

Análise e avaliação de retinoblastoma no Hospital A.C. Camargo-Fundação Antônio Prudente no período de agosto de 1979 a agosto de 1983

CELIA B. GIANOTTI ANTONELI¹, CLÉLIA MARIA ERWENE², SIDNEI EPELMAN³, NASJLA SABA SILVA⁴, SUEL ABUJAMRA⁵, MARIA CECÍLIA MENKS RIBEIRO⁶, EUGÊNIA CONSTANZI⁶, LEDA MARIA SABA⁷, PAULO EDUARDO R.S. NOVAES⁸, ALOIS BIANCHI⁹, JOSÉ CARLOS GOUVEIA PACHECO¹⁰

Unitermos: Retinoblastoma — Tratamento

Key words: Retinoblastoma — Treatment

RESUMO — Os autores analisam a evolução de 48 pacientes portadores de retinoblastoma, com um total de 58 olhos afetados, atendidos no Hospital A.C. Camargo — Fundação Antonio Prudente, São Paulo, no período de agosto de 1979 a agosto de 1983. Ao diagnóstico, 43,8% dos pacientes apresentavam tumores intra-oculares e 56,2%, extra-oculares. A sobrevida foi respectivamente de 90,1% e 40,7%. Estes dados mostram a evidente piora do prognóstico nos casos avançados. A partir do estudo das faixas de incidência, das causas do diagnóstico tardio e da evolução da doença, propõem a intensificação da divulgação desta moléstia entre pediatras, oftalmologistas, população leiga, principalmente profissionais que lidam com crianças com baixa idade, a fim de facilitar o diagnóstico precoce. Propõem ainda a introdução de novos esquemas terapêuticos para os casos avançados, com a utilização de drogas que atravessem a barreira hematoencefálica.

INTRODUÇÃO

O retinoblastoma, neoplasia maligna na retina, é o tumor ocular mais freqüente na infância. Tem origem neuroblástica, é diagnosticado geralmente nos três primeiros anos de vida (fig. 1) e pode afetar um ou ambos os olhos. Nos países do Hemisfério Norte, tem incidência calculada em aproximadamente 1:20.000 nascidos vivos. Tem etiologia genética comprovada em cerca de 6% dos

casos, apresentando-se nestes, na maioria das vezes, como patologia familiar de herança autossômica dominante com penetrância de 90% e algumas vezes como patologia cromossômica decorrente de deleção intersticial do cromossomo 13.

A oftalmoscopia, apresenta-se como múltiplas massas brancas neovascularizadas sobre a retina. Inicialmente intra-ocular, evolui e pode atingir o espaço extra-ocular por três vias: por contiguidade através da bainha do nervo óptico, pela via linfática através dos canais de drenagem do humor aquoso e pela via hematogênica através da úvea.

Os atuais protocolos de tratamento desta moléstia dão bom índice de cura, até com preservação da visão, quando nos estádios iniciais. Os serviços de Pediatria e Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo-Fundação Antônio Prudente, São Paulo, têm utilizado, no tratamento do retinoblastoma, os protocolos baseados no *Children Cancer Study Group* (CCSG) de números 961 e 962⁽⁸⁾.

CASUÍSTICA

De agosto de 1979 a agosto de 1983, atendemos 48 pacientes portadores de retinoblastoma, sendo 38 unila-

Trabalho realizado pelos Serviços de Pediatria e Oftalmologia do Hospital A.C. Camargo — Fundação Antônio Prudente, São Paulo. Recebido em 7/11/85. Aprovado para publicação em 6/1/86.

