

ARTIGO ORIGINAL

Análise dos casos de retinoblastoma atendidos no Hospital Regional de São José

Astor Grumann Junior¹, Franciele Vegini², Kathy Dadam Sgrott³, Iara da Rosa Mendes², Julyan Baum Vegini³

Resumo

Objetivo: Avaliar os casos de retinoblastoma atendidos no Departamento de Plástica Ocular do Serviço de Oftalmologia do Hospital Regional de São José - Homero de Miranda Gomes (HRSJ-HMG), no período de 1994 a 2003, determinando faixa etária mais acometida, tipo histológico mais freqüente e precocidade no tratamento.

Método: Estudo de casos, retrospectivo e histórico de 18 pacientes com retinoblastoma, avaliando as variáveis: idade da criança na primeira consulta; olho(s) acometido(s); sexo; principais sinais e sintomas na primeira consulta; exames complementares utilizados no diagnóstico; resultado do anátomo-patológico; tratamento realizado; tempo de acompanhamento após o tratamento.

Resultado: A idade média das crianças ao diagnóstico foi de 2,5 anos ($\pm 1,53$). Não houve diferença entre os sexos dos afetados. Cinco casos foram bilaterais e treze unilaterais, sendo o olho esquerdo discretamente mais afetado que o direito. O sinal clínico mais freqüentemente encontrado foi a leucocoria (66,6%). A enucleação foi o tratamento realizado em 17 pacientes. Necrose e calcificação foram os achados predominantes no anátomo-patológico (77,7% e 66,6%, respectivamente). O tempo médio de acompanhamento foi de 10,7 meses ($\pm 11,9$ meses).

Conclusão: Neste estudo, a idade média ao diagnóstico foi de 2,5 anos. Não houve diferença estatística significativa entre os sexos dos afetados. A maioria dos tumores foi unilateral. O tratamento predominante foi a enucleação. Todos estes dados estão de acordo com a literatura.

Descritores: 1. *Retinoblastoma;*
2. *Leucocoria;*
3. *Tratamento.*

Abstract

Objective: To analyze retinoblastoma cases attended at Plastic Ocular Department of Ophthalmology Service at Hospital Regional de São José - Homero de Miranda Gomes (HRSJ-HMG), between 1994 and 2003, establishing the most attacked age, the most frequent hysthological type and precocity in treatment.

Method: Retrospective study of 18 patients with retinoblastoma, evaluating the variables: child's age in the first consultation; affected eye(s); gender; main signs and symptoms in the first consultation; complementary exams used in the diagnosis; result of the anatomicopathological exam; accomplished treatment; time of attendance after the treatment.

Result: The medium age of the children on the diagnosis was of 2,5 years ($\pm 1,53$). There was no difference between the gender of the affected patients. Five cases were bilateral and thirteen unilateral, being the left eye a little bit more affected than the right one. The clinical sign more frequently found was the leukocoria (66,6%). Most were submitted to CT (77,7%). The enucleation

1. Supervisor da Residência de Oftalmologia do HRSJ-HMG. Doutor em Oftalmologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
2. Residentes de Oftalmologia do HRSJ-HMG.
3. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Serviço de Oftalmologia do Hospital Regional de São José – Homero de Miranda Gomes (HRSJ-HMG).

was the treatment accomplished in 17 patients. The medium time of attendance was 10,7 months ($\pm 11,9$). Necrosis and calcification were the predominant findings in the anatomicopathological exam (77,7% and 66,6%, respectively).

Conclusion: In this study, the medium age on the diagnosis was of 2,5 years. There was no difference between the gender of the affected patients. Most of the tumors were unilateral. The treatment most accomplished was the enucleation. All these data was in agreement with the literature.

Keywords: 1. *Retinoblastoma*;
2. *Leukocoria*;
3. *Treatment*.

