

RETINOBLASTOMA ASSOCIADO A ESTENOSE PULMONAR CONGÊNITA

Retinoblastoma associated with congenital pulmonary stenosis

CÉLIA B. G. ANTONELI¹ JOSÉ FERNANDO BASTOS MOURA²
HUMBERTO JOÃO RIGON JUNIOR³

Retinoblastoma é o tumor intra-ocular mais comum na infância, representando 1% de todos os tumores pediátricos. Em muitos casos a predisposição genética é observada. Anomalias congênitas têm sido descritas. Nós reportamos dois casos de retinoblastoma associado com estenose pulmonar. Identificação precoce e tratamento deste defeito cardíaco associado a terapia efetiva para retinoblastoma têm resultado em longa sobrevida livre de doença para estes dois pacientes sem seqüela cardíaca. Uma avaliação de todos os pacientes com retinoblastoma é justificada para excluir outras anomalias que poderiam comprometer o excelente resultado destes pacientes.

Unitermos: Retinoblastoma - Estenose pulmonar.
Keywords: Retinoblastoma - Pulmonary stenosis.

Introdução

- 1 - Médica Titular do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital A. C. Camargo.
2 - Médico Residente do Depto de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.
3 - Médico Titular do Serviço de Clínica Médica do Hospital A. C. Camargo.

O retinoblastoma foi descrito pela primeira vez por Virchow em 1864, considerado na época um tumor derivado das células gliais da retina, sendo chamado de glioma de retina (19). Atualmente sabe-se que este tumor tem origem em células neuroectodérmicas primitivas, podendo acometer um ou ambos os olhos. É uma neoplasia ocular maligna derivada da retina neural embrionária, classificada como tumor primário ou esporádico. Corresponde a 1% de todas as neoplasias malignas, sendo o tumor intra-ocular mais freqüente na infância (5, 6).

Os autores descrevem 2 casos de retinoblastoma com malformação congênita cardíaca (estenose pulmonar), num grupo de 225 pacientes avaliados no período de 1986 a 1994, correspondendo a 0,88%.

Descrição dos casos

Endereço para correspondência: Dr^a Célia B. G. Antoneli - Depto de Pediatria do Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

Caso 1 - Paciente de 12 meses de idade, sexo feminino,

portadora de retinoblastoma bilateral Reese Ellsworth estágio IV em ambos os olhos, admitida em setembro/1994. Não havia história familiar de retinoblastoma nem de malformação congênita cardíaca. Enucleada do olho direito e submetida a quimioterapia com vincristina (0,05 mg/kg/dose) e ciclofosfamida (30 mg/kg/dose) a cada 21 dias (6 ciclos), mais radioterapia externa no olho esquerdo com 39 Gy (300 cGy/dia). Ao exame físico sopro holossistólico em mesocárdio irradiado para região cervical esquerda. Na avaliação investigacional apresentava exames laboratoriais e rX de tórax normais. No eletrocardiograma observava-se arritmia sinusal, distúrbio final da condução do ramo direito e hipertrofia ventricular direita. Ecocardiograma mostrava estenose pulmonar severa mais persistência do canal arterial (PCA). Submetida a cateterismo cardíaco com valvuloplastia pulmonar em abril/1995. Paciente encontra-se em excelente estado geral, fora de tratamento sem tumor viável em olho esquerdo, tendo sido a última consulta em fevereiro/1997.