1. Titular do Serviço de Pediatria.
2. Titular do Serviço de Oftalmologia.
3. Adjunto do Serviço de Pediatria.
4. Ex-residente do Serviço de Pediatria.
5. Colaborador do Serviço de Oftalmologia.
6. Pós-graduando da Disciplina de Genética da Escola Paulista de Medicina.
7. Titular do Departamento de Anatomia Patológica.
8. Titular do Departamento de Radioterapia.
9. Chefe do Serviço de Pediatria.
10. Chefe do Serviço de Oftalmologia.

terais e 10 bilaterais, totalizando 58 olhos. Eram 18 do sexo masculino e 20 do feminino. Quanto à cor, 38 eram brancos, sendo os demais 6 pardos e 4 negros.

As queixas que levaram ao diagnóstico presuntivo nesta amostra foram: reflexo pupilar branco, 34; protrusão do globo ocular, 6; estrabismo, 4; dificuldade visual, 2; sinais inflamatórios, 1; rotina oftalmológica, 1.

O diagnóstico clínico foi realizado pela oftalmoscopia indireta sob narcose, com estadiamento da lesão segundo Reese-Ellsworth⁽⁶⁾. Os olhos operados tiveram comprovação do diagnóstico e reestadiamento ao exame anatomo-patológico. O exame geral da criança foi complementado pela propedêutica pertinente à clínica pediátrica. A anamnese genética-clínica foi realizada em todos os casos e o exame citogenético naqueles em que havia indicação clínica.

As tabelas 1, 2, 3 e 4 descrevem a casuística de acordo com a uni ou bilateralidade do tumor, estadiamento ao diagnóstico, idade aos primeiros sinais, idade ao tratamento cirúrgico, quando efetuado, tratamentos realizados, representados por radioterapia, quimioterapia e tratamento conservador com fotocoagulação e/ou crioterapia quando possível, e observações pertinentes.

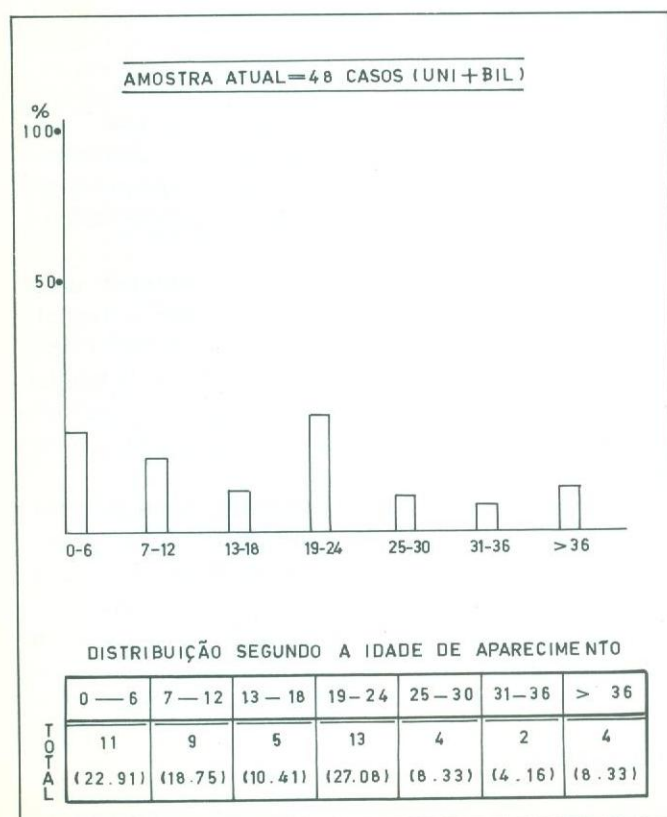


Fig. 1

RESULTADOS

I) Tumores intra-oculares unilaterais (I.O. unilaterais)

Dos dezessete casos de retinoblastoma intra-ocular unilateral (tabela 1), pudemos analisar 16; um, o de número 14, abandonou o tratamento. Em 14 pacientes, obtivemos sobrevida com acompanhamento mínimo de sete meses e máximo de 48 meses (fig. 2). Destes casos, 12 submeteram-se à enucleação do olho afetado, 2 à enucleação e em seguida à exenteração por recidiva local; e em 3 foi possível o tratamento conservador com associação de radioterapia, crioterapia e/ou fotocoagulação.

