

Relato de Caso

Retinopatia por Tamoxifeno. Uma Complicação Incomum, mas Grave: Relato de Caso

Lucas Linhares Pierre ¹, Lara Linhares Pierre ¹, Paulo de Tarso Ponte Pierre-Filho ^{2,*}

¹ Faculdade de Medicina UNINTA, Sobral, Ceará, Brasil.

² Clínica Pierre Oftalmologia, Sobral, Ceará, Brasil.

* Correspondência: paulopierre@hotmail.com.

Resumo: O tamoxifeno é um modulador seletivo dos receptores de estrogênio amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama hormônio-dependente. Descrevemos o caso de uma mulher de 51 anos tratada com tamoxifeno por 4 anos, que apresentou diminuição gradual da visão em ambos os olhos há três meses. No exame, a acuidade visual era de 20/40 no olho direito e 20/50 no olho esquerdo. O exame de fundo de olho revelou depósitos cristalinos bilaterais simétricos na mácula. Alterações estruturais características foram observadas na tomografia de coerência óptica de domínio espectral, incluindo anormalidades na zona elipsoide e na camada nuclear externa. Posteriormente, o tamoxifeno foi substituído por anastrozol. Apesar da interrupção do tamoxifeno, a visão da paciente não melhorou. Discute-se a apresentação clínica da retinopatia por tamoxifeno, juntamente com a importância do exame oftalmológico regular para indivíduos que recebem tamoxifeno, mesmo em doses baixas.

Citação: Pierre LL, Pierre LL, Pierre-Filho PTP. Retinopatia por Tamoxifeno. Uma Complicação Incomum, mas Grave: Relato de Caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr31.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr33>

Recebido: 2 Outubro 2024

Aceito: 27 Outubro 2024

Publicado: 29 Outubro 2024

Palavras-chave: Tamoxifeno; Retinopatia; Toxicidade ocular; Maculopatia.

1. Introdução

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum diagnosticado em mulheres e a segunda principal causa de mortalidade por câncer no mundo, sendo que 67–81% dos casos são receptores de estrogênio positivos. O tamoxifeno é um modulador seletivo de estrogênio oral que atua inibindo competitivamente a ligação dos estrogênios endógenos. Ele é amplamente utilizado para tratar e prevenir a recorrência do câncer de mama receptor hormonal positivo. O medicamento foi aprovado para reduzir a incidência e mortalidade do câncer de mama em pacientes com risco moderado a alto de desenvolver a doença. O tamoxifeno também possui muitos usos *off-label* e pode requerer dados adicionais. Como muitos medicamentos contra o câncer, o tamoxifeno está associado a numerosos efeitos adversos. Os efeitos colaterais sistêmicos mais comuns incluem ondas de calor, náusea, vômito irregular, erupções cutâneas, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Embora o tamoxifeno seja geralmente bem tolerado em doses baixas, complicações oculares foram relatadas em pacientes que o utilizam diariamente [1].

A toxicidade ocular do tamoxifeno foi descrita desde 1978 e inclui conjuntivite, ceratopatia, catarata, glaucoma, neurite óptica, retinopatia e trombose da veia oftálmica [2-5]. Entre essas, as patologias da retina parecem ser as mais frequentes e de maior significado clínico. Desde então, muitos outros casos foram descritos, e padrões começam a ser identificados. O tratamento padrão com tamoxifeno para prevenção do câncer de mama após a quimioterapia é de 20 a 40 mg/dia por 5 a 10 anos consecutivos, dependendo dos fatores de menopausa e individuais do paciente. Portanto, pacientes com prognóstico mais pobre



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

e sua toxicidade ocular devem estar mais atentos. Recomenda-se que sejam realizadas avaliações oculares periódicas para detectar essas complicações antes que ocorra deterioração visual [3, 4].

Noureddin et al. [3] encontraram que oito em 65 mulheres usando doses padrão de tamoxifeno desenvolveram alterações na córnea, retina ou na cabeça do nervo óptico, e, em alguns casos, dois tipos de alterações. Além disso, sugeriram que o desenvolvimento da toxicidade estava significativamente relacionado à duração do uso do medicamento. Alterações na retina parecem ocorrer em até 12% dos pacientes que tomam uma dose diária de 20 mg de tamoxifeno por pelo menos 2 anos, incluindo depósitos cristalinos, telangiectasia, edema macular, depósitos hiper-reflexivos nas camadas da retina e cavitação foveal pseudocística. Dos pacientes afetados, menos da metade apresentou alterações sintomáticas na acuidade visual [5]. A retinopatia por tamoxifeno (RT), embora rara, causa degeneração retiniana irreversível. Assim, a detecção precoce ajuda a prevenir a perda visual. Pacientes com índice de massa corporal elevado e dislipidemia têm maior risco de desenvolver RT [3, 5, 6]. Aqui, descrevemos um caso de RT documentado por fotografia de fundo de olho e tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT), enfatizando a importância de considerar os avanços em modalidades de imagens oftalmológicas para rastreamento e maior caracterização dessa toxicidade.