Caso 2 - Paciente de 24 meses de idade, sexo feminino portadora de retinoblastoma bilateral Reese Ellsworth estágio IV em ambos os olhos, admitida em maio/1992. Sem história de retinoblastoma e malformação congênita cardíaca na família. Submetida à quimioterapia com vincristina e ciclofosfamida a cada 21 dias (6 ciclos) com resposta parcial, sendo submetida em junho/1992 à enucleação do olho direito e radioterapia do olho esquerdo com 39 Gy (300 cGy/dia) mais colocação de placa de cobalto-60 (CKA-4) em novembro/1993. Em julho/1993 foi enucleada à esquerda. Ao exame físico apresentava sopro sistólico em foco pulmonar severo e desdobramento de P2. Na avaliação investigacional os exames laboratoriais e rX de tórax eram normais, ecocardiograma com estenose pulmonar severa mais PCA e eletrocardiograma com taquicardia sinusal. Submetida a cateterismo cardíaco com valvuloplastia pulmonar em abril/1994. No seu último segmento em setembro/1996 encontrava-se com prótese ocular bilateral sem evidência de doença do ponto de vista oncológico e sinais ou sintomas de cardiopatia.

Discussão

O retinoblastoma é um tumor embrionário da retina, sendo considerado a neoplasia maligna intra-ocular mais frequente da infância (6). Nos Estados Unidos a frequência é de 11 casos por cada 100 mil crianças menores de 5 anos, não existindo predominância de sexo ou raça. No Brasil, em São Paulo, a incidência anual é de 5,9 casos por milhão em pacientes menores de 14 anos; 5,5 para o sexo masculino e 6,3 para o feminino (16).

Pode ser unilateral ou bilateral em 60% e 40% dos casos, respectivamente. Apresenta características próprias e pecu-

liares, sendo que os pacientes com tumores hereditários apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de outras neoplasias malignas (1). A doença esporádica geralmente é diagnosticada no segundo e terceiro ano de vida e a germinal no primeiro. Na forma hereditária o tumor pode ser unilateral ou bilateral, enquanto na não-hereditária o tumor é sempre unilateral. As anomalias cromossômicas dos pacientes com tumor hereditário ocorrem por mutações germinativas, enquanto nos pacientes com tumor esporádico as mutações são somáticas (7, 8, 12). O gene responsável pelo seu desenvolvimento parece localizar-se na banda 13q14 do braço longo do cromossomo 13, no locus denominado Rb-1 (Yunis e Ramsay - 1978). De acordo com Knudson e Strong (1972), casos de retinoblastoma associados a malformações congênitas podem ser causados por mutação germinal. Segundo Knudson (teoria da carcinogênese mutacional), em ambas as formas de retinoblastoma são necessárias duas mutações para seu desenvolvimento. Nos casos unilaterais ou esporádicos, os dois eventos mutacionais ocorreriam em células somáticas. Nos casos hereditários a primeira mutação estaria presente em células germinativas e a segunda mutação ocorreria em células somáticas. Atualmente aceita-se duas formas de retinoblastoma: a congênita e a esporádica, onde em ambas ocorreriam dois eventos mutacionais (10).

O diagnóstico desta patologia é fundamentalmente clínico, geralmente suscitado pelos pais ou familiares, onde se observa o refluxo esbranquiçado da papila (leucocoria - olho de gato) ou estrabismo em menor porcentagem e diminuição da acuidade visual. Podemos ter ainda associados dor e vermelhidão nos olhos, aumento da pressão intra-ocular e celulite orbitária (17). A avaliação dos pacientes é feita pela anamnese, exame físico, oftalmológico e propedêutica armada com US oftalmológico e TC de crânio e órbita.

O tratamento do retinoblastoma depende do estágio ao diagnóstico. Podemos ter como formas de terapêutica a cirurgia, radioterapia com feixes externos ou de contato (braquiterapia) por placas de aplicação episcleral (cobalto - 60), fotocoagulação pela luz de xenônio, crioterapia e a quimioterapia (Shields e Augsburger, 1981).