Observamos 2 óbitos (12,5%): o caso 7, que apresentava, ao diagnóstico, sinais inflamatórios externos do glo-

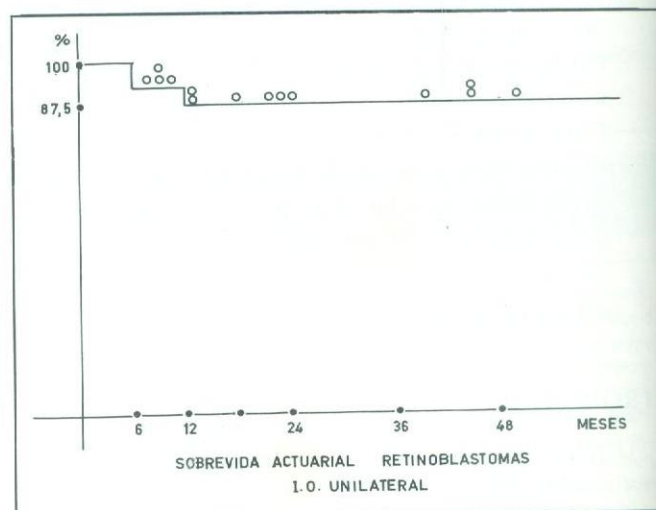


Fig. 2

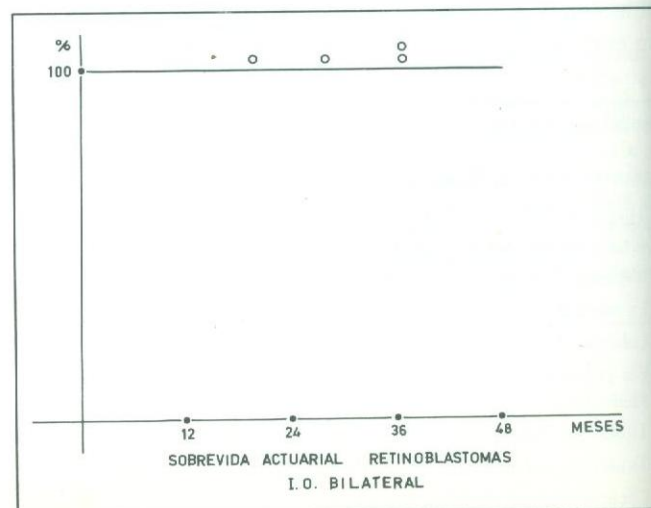


Fig. 3

bo ocular e aumento da pressão intra-ocular, foi submetido à enucleação aos 2 anos e 7 meses de idade (22 meses após a observação dos primeiros sinais pelos pais). Aproximadamente 3 meses após a enucleação, apresentou recidiva local, foi exenterado sem controle da doença, com óbito em 6 meses, por metástase em sistema nervoso central. O caso 10 apresentava ao diagnóstico quadro de *phthisis bulbi*. O olho foi enucleado e a microscopia não revelou presença de células tumorais, não se instituindo tratamento sistêmico. Após três meses, observamos recidiva em tecido orbitário. Foi exenterado sem controle da doença, com óbito em 10 meses por metástase em sistema nervoso central (SNC).

II) Tumores intra-oculares bilaterais (I.O. bilaterais)

Este grupo, com somente 4 pacientes, apresentou sobrevivência de 100%, com mínimo de 15 e máximo de 36 meses de acompanhamento. Em 3 pacientes foi possível o tratamento conservador, com preservação da visão de um dos olhos. Um paciente submeteu-se à enucleação bilateral (fig. 3).

