia ser ampliado pela exposição a intervenções médicas intensivas, como oxigenoterapia, que é comumente usada em bebês prematuros. A combinação da prematuridade com uma predisposição genética ao retinoblastoma pode aumentar o risco de desenvolvimento de tumores retinianos, embora essa relação ainda precise ser mais bem investigada (Phillips *et al.*, 2019).

Compreender a interação entre fatores genéticos e ambientais tem implicações diretas para o diagnóstico e tratamento do retinoblastoma. O diagnóstico precoce, especialmente em crianças com histórico familiar da doença ou com mutações hereditárias no RB1, é fundamental



para o sucesso do tratamento e para a preservação da visão. Além disso, saber que fatores ambientais, como radiação e produtos químicos, podem influenciar o risco de desenvolvimento do retinoblastoma em crianças geneticamente predispostas reforça a importância de monitoramento e prevenção. Para as crianças com risco aumentado, o acompanhamento deve ser mais rigoroso, com vigilância oftalmológica contínua, a fim de detectar tumores precoces e evitar complicações. O conhecimento de que a radiação e outras exposições ambientais podem interagir com a genética para causar retinoblastoma também pode influenciar políticas de saúde pública, especialmente no que diz respeito à regulamentação do uso de radiação e substâncias tóxicas, visando proteger populações vulneráveis (Patel *et al.*, 2021).

Em resumo, a interação entre fatores genéticos e ambientais no retinoblastoma é uma área de pesquisa em expansão, que tem revelado como esses dois componentes podem trabalhar juntos para influenciar o desenvolvimento da doença. A predisposição genética, representada pela mutação no gene RB1, estabelece uma base sobre a qual fatores ambientais podem atuar para desencadear ou acelerar o desenvolvimento de tumores retinianos. Embora a genética continue a ser o fator principal na patogênese do retinoblastoma, a compreensão dos fatores ambientais envolvidos oferece uma visão mais completa sobre os mecanismos da doença e abre novas possibilidades para estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento mais eficazes. A pesquisa contínua nesse campo é essencial para melhorar os resultados para as crianças afetadas pelo retinoblastoma, oferecendo uma abordagem mais personalizada e informada para o manejo dessa condição complexa (Van *et al.*, 2017).

### **3.5 Implicações para Diagnóstico e Tratamento: Abordagens Personalizadas**

O retinoblastoma, embora seja uma doença rara, exige uma abordagem altamente personalizada tanto no diagnóstico quanto no tratamento, principalmente devido às suas implicações genéticas e à variabilidade na forma como se manifesta em diferentes pacientes. O avanço na compreensão das mutações no gene RB1 e da interação entre fatores genéticos e ambientais tem levado a uma mudança significativa na forma como a doença é diagnosticada e tratada. O conceito de medicina personalizada, que envolve a adaptação do tratamento às características específicas de cada paciente, é particularmente relevante no contexto do retinoblastoma. Este conceito vai além de um tratamento uniforme para todos os pacientes, reconhecendo as particularidades genéticas, clínicas e ambientais que influenciam a evolução da doença (Pereira *et al.*, 2023).



O diagnóstico precoce e a identificação da mutação genética no RB1 são cruciais para determinar a abordagem terapêutica mais eficaz. A utilização de testes genéticos tem transformado o diagnóstico de retinoblastoma, permitindo uma identificação mais precisa de crianças com predisposição hereditária à doença. Pacientes com uma mutação germinativa no gene RB1, que são mais propensos a desenvolver retinoblastoma bilateral e múltiplos tumores retinianos, exigem um tipo de monitoramento e tratamento diferente de crianças com formas esporádicas da doença, que geralmente apresentam tumores unilaterais e em estágio mais avançado. O diagnóstico molecular permite que os médicos determinem, com maior precisão, o risco de desenvolvimento de novos tumores, especialmente em crianças com histórico familiar da doença, o que orienta o início de intervenções precoces (Van *et al.*, 2017).

Além disso, o diagnóstico genético permite um acompanhamento mais próximo e preventivo em familiares de risco. Crianças que são portadoras da mutação germinativa no RB1 podem começar a ser monitoradas logo após o nascimento, com exames oftalmológicos regulares para detectar sinais precoces de tumores, ainda antes de qualquer sintoma clínico, como leucocoria (reflexo branco na pupila). Esse tipo de rastreamento precoce, baseado no conhecimento da predisposição genética, aumenta as chances de identificar o retinoblastoma em estágios iniciais, o que pode resultar em tratamentos menos agressivos e com maior preservação da visão (Patel *et al.*, 2021).