2. Relato de Caso

Uma mulher de 51 anos apresentou-se em nossa clínica com perda visual bilateral progressiva nos últimos 3 meses. Ela havia sido diagnosticada com câncer de mama e submetida a uma mastectomia radical há 4 anos. Desde então, vinha recebendo tamoxifeno oral, na dosagem de 20 mg/dia, com uma dose acumulada de 35,2g. A quimioterapia com doxorubicina e ciclofosfamida para carcinoma ductal invasivo da mama foi administrada por cinco meses após a mastectomia. No exame inicial, a melhor acuidade visual corrigida (BCVA) pela tabela de Snellen foi de 20/40 no olho direito (OD) e 20/50 no olho esquerdo (OS). No passado, sua BCVA havia sido 20/20 em ambos os olhos. A pressão intraocular estava normal, e o exame do segmento anterior não apresentou alterações. As pupilas estavam reativas, sem defeito pupilar aferente, e a motilidade ocular estava normal em ambos os olhos (OU). O teste de visão de cores com a tabela de Ishihara foi normal. O exame de fundo de olho revelou depósitos cristalinos simétricos bilaterais na mácula (Figura 1).

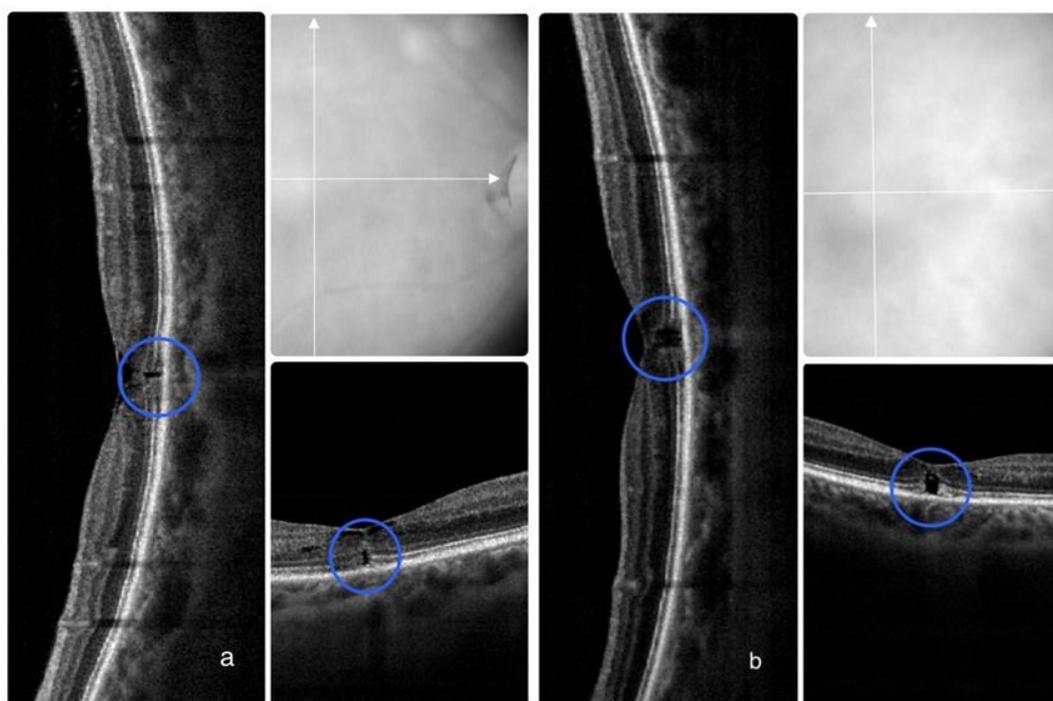
Figura 1. Fotografia do fundo de olho do direito (A) e esquerdo (B) com depósitos finos amarelo-brancos refrativos na área perifoveal (setas). Esses depósitos podem estar relacionados à degeneração axonal, como sugerido por Kaiser-Kupfer et al. [2].