III) Tumores extra-oculares unilaterais (E.O. unilaterais)

Este grupo, com 21 pacientes, constitui 44,38% do total desta amostra, sendo que 5 chegaram em mau estado geral, com doença disseminada; foram considerados fora de possibilidades terapêuticas. Dois casos abandonaram o tratamento. Nos 14 pacientes restantes, tivemos 9 óbitos; 5 encontram-se bem, com sobrevivência mínima de 14 meses e máxima de 4 anos de acompanhamento. A sobrevivência do grupo foi de 35,6% (fig. 4).

IV) Tumores extra-oculares bilaterais (E.O. bilaterais)

Neste grupo, com 6 casos, observamos 1 óbito, 2 pacientes submeteram-se à enucleação bilateral e em 3 foi possível o tratamento conservador em um olho (fig. 5).

DISCUSSÃO

Nesta amostra, a proporção de tumores unilaterais foi de 4:1; a de sexo foi de 1,4:1,0 (masculino e feminino, respectivamente). A distribuição racial mostrou nítida

TABELA 1
Retinoblastoma intra-oculares unilaterais

Caso	Estádio ao diagnóstico	Idade 1:º sinais	Idade ato cirúrgico	Tratamento			Observações
				RXt	Qt	Conservador	
1	I	5m	—	1.000	—	Fotoc. + crio	Mãe portadora de retinoblastoma bilateral. Bem há 1 ano
2	III	4m	—	4.000	—	Fotoc.	Bem há 8 meses
3	III	2a	2a 3m	—	—	—	Bem há 37 meses
4	IV	1a 6m	2a 6m	—	—	—	Bem há 9 meses
5	V	6m	1a 3m	—	961	—	Bem há 7 meses
6	V	1a	—	4.000	961	Fotoc. + crio	Bem há 8 meses
7	V	9m	2a 7m/enu 3a/exent.	5.000 (Pós-exent.)	961	—	Óbito em 6 meses
8	V	3a 6m	4a	—	961	—	Bem há 21 meses
9	V	1a 8m	2a	—	961	—	Bem há 19 meses
10	V	4m	2a/enucl. 2a 3m/exent.	3.000 (Pós-exent.)	962	—	<i>Phthisis</i> ao diagnóstico. Recidiva local 3m após enucleação. Óbito em 10 meses.
11	V	1a	1a 15d	—	961	—	Bem há 12 meses
12	V	1a 11m	20m	3.000	961	—	Bem há 14 meses
13	V	21m	2a 1m	—	961	—	Bem há 48 meses
14	V	2a 3m	3a	—	—	—	Perdida preservação
15	V	2a 1m	2a 6m	—	961	—	Bem há 45 meses
16	V	2a 1m	2a 6m	—	961	—	Bem há 45 meses
17	V	16m	1a 5m	—	961	—	<i>Phthisis</i> ao diag. Bem há 21 meses.

TABELA 2
Retinoblastomas intra-oculares bilaterais

Caso	Estádio ao diagnóstico		Idade aos 1:º sinais	Idade ao ato cirúrgico	Tratamento			Observações
	OD	II			RXt	Qt	Conservador	
1	OE	IV	1a	—	5.000	—	Fotoc. + crio	Bem há 36 meses. Pai portador de retino unilateral.
2	OD	V	2m	1a 15d	—	962	—	Bem há 15 meses
3	OE	V	1a 9m	1a 4m	5.000	—	—	Bem há 36 meses
4	OD	V	1a 6m	1a 11m	—	961	Fotoc.	Bem há 30 meses
	OE	I		3m 15d	4.500	+	Fotoc. + crio	

