

RETINOBLASTOMA: CORRELAÇÃO CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICA EM 451 CASOS BRASILEIROS

Retinoblastoma: Clinical-epidemiological correlation in 451 Brazilian cases

ADRIANO YASBECK¹ FRANCISCO R. GONÇALVES DOS SANTOS²

CÉLIA G. ANTONELLI³ CLÉLIA MARIA ERWENNE⁴

Retinoblastoma é o tumor ocular mais freqüente da infância. Suas características à apresentação em serviços especializados podem depender do tempo que medeia entre seu reconhecimento e o início de seu tratamento. Este trabalho objetiva avaliar esta hipótese e verificar a distribuição quanto à lateralidade e idade de aparecimento de uma amostra brasileira de portadores de retinoblastoma.

Material e método: foram revisados de 451 prontuários do Hospital A. C. Camargo do período de janeiro de 1975 até dezembro de 1995. A análise foi feita com uma ficha clínica que continha a identificação e dados oftalmológicos. **Resultados:** eram 279 unilaterais e 172 bilaterais. Dos 451 casos e, 214 (47,5%) tiveram o primeiro sinal antes de um ano de idade, metade destes era bilateral. Dentre os casos reconhecidos após a idade de um ano, 27,8% eram bilaterais. Chamamos de ΔT o tempo decorrido entre a observação do primeiro sinal e a admissão. Com relação ao estadiamento, no ΔT de até 1 ano os tumores extra-oculares são 28,3%, depois dos 12 meses os extra-oculares são 57,4% do total. **Conclusão:** Aproximadamente metade (47,5%) dos retinoblastomas foi observada pelos pais nos primeiros 12 meses de vida da criança. Os bilaterais se concentraram no período de até 1 ano de idade; com o aumento da idade de aparecimento, passam a predominar os unilaterais. O aumento do intervalo de tempo entre a observação de um sinal ocular e o início do tratamento aumentou a probabilidade de doença extra-ocular. Considerados os anos calendários de admissão, observou-se aumento na média anual de encaminhamentos a partir de 1986 e uma discreta tendência de maior precocidade no diagnóstico a partir do período iniciado nesse mesmo ano. Correlações entre os dados são discutidas.

Unitermos: Tumor ocular. Epidemiologia. Retinoblastoma. Cancer.

Keywords: Ocular neoplasia. Retinoblastoma. Epidemiology. Cancer.

Introdução

O retinoblastoma (Rb) é a neoplasia maligna ocular mais freqüente na infância. De natureza genética é por vezes congênito e familiar (6% a 10% dos casos) e outras esporádico^(3,8). Acomete preferencialmente a raça branca, com idade de aparecimento variando desde o nascimento até os três a quatro anos, sendo esporádico no adulto^(12,13). Sua freqüência não é conhecida no Brasil; em alguns países onde já foi estimada, varia em 1:15.000 a 1:23.000 nascidos vivos. São relatados: Holanda 1:15.236 (1950/1959), Ohio/USA 1:23.877 (1040/1956), Michigan/USA 1:20.288 (1938/1947) e na Alemanha Ocidental 1:23.000 (1925/1954)^(2,13). Pode se manifestar pelo sinal, considerado característico, do brilho pupilar branco, denominado pelos leigos como semelhante a um olho de gato no escuro, ou por outros sinais oculares como estrabismo, hiperemia conjuntival, bftalmo e até celulite orbitária⁽¹²⁾.

Originário da célula retiniana, o tumor cresce pelo espaço intra-ocular (IO), ocupando a cavidade vítrea e o espaço subretiniano, infiltra a coróide, saindo do olho preferencialmente

Trabalho realizado no Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente em colaboração com os Departamentos de Oftalmologia e de Medicina Preventiva da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

Trabalho realizado com apoio financeiro do Projeto PIBIC.

1 - Aluno do 5º ano médico da Unifesp/EPM.

2 - Chefe da Disciplina de Epidemiologia da Unifesp/EPM.

3 - Titular do Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.

4 - Chefe do Serviço de Oftalmologia do Hospital A. C. Camargo. Orientador do Curso de Pós-Graduação do Departamento de Oftalmologia da Unifesp/EPM.

Endereço para correspondência: Clélia Maria Erwenne - R. Afonso Brás, 191 - 2º andar - CEP 04511-010 - São Paulo - SP.