Do ponto de vista terapêutico, as abordagens personalizadas consideram não apenas o tipo de mutação no gene RB1, mas também outros fatores como a localização do tumor, o número de tumores, a presença de metástases e a idade da criança. Em pacientes com retinoblastoma unilateral (tipicamente associado à forma esporádica da doença), as opções de tratamento podem ser mais conservadoras e localizadas, como a crioablação, laserterapia ou quimioterapia intra-arterial (quimioterapia administrada diretamente na artéria que irriga o olho afetado), visando preservar a visão e evitar intervenções mais invasivas. Nessas situações, a quimioterapia sistêmica pode ser utilizada em casos mais avançados ou quando os tumores não respondem às terapias locais, mas a abordagem tende a ser mais focal e menos agressiva do que em casos bilaterais (Leclerc *et al.*, 2020).

Por outro lado, em crianças com retinoblastoma bilateral ou múltiplos tumores, característicos da forma hereditária da doença, o tratamento deve ser mais abrangente e, muitas vezes, envolve uma combinação de quimioterapia sistêmica e radioterapia. Nestes casos, a



quimioterapia tem o objetivo de reduzir o tamanho dos tumores e permitir que tratamentos locais, como crioblação ou laser, sejam mais eficazes. Em algumas situações, especialmente quando a visão não pode ser preservada, pode ser necessária a enucleação (remoção do olho afetado) para evitar a propagação da doença para outros órgãos. A quimioterapia neoadjuvante (realizada antes de tratamentos locais) tem se mostrado eficaz para reduzir os tumores e preservar a visão em muitos casos de retinoblastoma bilateral (Cassoux *et al.*, 2017).

Uma abordagem personalizada também envolve o uso de novas tecnologias, como a terapia genética e o tratamento direcionado, que estão emergindo como opções terapêuticas no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o retinoblastoma. Embora essas opções ainda estejam em fase experimental, elas têm o potencial de oferecer alternativas para crianças cujos tumores não respondem aos tratamentos convencionais. Por exemplo, a utilização de inibidores de quinases ou moduladores do ciclo celular pode ser uma promessa para tratamentos mais específicos, direcionando a ação terapêutica para as células tumorais que apresentam as mutações no gene RB1, sem afetar tanto as células saudáveis (Marcos *et al.*, 2022).

A preservação da visão é uma preocupação central no tratamento do retinoblastoma, principalmente em crianças pequenas, que dependem da visão para o desenvolvimento cognitivo e motor. Assim, as decisões terapêuticas devem ser cuidadosamente adaptadas ao tipo de tumor e à idade da criança. Quando possível, as estratégias visam o tratamento conservador, priorizando o controle da doença sem comprometer a funcionalidade ocular. No entanto, nos casos mais avançados ou agressivos, quando a preservação da visão não é viável, a enucleação pode ser necessária. Embora a perda de um olho possa ser devastadora, em muitos casos, a remoção do olho afetado é uma medida vital para prevenir a disseminação do câncer, especialmente em pacientes com retinoblastoma bilateral, e tem mostrado ser eficaz no controle da doença a longo prazo (Leclerc *et al.*, 2020).

Além das terapias tradicionais, o acompanhamento a longo prazo também deve ser personalizado, uma vez que indivíduos com retinoblastoma hereditário estão em risco aumentado para o desenvolvimento de outros tipos de câncer, como osteossarcoma, na adolescência ou na fase adulta. A vigilância contínua, incluindo exames regulares de imagem e consultas com oncologistas especializados, é essencial para a detecção precoce de complicações e para o manejo de cânceres secundários. O rastreamento deve ser adaptado às necessidades do paciente, levando



em consideração a idade, o tipo de tratamento anterior e o risco individual de desenvolver novas neoplasias (Cassoux *et al.*, 2017).

Portanto, as abordagens personalizadas no diagnóstico e tratamento do retinoblastoma não apenas melhoram as chances de sucesso terapêutico, mas também garantem que o tratamento seja o mais eficaz possível, considerando as características únicas de cada paciente. A personalização do tratamento é particularmente importante para otimizar os resultados clínicos, maximizar a preservação da visão e melhorar a qualidade de vida das crianças afetadas. À medida que novas descobertas genéticas e terapêuticas forem feitas, espera-se que essas abordagens se tornem ainda mais refinadas, proporcionando melhores perspectivas para crianças com retinoblastoma e suas famílias (Marcos *et al.*, 2022).