TABELA 3
Retinoblastomas extra-oculares unilaterais

Caso	Estádio ao diagnóstico	Idade aos 1:º sinais	Idade ao ato cirúrgico	Tratamento			Observações
				RXt	Qt	Conservador	
1	I	3a	4a 1m	—	961	—	Infiltração em líquido 12 meses após abandono tratamento. Óbito.
2	II	6m	1a 6m	3.000	962	—	Bem há 14 meses
3	II	4a 7m	5a	3.000	962	—	Bem há 24 meses
4	II	1a	2a 3m/enu. 3a/exent.	5.000	962	—	Recidiva local 7 meses após enucleação. Óbito
5	II	Nasc.	1a 10m	5.000	962	—	Bem há 54 meses
6	II	2a	2a 6m	—	—	—	Óbito*
7	II	1a 11m	2a 1m	5.000	962	—	Óbito em 14 meses
8	II	2a 6m	3a	5.000	962	—	Bem há 48 meses
9	II	8a 11m	9a	5.000	962	—	Perdida proervação
10	II	1a 7m	1a 8m	5.000	962	—	Bem há 42 meses
11	III	1a 9m	1a 11m (exent.)	5.000	962	—	Óbito em 7 meses
12	III	3a	3a 2m/enu. 4a/exent.	—	—	—	Encaminhada com recidiva local. Perda proervação.
13	III	1a 10m	2a/enucl.	5.000	962	—	Ruptura da esclera na enucleação. Recidiva local em 7 meses. Óbito em 12m.
14	III	Nasc.	1a 7m	5.000	962	—	Metástase cerebral. Óbito em 11 meses.
15	IV	3a 2m	4a	5.000	962	—	Óbito em 12 meses
16	IV	2a	2a 2m	5.000	962	—	Óbito em 4 meses
17	V	11m	—	—	—	—	Óbito*
18	V	1a	—	—	—	—	Óbito*
19	V	1a	2a/exent.	1.000	962	—	Óbito em 36 meses
20	V	1a	—	—	—	—	Óbito*
21	V	Nasc.	—	—	—	—	Óbito*

* Paciente encaminhado ao hospital com doença avançada, sem possibilidade de tratamento.

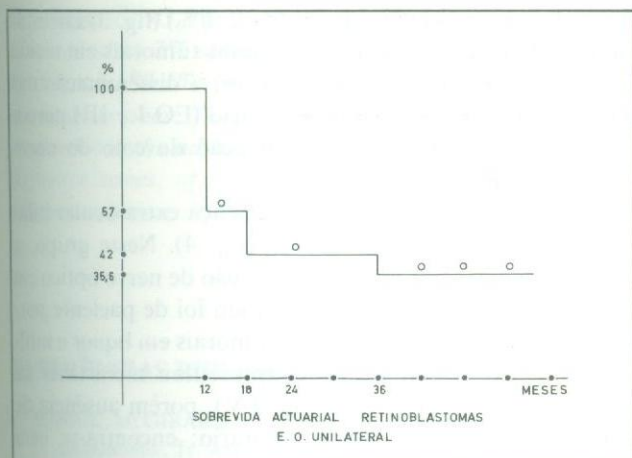


Fig. 4

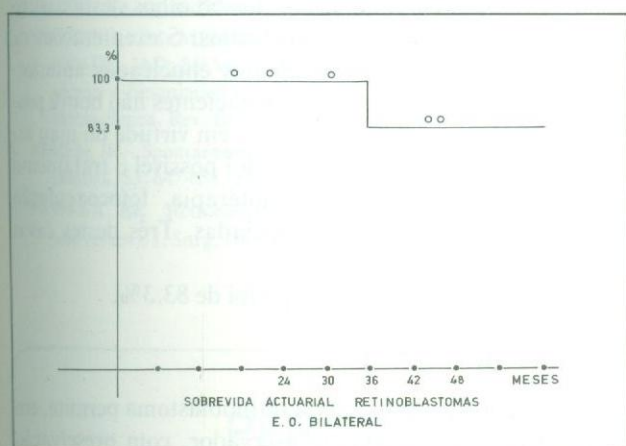


Fig. 5

predominância de brancos. Estes achados são compatíveis com os da literatura⁽⁹⁾.