A ocorrência de anomalias congênitas múltiplas em associação com retinoblastoma foi encontrada em 0,05% dos casos analisados nos Estados Unidos (13, 10). Associação de retinoblastoma com malformação tem sido descrita por Walker (1950) e por Jensen e Miller (1971). Defeitos cardiovasculares congênitos, palato em fenda, hiperostose cortical infantil, dentinogênese imperfeita, catarata congênita familiar e síndrome de Bloch - Sulzberger são as anomalias reportadas na literatura (17). Muitos pacientes têm sido reportados como tendo retardo mental e muitos outros fatores associados com a deleção da porção distal do 13q (2, 14). Pacientes com esta

deleção podem mostrar também uma variedade de anormalidades oculares com ou sem retinoblastoma. Anormalidade constitucional do 13q que são tipo deleção mosaico intersticial (16%) estão presentes em 5,6% dos pacientes com retinoblastoma (3). Segundo Weichselbaum e colaboradores o retinoblastoma pode ser dividido em 3 categorias: hereditário (cerca 40% dos casos), não-hereditário e o retinoblastoma com anomalia cromossômica, que representa menos de 10% dos casos, e envolve mais comumente o cromossoma 13 e está associado a anomalias congênicas. Palato em fenda associado a retinoblastoma tem sido descrito em pacientes com deleção de cromossoma D (15, 22). Em estudo realizado por Bronarti Pellié e col. (15), avaliando 899 pacientes com retinoblastoma, malformação congênita foi encontrada em 7 casos, sendo 2 com malformação congênita cardíaca, 4 com fenda palatina e um com múltiplas malformações. Nos 2 casos de malformação cardíaca, um apresentava retinoblastoma unilateral e o outro bilateral. A incidência desta malformação neste grupo foi de 3,4%, tendo sido comparada com a incidência na população normal, que foi de 3,5% (calculada em 20.591 crianças normais), podendo-se observar que não havia diferença estatística significativa nos 2 grupos (15). O valor foi altamente significativo ($p < 0,001$) quando se comparou fenda palatina, incluindo a síndrome de Pierre Rubin em pacientes portadores de retinoblastoma (6,7%) versus a população em geral (0,5%). A nossa incidência de malformação cardíaca foi de 0,88% (2 casos em 225 pacientes), mostrando uma frequência

menor. Segundo Braunwald a incidência de estenose pulmonar é cerca de 7% das cardiopatias congênicas (4).

Nos nossos pacientes a malformação cardíaca foi a estenose pulmonar que se caracteriza por uma obstrução na via de saída do ventrículo direito (VD), por anomalia no desenvolvimento do coração na vida intra-uterina. A estenose pulmonar pode ser valvar, infundibular e supravalvar e esta pode se associar a outras anomalias congênicas, mais frequentemente com a comunicação intra-atrial (CIA) ou comunicação intraventricular (CIV) (4). Quanto a sintomatologia temos as formas leves, moderadas e severas. Na ausculta detecta-se B1 hiperfonética, B2 hipofonética e sopro sistólico crescente/decrecente em foco pulmonar. O eletrocardiograma e o rX de tórax podem ser normais ou alterados, dependendo da intensidade da estenose. O tratamento de escolha na maioria dos casos é a dilatação por cateter-balão, sendo a cirurgia indicada nas formas de estenose pulmonar infundibular e com displasia ou hipoplasia do anel (8, 11). Nossos dois pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco com valvuloplastia pulmonar e se encontram livres de doença.

Conclusão

As malformações congênicas cardíacas em crianças com retinoblastoma são raras, quase não existindo relatos na literatura e, quando presentes, parecem não alterar o prognóstico destes pacientes.

Summary

Retinoblastoma is the most common intraocular of childhood, representing 1% of all pediatric tumors. In many cases a genetic predisposition is observed and congenital anomalies have also been described. We report two cases of retinoblastoma in which pulmonary stenosis was an associated finding. Early recognition and treatment of the cardiac defect in addition to effective therapy for retinoblastoma has resulted in prolonged disease-free survival for these two patients without cardiac sequelae. A thorough evaluation of all patients with retinoblastoma is warranted to exclude other associated anomalies that could compromise the excellent outcome for these patients.