A campimetria octopus 24-2 (Haag Streit, Suíça) revelou apenas uma leve depressão de sensibilidade dentro dos 10º centrais do campo visual. A tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) mostrou perda da retina externa com cavitação foveal,

cistos, depósitos de cristais refrativos nas camadas internas da retina e interrupção da zona elipsoide em ambos os olhos (OU) (Figura 2). Com base no histórico, nos achados clínicos e de imagem, foi feito o diagnóstico de retinopatia por tamoxifeno (RT). O tamoxifeno foi descontinuado após discussão com o oncologista, e o prognóstico desfavorável foi explicado. Em substituição ao tamoxifeno, iniciou-se tratamento com anastrozol (1 mg/dia). Após seis meses de acompanhamento, os resultados da BCVA, exame de fundo de olho e imagem de SD-OCT permaneceram estáveis, sem progressão nem regressão.

Figura 2. Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) mostrando espaços hiporreflexivos nas camadas da retina e interrupção da zona elipsoide dos olhos direito (A) e esquerdo (B) (círculos azuis). A zona elipsoide representa a porção interna da camada de fotorreceptores densamente preenchida por mitocôndrias e tem um significado funcional único e clinicamente útil.



3. Discussão

apesar dos relatórios sobre o uso bem-sucedido do tamoxifeno na redução da recorrência e mortalidade do câncer de mama, complicações oculares potenciais surgiram, particularmente aquelas que afetam a mácula. A retinopatia por tamoxifeno (RT) é caracterizada por depósitos cristalinos e cavitação pseudocística na mácula central, com ou sem edema macular [2, 5, 7]. Relatos anteriores encontraram uma prevalência de RT variando de 1,5% a 11,8% em pacientes tratados para câncer de mama [8,9]. No entanto, estudos recentes relataram taxas de prevalência mais altas, possivelmente explicadas pelo uso de SD-OCT como ferramenta diagnóstica para detectar as primeiras alterações retinianas, como depósitos cristalinos, pseudocistos intrarretinianos e alterações na camada de fotorreceptores em usuários de tamoxifeno [6, 10, 11]. A maioria dos estudos anteriores baseava-se apenas no exame de fundo de olho.

O mecanismo das alterações retinianas associadas ao tamoxifeno ainda é incerto. O tamoxifeno inibe o transportador glutamato-aspartato, levando ao acúmulo excessivo de glutamato intracelular em células de Müller, que são vitais para a integridade e homeostase das camadas retinianas. Isso pode causar cavitação cística foveal intrarretiniana, compartilhando características comuns com a telangiectasia macular tipo 2 (MacTel2) [7]. Em

1978, Kaiser-Kupfer e colaboradores sugeriram que a formação de depósitos retinianos cristalinos em usuários de tamoxifeno pode estar relacionada à degeneração axonal nas camadas de fibras nervosas e plexiforme interna da retina, como demonstrado por imagens de SD-OCT [2]. Postula-se também que o tamoxifeno se liga a lipídios polares, inibindo o catabolismo normal nos lisossomos e induzindo danos celulares por estresse oxidativo [11]. Além disso, a patogênese do edema macular relacionado ao tamoxifeno envolve presumivelmente danos ao endotélio vascular, aumento da permeabilidade vascular e elevação do fator de crescimento endotelial vascular [12].

Lesões retinianas similares às associadas ao tamoxifeno também podem ocorrer em distúrbios metabólicos hereditários, como oxalose, cistinose nefropática, retinopatia cristalina de Bietti, síndrome de Sjogren-Larsson, síndrome de Kjellin, síndrome de Alport, retinopatia por talco, drusas calcificadas e telangiectasia parafoveal [5]. A toxicidade ocular é mais evidente com doses acumuladas superiores a 100g. Nossa paciente estava tomando 20 mg diários, que é a dose recomendada. Koullis et al. [13] mostraram que a maculopatia pode ocorrer em doses baixas (20 mg diários) e com doses acumuladas muito menores (0,42g). Nossa paciente apresentou diminuição da acuidade visual, e o exame de fundo de olho revelou depósitos cristalinos sem edema macular. A SD-OCT mostrou interrupção difusa da zona elipsoide e da zona de interdigitação, além de cavitação intrarretiniana em ambos os olhos, o que correspondeu à queixa de diminuição da acuidade visual, concordando com os achados apresentados em estudos anteriores [5-7,13].