154

Tabela 2. Distribuição dos casos de retinoblastoma atendidos no Hospital A. C. Camargo de 1975 até 1995 segundo o tempo decorrido entre a observação do primeiro sinal da doença pelos pais e a admissão para início do tratamento.

Delta T	0 - 6 m				07 - 12 m				13 - 18 m				19 - 24 m				> 24 m			
LAT	UNI		BI		UNI		BI		UNI		BI		UNI		BI		UNI		BI	
ESTD	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O	I.O	E.O
1975	1	1	2				1	1					1	2	1					10
1976	2	2	1		1	1			2	2			1		1		2			15
1977	3		3	2	1		1		1	1							1	1		14
1978	3	2		2		1				1	1		1		1					12
1979	3	1			1	3		2	1	1			2		1			1		16
1980	4	1	2			2						1				1		1	2	14
1981		2	5	1		1		1		1			2				1			14
1982	4	1		1		2	1	1		1			1				1	1		14
1983	6		2			2			3				2		1					16
1984	5	2	4	1	1		2	1											1	17
1985	9	2	3		2	2			1		1	1								21
1986	9	1	3		1		2			1								1		18
1987	9	1	3	1	3	1	1		1	2		2	3	1		1	2	2	1	34
1988	8	2	9		4	2	1		1				1				2	1		31
1989	13	1	4	2	1	2	2		1	1			1	1			2		2	33
1990	3	2	4		1	2	3	2	1	1			1	1						21
1991	8	4	5	1	1	2	4	1		2			3							31
1992	8	5	7	5	1		4	1	1	1		1								34
1993	4	2	5		3	1	2			2			1	1	1	2	3			27
1994	4	2	7	2		1	3	1	1	1			1				1	2	1	27
1995	10	4	5	2	1	1	3		1		2						1	1	1	32
Total	116	38	74	20	21	26	30	11	15	15	7	6	8	16	3	8	8	16	8	5 451

em 161 (35,7%). Segundo o ano calendário de admissão, a frequência de encaminhamentos tem mostrado tendência crescente, reconhecendo-se dois períodos: o primeiro de 1975, início deste levantamento, até 1986, e o segundo, de 1987 até 1995, término deste. A média de casos no primeiro período foi de 14 casos/ano e a do segundo, 30 casos/ano.

O ΔT agrupado em intervalos de seis meses foi de zero a seis meses em 248 (55,0%); neste grupo, a frequência de IO foi de 76,6% e a de EO, de 23,4%. Para o $\Delta T > 6 < 12$ meses, observado em 88 pacientes (23,4%), a frequência de IO foi de 57,9% e a de EO de 42,0%. No grupo de $\Delta T > 12 < 18$ meses, constituído por 43 pacientes (9,5%), a frequência de IO foi de 51,2% e de EO de 48,8%; para o $\Delta T > 18 < 24$ meses com 35 pacientes (7,8%), a frequência de IO foi de 31,4% e de EO 68,6%; e finalmente para o $\Delta T > 24$ meses, observado em 37 pacientes (8,2%), a frequência de IO foi de 43,2% e de EO 56,8%. Considerando-se os dois períodos calendário (gráfico 2) verificou-se um aumento do percentual de pacientes encaminhados num intervalo de tempo de até 12 meses e diminuição deste percentual nos grupos em que a demora de

encaminhamento foi maior que 12 meses (29,0% no período de 1975/1986 e de 23,2% no período subsequente).

A frequência de tumores IO/EO em relação ao ano calendário, considerando-se os dois períodos reconhecidos, foi de 104 IO/77 EO, ou seja, 57,3% IO/42,5% EO no primeiro período (até 1986) e de 185 IO/85 EO (68,5% IO/31,5% EO) no período mais recente. Considerando-se os mesmos dois períodos observados, verificou-se, à tabela 1, que a observação do primeiro sinal de doença nos olhos ocorreu dentro do primeiro ano de vida em 42% dos pacientes atendidos entre 1975 e 1986, e em 51,1% das crianças atendidas de 1987 em diante.