Referências bibliográficas

- 1 - ABRAMSON, D. H. et al. - *Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation induced?* Ophthalmology, 91:1351-5, 1984.
- 2 - ALLDERDICE, P. W. et al. - *The 13q - deletion syndrome.* Am J Hum Genet., 21:299-304, 1969.
- 3 - BUNIN, G. R. et al. - *Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma.* J Natl Cancer Inst., 81:370, 1989.
- 4 - BRAUNWALD, E. - *Congenital heart diseases infancy childhood.* In: Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5 ed. Philadelphia, W. B. Saunders, p. 924-6, 1997.
- 5 - ANTONELL, C. B. C. et al. - *Treatment of extraocular retinoblastoma in Brazil.* Inter J Pediatr Hematol Oncol., 2:217-221, 1995.
- 6 - DONALDSON, S. S.; EGBERT, P. R. - *Principles and practice of retinoblastoma.* In: Lanzkowsky, P. - Pediatric oncology. Philadelphia, J B Lippincott, p. 555-67, 1989.
- 7 - ERWENNE, C. M. - *Relação genética: clínica em retinoblastoma.* São Paulo, 1987. 70 p. Tese (Doutorado). Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo.
- 8 - FEDDERLY, R. T.; BEEKMAN, R. H. - *Ballon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis.* J Intervent Cardiol., 8:451-5, 1995.
- 9 - FRANÇOIS, J. - *Genetics of retinoblastoma.* Med Prob Ophthalmol., 18:165-80, 1977.
- 10 - JENSEN, R. D.; MILLER, R. W. - *Retinoblastoma epidemiologic characteristics.* N Engl J Med., 285:307-11, 1971.
- 11 - KAN, J. S.; MARVIN, W. J. - *Ballon angioplasty branch pulmonary artery stenosis.* Am J Cardiol., 65:798-802, 1990.
- 12 - KNUDSON, A. G.; STRONG, L. C. - *Mutation and cancer in: a model for Wilm's tumor of the kidney.* J Natl Cancer Inst., 48:313-24, 1972.
- 13 - MURPHREE, A.; BENEDICT, W. F. - *Retinoblastoma clues to human oncogenesis.* Science, 223:1028-33, 1984.
- 14 - NOEL, B.; QUACK, B.; RETHORE, M. O. - *Partial deletions and trisomies of chromosome 13. Mapping of bands associated with particular malformations.* Clin Genet., 9:593-6, 1976.
- 15 - PELLIÉ, C. B. et al. - *Associated congenital malformations in retinoblastoma.* Clin Gen., 7:37-9, 1975.

- 16 - PARKIN, D. M. et al. - *The international incidence of childhood cancer*. Int J Cancer, 42:511-50, 1988.
- 17 - SABA, L. M. B. - *Retinoblastoma: anatomia patológica*. Acta Oncol Bras., 16:121-7, 1996.
- 18 - SHIELDS, J. A.; AUGSBURGER, J. J. - *Current approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma*. Surv Ophthalmol., 25:347-72, 1981.
- 19 - VIRCHOW, R. - *Die kranhafter geschuunuste*. Hirschwald, 1864 - Berlin. Apud Haidar, A. et al. - Retinoblastoma adulto. Acta Oncol Bras., 16:153-5, 1996.
- 20 - WALKER, N. F. - *Discordant monozygotic twins with retinoblastoma and cleft palate*. Am J Hum Genet., 2:375-84, 1950.
- 21 - WEICHSELBAUM, R. R. et al. - *New findings in the chromosome 13 long arm deletion syndrome and retinoblastoma*. Ophthalmologia, 86:1191-4, 1979.
- 22 - WILSON, M. G. J.; MELNYK, J. W. - *Retinoblastoma and deletion D (14) syndrome*. J Med Genet., 6:322-7, 1969.
- 23 - YUNIS, J. J. et al. - *The chromosomal basis of human neoplasia*. Science, 211:27-36, 1983.