A análise dos dados referentes à idade de aparecimento dos primeiros sinais mostra duas faixas de maior prevalência; a de zero a 6 meses de idade, com 22,9%; e a de 19 a 24 meses, com 17,8%. Este fato tem-se repetido em diferentes amostras por nós já estudadas⁽²⁾.

O sinal clínico mais freqüente foi o reflexo pupilar branco, também referido como "brilho do olho do gato", que ocorreu em 70,8% das crianças, seguindo-se de proptusão do globo ocular, sinal que já é característico de estádios mais avançados da moléstia, pois reflete o comprometimento orbitário. Um dos casos foi diagnosticado em rotina oftalmológica (caso 1 — tabela 1) e refere-se a paciente trazido para exame pela mãe, portadora de retinoblastoma bilateral, que havia sido tratada por enucleação de um dos olhos e radioterapia em outro, com bom resultado, mantendo-se sem sinais de atividade tumoral há mais de 20 anos.

Em relação ao estadiamento, tivemos 21 casos de tumor intra-ocular, sendo que, destes, 16 já se encontravam em estágio V. O retinoblastoma era extra-ocular em 27 pacientes (56,25%). Em 13, a doença era extra-ocular por contiguidade, ou seja, por infiltração do nervo óptico (48,15%), que nos parece a via principal de disseminação desta doença. Em 2, haviam células tumorais do nervo óptico, ainda por contiguidade. A presença de células em tecido orbitário ocorreu em 6 pacientes (estádios I e III-EO) e em 6 haviam metástases à distância (estádio V-EO).

Pudemos verificar que o tempo decorrido entre a observação dos primeiros sinais e o encaminhamento a um

TABELA 4
Retinoblastomas extra-oculares bilaterais

Caso	Estádio ao diagnóstico			Idade aos 1:ºs sinais	Idade ao ato cirúrgico	Tratamento			Observações
						RXt	Qt	Conservador	
1	OD I	EO		Nasc.	1a 6m	—	—	—	Bem há 44 meses
	OE I	IO				5.000	961	Fotocoag. + crio	
2	OD II	EO		1a 10m	2a	—	—	—	Bem há 18 meses
	OE I	IO				5.000	—	Fotocoag.	
3	OD IV	EO		3m	3a	5.000	962	—	Óbito em 32 meses
	OE II	EO			7m	5.000			
4	OD I	IO		1m 15d	2m	—	962	Fotocoag.	Deleção 13. Bem há 45 meses.
	OE II	EO				5.000			
5	OD V	IO		1a 11m	3a	5.000	962	—	Bem há 32 meses
	OE II	EO			2a	5.000		—	
6	OD V	EO		1a 2m	1a 5m	5.000	962	—	Bem há 24 meses
	OE V	EO			1a 7m	5.000		—	

centro especializado variou de 1 mês a 22 meses; da nossa vivência diária, podemos dizer que muitas vezes o próprio pediatra ignora o problema, tranquilizando a família e retardando o encaminhamento ao oftalmologista. Paulak⁽⁵⁾ observou que nos EUA o retinoblastoma é diagnosticado durante o primeiro ano de vida.

Os casos familiares mostram a importância da orientação dos pais, no sentido de alertar para a possibilidade do aparecimento desta patologia na sua prole. O caso 1 da tabela 1, genealogia 1, foi o único diagnosticado em rotina oftalmológica, por estar a mãe esclarecida da importância da recorrência familiar e do diagnóstico precoce. Neste caso, foi possível o tratamento conservador no único olho afetado. O mesmo fato não ocorreu com o caso 1 da tabela 2, em que o propósito nos foi encaminhado com 1 ano de idade, apresentando tumor estágio IV no olho esquerdo e II no direito. Esta criança tinha indicação formal de exame oftalmológico no primeiro mês de vida, ou melhor, ao nascimento, uma vez que era filho e irmão de portadores de retinoblastoma.