Introdução

Retinoblastoma (Rb) é o tumor intraocular mais comum na infância.^{1,2,3,4,5} É caracteristicamente agressivo, envolve inicialmente o globo ocular, com posterior extensão ao crânio e sistema nervoso central via nervo óptico, órbita e metástases disseminadas por todo o organismo, exceto pulmões.¹ Requer diagnóstico precoce e tratamento imediato¹, o que tem permitido melhora no seu prognóstico nos últimos cem anos.²

De natureza genética, é por vezes congênito e familiar (6% a 10% dos casos), mas na maioria das vezes, o surgimento ocorre sem característica hereditária. A idade de aparecimento varia desde o nascimento até os três a quatro anos, sendo esporádico no adulto.⁴ Sua frequência não é conhecida no Brasil; em alguns países onde já foi estimada, varia entre 1:15.000 a 1:23.000 nascidos vivos.⁴ A manifestação mais característica é a leucocoria, mas também pode se manifestar por outros sinais oculares como estrabismo, hiperemia conjuntival, buftalmo e até celulite orbitária.⁴

Este tumor origina-se das camadas nucleadas da retina.³ O gene do retinoblastoma localiza-se no cromossomo 13q14.³ Pacientes com a forma hereditária do retinoblastoma são frequentemente afetados com retinoblastomas secundários e tendem a desenvolver neoplasias não oculares, incluindo melanoma, neoplasias do sistema nervoso central e sarcomas.³ A idade média para o diagnóstico de retinoblastoma varia de 12 meses nos casos bilaterais a 23 meses em tumores unilaterais.⁵

A presença de calcificação em crianças menores de dois anos de idade é diagnóstica de retinoblastoma.¹ A

invasão do nervo óptico é um dos fatores relacionados à probabilidade de metástases do retinoblastoma, assim como invasão da órbita e da coróide.²

O diagnóstico de retinoblastoma é principalmente baseado na oftalmoscopia indireta, mas técnicas de imagem adicionais são indispensáveis para o estadiamento da doença. Além de uma adequada análise semiológica, incluindo exame oftalmoscópico, a utilização de métodos de imagem torna-se imperativa para a realização de um diagnóstico preciso.⁶ A ultra-sonografia (US) torna-se extremamente útil quando a avaliação oftalmoscópica é difícil ou impossível diante de um meio ocular opaco.⁶ Em função da alta sensibilidade para detecção de calcificação, a tomografia computadorizada (TC) é o exame mais importante para o diagnóstico e estadiamento dos retinoblastomas (tumores frequentemente calcificados).⁶ A ressonância magnética (RM) pode ser usada como método complementar à TC se há tumor ocular, coleções líquidas anormais ou descolamento retiniano. Exames de imagem devem ser sempre solicitados para estadiamento da doença.

O objetivo deste estudo é avaliar os casos de retinoblastoma atendidos no Departamento de Plástica Ocular do Serviço de Oftalmologia do Hospital Regional de São José - Homero de Miranda Gomes (HRSJ-HMG), no período de 1994 a 2003, determinando faixa etária mais acometida, tipo histológico mais frequente e precocidade no tratamento, justificado pela escassez de estudos similares sobre este tumor na nossa região.

Métodos

Foi realizado um estudo de casos, longitudinal e retrospectivo, a partir dos pacientes atendidos no Serviço de Oftalmologia, Departamento de Plástica Ocular, do Hospital Regional de São José – Homero de Miranda Gomes (HRSJ – HMG) de São José - Santa Catarina, no período de 29/08/94 a 15/10/04 que tiveram o diagnóstico de retinoblastoma.

Os pacientes, em sua maioria, foram encaminhados ao referido serviço, referência estadual, para tratamento. Para elucidação diagnóstica, e posterior estadiamento, os pacientes foram rotineiramente avaliados através de oftalmoscopia indireta, submetidos à USG e, posteriormente, para estadiamento da lesão foi realizada tomografia computadorizada de órbita, USG de abdome, hemograma e provas de função hepática.

Os dados foram obtidos a partir de revisão dos prontuários do Serviço de Oftalmologia e do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do HRSJ – HMG.

Foi estabelecido um protocolo para análise dos prontuários.