Discussão

Este estudo representa a maior série de portadores de retinoblastoma já publicada no Brasil. Nela podemos verificar que a distribuição dos pacientes quanto à lateralidade e idade de aparecimento é muito semelhante à referida na literatura internacional, sendo os bilaterais de aparecimento mais

precoce (dentro do primeiro ano de vida) e os unilaterais distribuídos em dois picos, o primeiro também precoce e o segundo mais tardio (após os 24 meses de idade). Esta distribuição tem respaldo na teoria do duplo evento mutacional para a etiologia do Rb(3,9,10). Segundo esta teoria, dois eventos mutacionais são necessários ao aparecimento do câncer. O primeiro desses eventos pode ser herdado de um ancestral ou ser decorrente de uma mutação na célula-ovo, e por este motivo é chamado mutação germinal. A segunda mutação ocorre no cromossomo homólogo ao primeiro, porém na célula tumoral; no caso do retinoblastoma, o sítio é o neurônio da retina; esta mutação é chamada somática. Fundamentalmente, a célula tumoral contém as duas mutações. Uma situação especial e possível é a de que as duas mutações ocorram apenas na célula tumoral, com o mesmo efeito final, ou seja, duas mutações somáticas. Os primeiros (germinais) são multifocais e freqüentemente bilaterais; os últimos (somáticos) são invariavelmente unifocais e, portanto, obrigatoriamente unilaterais. Estes casos não tiveram o primeiro evento mutacional presente na célula-ovo; foram necessárias duas mutações ambientais, o que, pela lógica, deve demandar um período de tempo maior (gráfico 1). O estudo da idade de aparecimento neste tumor tem implicações na orientação familiar quanto a riscos de recorrência, pois os somáticos não se transmitem, constituindo um grupo de casos esporádicos. Os multifocais têm risco de recorrência estimado para a prole em 45%, com transmissão pelo modelo autossômico dominante^(9,10).

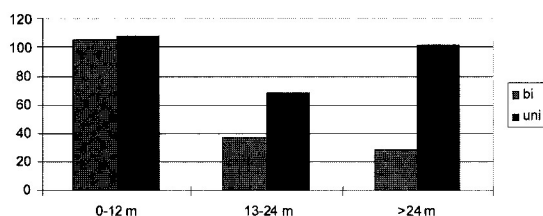


Gráfico 1. Distribuição da frequência dos retinoblastomas uni e bilaterais segundo a idade de aparecimento.

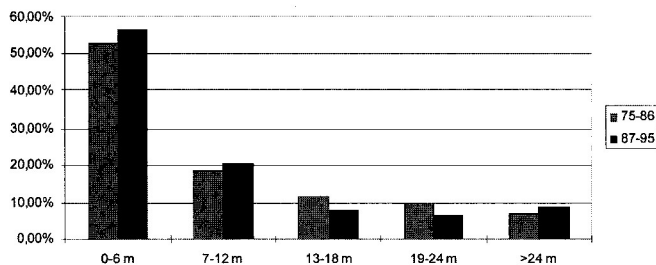


Gráfico 2. Percentual de encaminhamentos segundo ΔT nos períodos calendário considerados

O Rb é uma doença de curso progressivo, ou seja, o tumor inicia-se pela mutação de uma célula retiniana, cresce dentro do globo ocular até preenchê-lo e, a partir daí, estende-se pelo espaço extra-ocular; por infiltração escleral compromete a órbita ou por contigüidade, através das fibras do nervo óptico ou sua bainha, atinge o SNC. A disseminação hematogênica leva à doença metastática. A doença extra-ocular é sempre avançada. O encaminhamento do portador de retinoblastoma depende da observação de um sinal ocular estranho pelos familiares da criança, de sua interpretação como doença, da chegada desse paciente ao pediatra ou oftalmologista e da possibilidade de encaminhamento a um centro de tratamento. Até a década de 70, o único tratamento para esse tumor era o cirúrgico, representado pela remoção do globo ocular (enucleação) ou pela exenteração da órbita nos casos avançados. Na década de 80, o Hospital A. C. Camargo começou a equipar-se para realizar tratamentos conservadores, como a crioterapia, a fotocoagulação e a braquiterapia, que permitem tratar tumores intra-oculares sem a enucleação. Essa estruturação talvez tenha sido responsável pelo aumento do número de casos encaminhados/ano a partir de 1986.

A distribuição dos casos segundo estadiamento e ΔT mostra claramente o caráter progressivo da doença: quanto maior o tempo decorrido entre a observação de um sinal ocular e o início do tratamento, maior a proporção de extra-oculares.