#### 4. CONCLUSÃO

A interação entre fatores genéticos e ambientais no retinoblastoma pediátrico oferece uma compreensão mais abrangente sobre as origens e a evolução desta doença, fundamental para o aprimoramento das estratégias de diagnóstico e tratamento. O conhecimento de que o retinoblastoma é causado principalmente por mutações no gene RB1, mas que sua manifestação e progressão podem ser influenciadas por fatores ambientais, como radiação e exposição a substâncias tóxicas, permite uma abordagem mais integrada e personalizada. A detecção precoce, por meio de testes genéticos e rastreamento ocular, especialmente em crianças com histórico familiar, possibilita o diagnóstico antes da manifestação clínica dos tumores, o que pode levar a tratamentos mais eficazes e menos invasivos.

No que diz respeito ao tratamento, a compreensão da interação gene-ambiente tem implicações diretas em como as terapias são escolhidas e adaptadas para cada paciente. A distinção entre os tipos hereditário e esporádico de retinoblastoma, por exemplo, orienta diferentes estratégias terapêuticas, desde tratamentos locais para formas unilaterais até quimioterapia e enucleação para formas bilaterais e mais avançadas. Além disso, os avanços em terapias personalizadas, como a quimioterapia intra-arterial e as abordagens experimentais como a terapia genética, abrem novas possibilidades para tratamentos mais específicos e eficazes, minimizando os efeitos colaterais e preservando a qualidade de vida das crianças.

Entretanto, apesar dos avanços, ainda há muito a ser explorado sobre a interação entre genética e fatores ambientais no retinoblastoma. Estudos contínuos são essenciais para



compreender melhor como essas interações afetam a expressão da doença e para identificar novos fatores ambientais que possam contribuir para o desenvolvimento da condição. Com isso, será possível refinar ainda mais as estratégias de prevenção e intervenção, oferecendo aos pacientes tratamentos mais rápidos, precisos e menos agressivos, e melhorando o prognóstico a longo prazo. Em última instância, a integração do conhecimento genético com as variáveis ambientais possibilita um atendimento mais personalizado e eficaz, promovendo uma abordagem holística que leva em consideração todas as dimensões da doença e as necessidades individuais de cada paciente.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORNFELD N, Biewald E, Bauer S, Temming P, Lohmann D, Zeschnigk M. The Interdisciplinary Diagnosis and Treatment of Intraocular Tumors. **Dtsch Arztebl Int** v.155, p. 106-111, 2018.

CASSOUX, N. et al. Retinoblastoma: update on current management. **Asia Pac J Ophthalmol (Phila)**, v. 6, n. 3, p. 290-295, 2017.

DELESKOG A, den Hoed M, Tettamanti G, Carlsson S, Ljung R, Feychting M, et al. Maternal diabetes and incidence of childhood cancer - a nationwide cohort study and exploratory genetic analysis. **Clin Epidemiol**; v.30, n.9, p.633-642, 2017.

DESSYPRIS N, Karalexi MA, Ntouvelis E, Diamantaras AA, Papadakis V, Baka M, et al. Association of maternal and index child's diet with subsequent leukemia risk: A systematic review and meta analysis. **Cancer Epidemiol**; v.47, p.64-75, 2017.

EJZENBAUM, F., et al. *Oftalmologia Clínica Para o Pediatra*. 1 ed. Barueri [SP], Manole, 2020.)

FABIAN ID, Onadim Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury T, Scheimberg I, et al. The management of retinoblastoma. **Oncogene** 2022];37(12):1551–60.

LECLERC R, Olin J. An overview of retinoblastoma and enucleation in pediatric patients. **AORN J [Internet]**; v.111, n.1, p.69-79, 2020.

MARCOS, R. E. et al. A importância do diagnóstico precoce e tratamento do retinoblastoma na infância. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 17144–17155, 31 ago. 2022.

MATTOSINHO CCDS et al. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. **Pediatric Hematology and Oncology**; v.36, n.2, p.55-72, 2019.

PATEL S, Vogel J, Bradley K, Chuba PJ, Buchsbaum J, Krasin MJ. Rare tumors: Retinoblastoma, nasopharyngeal cancer, and adrenocorticoid tumors. **Pediatr Blood Cancer [Internet]**; v.68, n. 2, p. 1-10, 2021.

PHILLIPS N, Taylor L, Bachmann G. Maternal, infant and childhood risks associated with advanced paternal age: The need for comprehensive counseling for men. **Maturitas** ;v.125, p.81-84, 2019.



SINITKUL R, et al. Environmental Health in Thailand: Past, Present, and Future. **Ann Glob Health** ;v.84, n.3, p.306-29, 2018

VAN Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and metaanalysis. **Environ Int**; v.106, p.69-90, 2017.

VERMA IC, Paliwal P, Singh K. Genetic testing in pediatric ophthalmology. **Indian J Pediatr [Internet]**; v.85, n.3, p.228-236, 2018.