As variáveis estudadas foram:

- idade da criança na primeira consulta;
- sexo da criança afetada;
- olho(s) acometido(s);
- principais sinais e sintomas na primeira consulta;
- resultado do anátomo-patológico;
- tratamento realizado;
- tempo de acompanhamento após o tratamento.

Resultados

No estudo realizado, compreendendo o período de agosto de 1994 a março de 2003, foram diagnosticados dezoito casos de retinoblastoma pelo Departamento de Plástica Ocular do Serviço de Oftalmologia do HRSJ – HMG, de um total de 1.708 pacientes novos atendidos por esse Serviço no referidoperíodo, correspondendo a 1,05% dos atendimentos. Dos casos diagnosticados, nove (50%) eram meninas e nove (50%) eram meninos.

A média de idade na primeira consulta médica foi de 2,5 anos de vida, variando de 0,25 a 5 ($\pm 1,53$) anos. Nos casos bilaterais a média das idades no diagnóstico foi de 2,5 anos, variando de 1 a 3,75 ($\pm 1,06$) anos. Nos casos unilaterais foi 2,5 anos, variando de 0,25 a 5 anos de idade ($\pm 1,66$ anos).

Dos pacientes com retinoblastoma, cinco apresentaram acometimento de ambos os olhos e treze manifestaram tumores unilaterais. O olho direito foi afetado em onze pacientes e o olho esquerdo em doze (Tabela 1).

Tabela 1 - Sinais e Sintomas mais comuns e olho acometido por paciente nos casos de retinoblastoma.

Paciente	Leucocoria	Dor Ocular	Proptose	Estrabismo	Lacrimagem	OD	OE
01	x	-	-	-	-	x	-
02	x	-	X	-	x	-	x
03	-	-	-	-	-	x	x
04	x	-	-	x	-	-	x
05	x	x	-	-	-	x	-
06	x	-	-	-	-	x	x
07	x	-	-	-	-	-	x
08	-	x	X	-	x	x	x
09	x	-	X	-	-	x	-
10	x	-	-	-	-	x	-
11	x	-	-	-	-	-	x
12	-	-	-	-	-	x	x
13	x	-	-	-	-	-	x
14	x	-	-	-	-	-	x
15	x	-	-	-	-	x	-
16	-	-	-	-	-	-	x
17	-	-	-	-	-	x	-
18	-	-	-	-	-	x	x
Total	12 (66,6%)	02 (11,1%)	03 (16,6%)	01 (5,5%)	02 (11,1%)	11 (61,1%)	12 (66,6%)

FONTE: SAME do HRSJ-HMG.
OD: olho direito OE: olho esquerdo.

O sinal clínico mais frequentemente encontrado foi a leucocoria, presente em 12 (66,6%) pacientes. Um paciente apresentou descolamento de retina total, outro midríase paralítica, também um apresentou edema pal-

pebral do olho acometido. Um paciente foi encaminhado com suspeita de glaucoma congênito e buftalmo que, com o auxílio da fundoscopia e da ultra-sonografia, foi corretamente diagnosticado com retinoblastoma (paciente 17, Tabela 1). Outros sinais e sintomas associados podem ser visualizados na Tabela 1.

Quanto à recidiva tumoral, dois pacientes apresentaram tumor contralateral (paciente 2, cuja recidiva foi tratada apenas com fotocoagulação a laser, e paciente 8, com proposta enucleação da recidiva), um apresentou recidiva com invasão do nervo óptico (paciente 11) e um recidivou três meses após a enucleação, sendo a recidiva associada a quadro de celulite orbitária (paciente 13).

O tratamento proposto foi a enucleação do olho afetado, realizada em todos os pacientes, exceto em um que apresentava retinoblastoma bilateral, porém, abandonou o tratamento (paciente 12). Foi utilizado implante de Milles no mesmo ato cirúrgico da enucleação em nove (50%) pacientes (pacientes 1, 2, 3, 4, 13, 14, 15, 17, 18). O implante secundário foi realizado em três (16,6%) pacientes (5, 11, 16). Em três (16,6%) pacientes ocorreu extrusão do implante primário (pacientes 2, 3, 13). O paciente 18, com tumor bilateral, foi enucleado do olho pior e submetido à fotocoagulação a laser do outro olho, sem sinais de recidiva até a redação deste trabalho. A quimioterapia foi realizada em cinco pacientes e a radioterapia em dois (Tabela 2).