Em relação ao ano calendário, verificou-se que a proporção de extra-oculares diminuiu no segundo período; entretanto, ainda é percentualmente elevada. Pelo gráfico 2 pode-se verificar certa tendência de encaminhamento mais rápido, o que está compatível com a menor freqüência de doença extra-ocular que nos tem chegado. Na literatura americana, por exemplo, pouca atenção se dá aos retinoblastomas extra-oculares, pois não são freqüentes naquele país, ou seja, o diagnóstico é mais precoce.

O Hospital A. C. Camargo é o único centro no país, até o momento, que pode oferecer todas as modalidades de tratamento em tumores oculares; daí sua preocupação na divulgação do panorama epidemiológico desta doença que afeta crianças e que com diagnóstico precoce tem como resultado a conservação da visão e da vida; os casos avançados determinam a perda dos olhos e muitas vezes o óbito^(5,6). O que poderíamos fazer para melhorar este quadro? A nosso ver, seriam de fundamental importância a divulgação dos sinais precoces da doença a leigos; dar mais ênfase à ocorrência desta doença e seus sinais na literatura dirigida aos pediatras; manter a preocupação da introdução do estudo do retinoblastoma nos cursos de pediatria e oftalmologia de nossas escolas médicas e, finalmente, introduzir a oftalmoscopia de rotina no berçário e durante os primeiros 18 meses de vida. Erwenne, Rocha e Pacheco, em 1991⁽⁷⁾, mostraram que uma oftalmoscopia aos 18 meses de idade diagnosticaria aproximadamente 90% dos retinoblastomas em estágio intra-ocular, quando as perspectivas de sobrevida e conservação da visão são bastante aceitáveis.

Summary

Retinoblastoma is an ocular tumor more frequent in childhood. Its characteristics in the presentation at specialized centers may depend on the period of time elapsed since acknowledgment of the disease until the beginning of treatment. This study has the objectives to evaluate this hypothesis and to verify the distribution regarding laterality of the tumor and age of appearance in one Brazilian sample of patients with retinoblastoma.

Material and method: 451 records of the Hospital A. C. Camargo were reviewed from January 1975 to December, 1995. The analysis was performed from a clinical card, containing identification and ophthalmologic data. **Results:** 279 unilateral and 172 bilateral cases were observed. Among the 451 cases, 214 (47.5%) had the first sign observed before the age of one; half of these were bilateral. Among the cases noticed after the age of one, 27.8% were bilateral.

We call DT the period of time elapsed since the observation of the first sign until the beginning of treatment.

Regarding staging in DT up to one year, extraocular tumors were 28.3%; after 12 months, extraocular tumors were 57.4%. According to the year calendar we verified an increasing of the medium number of admissions before 1986 and a little tendency of diminution of the DT.

Correlations among the data were discussed.

Referências bibliográficas

1. Antonelli CG. Retinoblastoma: análise de evolução de pacientes portadores de retinoblastoma submetidos a tratamento multidisciplinar. São Paulo; 1999. [Tese de Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
2. Cancernet from National Cancer Institute. [serial online] 1999; Available from: <URL: <http://www.cancernet.nci.nih.gov/cancertypes.html>>.
3. Cavenee WK. Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. Science 1985; 228:501-3.
4. Erwenne CM, Franco EF. Age and lateness of referral as determinants of extraocular retinoblastoma. Ophthalmic Paediatr Genet 1989; 10:179-84.
5. Erwenne CM, Pacheco JCG, Antonelli CBG, Saba LB. Retinoblastoma: sobrevida atuarial. Arq Bras Oftalmol 1989; 52:24-6.
6. Erwenne CM, Pacheco JCG. Retinoblastoma: tratamento conservador x estágio da lesão. Arq Bras Oftalmol 1989; 52:38-9.
7. Erwenne CM, Rocha FJ, Pacheco JCG. Retinoblastoma x exame do fundo do olho da criança. Rev Bras Oftalmol 1991; 50:43-5.
8. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Nat Acad Sci USA 1971; 68:820-3.
9. Knudson AG. Genetic and the etiology of childhood cancer. Pediatr Res 1976; 10:513-7.
10. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. Cancer Res 1985; 45:1437-43.
11. Rocha FS, Erwenne CM, Saba LMB, Pacheco JCG. Retinoblastoma: encaminhamento ao Hospital A. C. Camargo Fundação Antônio Prudente durante 15 anos sequenciais. Arq Bras Oftalmol 1992; 55:7-12.
12. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992. p.305-32: Retinoblastoma clinical and patologic findings.
13. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W. B. Saunders; 1992. p.305-91: Diagnostic approaches to retinoblastoma.