Os casos 15 e 16 da tabela 1 correspondem a um par de gêmeos univitelinos e, portanto, provenientes de um único zigoto, o que não configura a recorrência familiar, podendo ter ocorrido mutação nova no zigoto.

O caso 4 da tabela 4 apresentava retarde neuropsicomotor evidente e algumas malformações menores. Sua investigação citogenética evidenciou, ao cariótipo, a deleção intersticial do cromossomo 13 e, o estudo enzimático, a diminuição da atividade esterase D em hemolisado⁽³⁾. O estudo cromossômico está indicado sempre que o retinoblastoma estiver associado a retarde mental e/ou malformações múltiplas.

Em relação à sobrevida, nos casos intra-oculares unilaterais foi de 87,5%, dado que coincide com a literatura⁽⁸⁾ (fig. 1). Um dos casos que foi a óbito neste grupo apresentava *phthisis bulbi* ao diagnóstico, o que pode ser decorrente de regressão espontânea da massa tumoral, que ocorre algumas vezes em retinoblastoma; as hipóteses sugeridas para explicar este fenômeno são: necrose tumoral por insuficiência vascular, maturação de células primitivas e resposta imunológica pelo hospedeiro. Frente a um achado anatomopatológico de glóbose maciça da retina, deve-se considerar a retinoblastoma como diagnóstico diferencial^(1,4).

No grupo dos tumores intra-oculares bilaterais, observamos 100% de sobrevida (fig. 2). Em 3 casos foi possível o tratamento conservador em um dos olhos. A sobrevida global dos tumores intra-oculares foi de 90,1%.

O grupo dos tumores extra-oculares unilaterais é o maior desta amostra, o que mostra que, em nosso meio, o diagnóstico e o encaminhamento são tardios. Observamos

que todos os casos com sobrevida (35,6%) (fig. 3) são estágio II EO. Todos os casos com células tumorais em tecido orbitário foram a óbito. A nosso ver, a disseminação das células tumorais pelo tecido orbitário (EO-I e III) parece ter pior prognóstico que a infiltração do coto do nervo óptico por contiguidade (EO-II).

No grupo de pacientes com doença extra-ocular bilateral, a sobrevida foi de 83,3% (fig. 4). Neste grupo, a doença era extra-ocular por infiltração de nervo óptico em 3 pacientes. O único óbito observado foi de paciente portador de estágio IV-EO (células tumorais em líquido e infiltrado no SNC). Um paciente apresentou metástases na medula óssea ao diagnóstico (EO-V), porém ausência de células tumorais em tecido orbitário; encontra-se bem com acompanhamento de 24 meses. A sobrevida global dos tumores extra-oculares foi de 40,7%.

Em relação ao tratamento dos 58 olhos desta casuística, tivemos 43 pacientes enucleados, 5 exenterações de órbita, sendo 2 delas em pacientes enucleados anteriormente e com recidiva local. Em 4 pacientes não houve possibilidade de tratamento cirúrgico, em virtude do mau estado geral. Em 9 olhos (15,5%), foi possível o tratamento conservador, em geral com crioterapia, fotocoagulação por xenônio e radioterapia associadas. Três destes casos constituem casos unilaterais.

A sobrevida global do grupo foi de 83,3%.

COMENTARIO FINAL

O diagnóstico precoce do retinoblastoma permite, em muitos casos, tratamento conservador, com preservação do globo ocular e da visão, evitando ainda os efeitos estéticos desastrosos da cirurgia mutilante e do uso da radioterapia.

Os dados por nós apresentados constataam a necessidade da divulgação dos sintomas e sinais desta moléstia entre pediatras, oftalmologistas, profissionais paramédicos e população leiga.

Lembramos ainda aos oftalmologistas que a hipótese diagnóstica do câncer, principalmente em crianças, deve ser sempre aventada. O encaminhamento a uma equipe multidisciplinar de oncologistas pode resultar na cura desta moléstia.