Pacientes com MacTel2 e RT apresentam cavitação intrarretiniana, perda da zona elipsoide (EZ) e telangiectasia capilar nos plexos superficial e profundo. A maioria dos achados em pacientes com RT estava limitada principalmente ao centro foveal, enquanto as alterações nos pacientes com MacTel2 estavam presentes em uma região ligeiramente maior, principalmente temporal ao centro foveal [14]. A RT atualmente é manejada com a descontinuação do tamoxifeno com a aprovação do paciente e do médico prescritor; no entanto, nenhuma recuperação significativa da acuidade visual foi observada na maioria dos casos. Injeções intravítreas de acetato de triancinolona ou terapia anti-VEGF têm sido realizadas, como os tratamentos usados para MacTel2 ou em casos de edema macular [5,12]. Retiramos o tamoxifeno e iniciamos anastrozol em nossa paciente. A importância do rastreamento é bem reconhecida para pacientes que utilizam tamoxifeno. No entanto, não há consenso sobre a frequência e modalidades para detectar o desenvolvimento de RT. Uma recomendação comum é realizar rastreamentos regulares, incluindo OCT e fundoscopia, possivelmente a cada 6 meses, particularmente para pacientes que estão em terapia com tamoxifeno há pelo menos 2 anos [5, 15].

4. Conclusão

O trabalho em equipe e a comunicação interprofissional aumentam as chances de sucesso para todos os pacientes. Como a RT é irreversível, é de grande valor detectar sinais iniciais de alterações retinianas. Portanto, pacientes em terapia com tamoxifeno devem ser examinados por oftalmologista antes do início do medicamento e monitorados periodicamente para toxicidade ocular, aumentando a chance de preservação visual. Retinografia, angiografia com fluoresceína e SD-OCT fornecem informações valiosas para identificar alterações estruturais e avaliar achados oculares em pacientes em tratamento com tamoxifeno. Recomendamos o uso do SD-OCT, um método não invasivo, preciso e reproduzível, para o acompanhamento de pacientes que utilizam tamoxifeno, independentemente da duração do tratamento.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que a paciente aprovou o estudo assinando um termo de consentimento informado e que o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinki.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1451-67.
2. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep*. 1978 Mar;62(3):315-20.
3. Nouredin BN, Seoud M, Bashshur Z, Salem Z, Shamseddin A, Khalil A. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. *Eye (Lond)*. 1999 Dec;13 (Pt 6):729-33. doi: 10.1038/eye.1999.217.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mitra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
5. Tenney S, Oboh-Weilke A, Wagner D, Chen MY. Tamoxifen retinopathy: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol*. 2024 Jan-Feb;69(1):42-50. doi: 10.1016/j.survophthal.2023.07.003.
6. Wang L, Miao H, Li X. Tamoxifen retinopathy: a case report. *Springerplus*. 2015 Sep 17;4:501. doi: 10.1186/s40064-015-1258-2.
7. Doshi RR, Fortun JA, Kim BT, Dubovy SR, Rosenfeld PJ. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jun;157(6):1291-1298.e3. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.046.
8. Heier JS, Dragoo RA, Enzenauer RW, Waterhouse WJ. Screening for ocular toxicity in asymptomatic patients treated with tamoxifen. *Am J Ophthalmol*. 1994 Jun 15;117(6):772-5. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70321-6.
9. Vinding T, Nielsen NV. Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dosage. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983 Feb;61(1):45-50. doi: 10.1111/j.1755-3768.1983.tb01393.x.
10. Kim HA, Lee S, Eah KS, Yoon YH. Prevalence and Risk Factors of Tamoxifen Retinopathy. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4):555-557. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.10.038.
11. Ahn SJ, Kim J, Kwon HY. Nationwide Screening Practices for Tamoxifen Retinal Toxicity in South Korea: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2024 Apr 9;13(8):2167. doi: 10.3390/jcm13082167.
12. Li C, Xiao J, Zou H, Yang B, Luo L. The response of anti-VEGF therapy and tamoxifen withdrawal of tamoxifen-induced cystoid macular edema in the same patient. *BMC Ophthalmol*. 2021 May 7;21(1):201. doi: 10.1186/s12886-021-01953-z.
13. Koullis N, Moysidis SN, Olmos de Koo LC, Russell CA, Kashani AH. The tipping point: Tamoxifen toxicity, central serous chorioretinopathy, and the role of estrogen and its receptors. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2016 May 18;3:8-13. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.05.004.
14. Park YJ, Lee S, Yoon YH. One-year follow-up of optical coherence tomography angiography microvascular findings: macular telangiectasia type 2 versus tamoxifen retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Nov;260(11):3479-3488. doi: 10.1007/s00417-022-05695-6.
15. Kiranmayee, Sai P; Kalluru, Viswanath; Govindahari, Vishal. Tamoxifen maculopathy – A case with early optical coherence tomography changes. *Indian J Ophthalmol - Case Reports* 2(2):p 463-464, Apr–Jun 2022. Doi: 10.4103/ijo.IJO_2350_2.