SUMMARY

An analyse of the evolution of forty-eight patients with retinoblastoma, at a total of fifty-eight affected eyes, was made. The patients from the A.C. Camargo Hospital, Fundação Antonio Prudente-São Paulo, were attended during the period from August 1979 to August 1983. At

the diagnosis, 43,8% of the patients showed intra-ocular tumors and 56,2% of them showed extra-ocular ones. The survive was 90,1% in intra-ocular cases and 40,7% in extra-ocular ones. These data show the clear worse of the prognostic in the advanced cases. From the studied of the incidence zones, of the late diagnosis causes and of the disease evolution, it's proposed the intensification of the

divulcation of this disease among pediatricists, ophthalmologists, general population, mainly professionals who dial small children in order to the make easy the early diagnosis. It is still proposed the introduction of new therapeutic schemes to the advanced cases followed by the utilization of drugs that pass over the hemato-encefalic barrier.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONIUK, M; GIRARD, LJ Spontaneous regression of bilateral retinoblastoma. Tr. Am. Acad. Ophth. & Otol. 73: 194-198, 1969.
2. ERWENNE, CM; SMIT, SP; CABRAL, MS; PACHECO, JCG Retinoblastoma: conceitos atuais e a importância da observação pediátrica no diagnóstico e tratamento. JBM 44: 26-30, 1983.
3. ERWENNE, CM; MENKS RIBEIRO, MC; CONSTANZI, E; ANDRADE, JAD; SILVA, ME; PACHECO, JCG Estudo cromossômico e bioquímico em pacientes com retinoblastoma. Importância clínica. Rev. Bras. Oftalmol. XLII: 324-327, 1983.
4. NEHEN, JH Spontaneous regression of retinoblastoma. Acta Ophthalmol. 53: 647-651, 1975.
5. PAWLAK, BR Retinoblastoma: an epidemiological study (survey and review). J. Surg. Oncol. 7: 45-55, 1975.
6. PROTOCOLO CCSG-961: A randomized study between no chemotherapy and adjuvant chemotherapy for childhood localized unilateral retinoblastoma (Reese-Ellsworth Group 5).
7. PROTOCOLO CCSH-962: Therapy for extra-ocular retinoblastoma. Study committee: James A. Wolf, Carl Boesel, Robert Ellsworth, Brenda Gallie, Helen Mavrer, Patricia Tretter, William Wara, Sanford Leikin, Paul Pymment, Harland Sather, Denman Hammond.
8. SHIELDS, JA & AUGSBURGER, JJ Current approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma. Surv. Ophthalmol. 25: 347-372, 1981.
9. VOGEL, F. Genetics of retinoblastoma. Hum. Genet. 52: 1-54, 1979.

PERIGO PARA OS NÃO-FUMANTES

- 1º) A fumaça do cigarro afeta o não-fumante quase tanto quanto ao fumante.
- 2º) O fato de inalar a fumaça do vizinho apressa as batidas do coração, a pressão arterial e aumenta no sangue o nível de óxido carbônico.
- 3º) A fumaça que sobe de um cigarro e paira no ar contém mais alcatrão e nicotina do que a que é inalada.
- 4º) A quantidade de óxido de carbono existente no sangue do não-fumante dobra, quando este se acha numa sala mal ventilada e cheia de fumaça de cigarro. Mesmo depois de deixar a sala, a nocividade do carvão inalado, involuntariamente, ainda permanece 3 a 4 horas no seu organismo.
- 5º) O não-fumante é forçado a respirar a fumaça que sobe da extremidade do cigarro aceso, assim como a que é exalada pelo fumante.
- 6º) Pesquisadores descobriram que as molestias pulmonares são duas vezes mais comuns em crianças cujos pais fumam (sobretudo perto delas), em comparação com aquelas cujos pais não fumam de modo algum.
- 7º) Muitos são sensíveis à fumaça do tabaco e sofrem de asma, mesmo não sendo fumantes.