Tabela 2 - Tratamento realizado nos pacientes com retinoblastoma por paciente.

Paciente	Enucleação OD	Enucleação OE	Implante	Quimioterapia	Radioterapia
01	x	-	x	-	-
02	-	X	x	-	-
03	x	X	x	x	-
04	-	X	x	-	-
05	x	-	x	-	-
06	x	X	-	-	-
07	-	X	-	-	-
08	-	X	-	x	x
09	x	-	-	x	-
10	x	-	-	-	-
11	-	X	x	x	x
12	*	*	-	-	-
13	-	X	x	-	-
14	-	X	x	-	-
15	x	-	x	-	-
16	-	X	x	-	-
17	x	-	x	-	-
18	x	-	x	x	-
Total	09 (50%)	10 (55,5%)	12 (66,6%)	05 (27,7%)	02 (11,1%)

FONTE: SAME do HRSJ-HMG

* Não enucleou, porém, apresentava retinoblastoma bilateral e abandonou o tratamento.
OD: olho direito OE: olho esquerdo.

Todos os pacientes foram encaminhados ao Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), que é o centro de referência de Oncologia Infantil do Estado, para acompanhamento sistêmico e realização de tratamentos complementares, como quimioterapia e radioterapia.

Os pacientes diagnosticados com retinoblastoma e enucleados foram submetidos à biópsia, apresentando como principais achados anátomo-patológicos a necrose e a calcificação (Tabela 3).

Tabela 3 - Principais Achados Anátomo-Patológicos nos Pacientes Eucleados com Retinoblastoma.

Característica Histológica	Total de Pacientes
Endofítico	06
Exofítico	01
Bem Diferenciado	01
Moderadamente Diferenciado	02
Pouco Diferenciado	07
Indiferenciado	01
Invasão do Vítreo	02
Comprometimento do Nervo Óptico	08
Necrose	14
Calcificação	12
Células Redondas	01
Rosetas de Flexner-Wintersteiner	02

FONTE: SAME do HRSJ-HMG.

O tempo médio de acompanhamento após o tratamento foi de 10,7 meses, variando de 1 a 36 meses ($\pm 11,9$ meses).

Discussão

A maioria dos estudos mostra que, das crianças com câncer neonatal (primeiros 28 dias de vida), 70% são do sexo feminino.⁷ Em Nova Iorque, 61% das crianças com retinoblastoma eram 7 na Filadélfia, 44,2%.² No presente trabalho não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos dos afetados.

Nos Estados Unidos, a média de idade ao diagnóstico de retinoblastoma unilateral é de 25 meses, enquanto quando bilateral é de 15 meses.⁷ Quando há história familiar e a criança é rastreada para o tumor, a média de idade ao diagnóstico é menor que um ano.⁷ Em Taiwan, a idade média quando o diagnóstico foi estabelecido era de 24,7 meses, nos tumores unilaterais foi de 27,1 e nos bilaterais 15,6.⁸ Neste trabalho, a média de idade ao diagnóstico quando o tumor era unilateral foi de 30,2 meses, não mostrando diferença estatisticamente significativa em relação aos tumores bilaterais (30 meses).

Quanto às manifestações clínicas, em um estudo retrospectivo realizado em Nova Iorque, a mais frequentemente encontrada ao diagnóstico foi a leucocoria (56,2%), seguida do estrabismo (23,6%).⁷ Em Taiwan, a leucocoria estava presente em 78,1% dos casos.⁸ No presente trabalho, a leucocoria também foi o achado mais frequente (66,6%), porém, o estrabismo foi encontrado em apenas um paciente (5,5%). Sabe-se que o retino-

blastoma é a causa mais comum de leucocoria.^{6,9}

Segundo a literatura, nos casos de acometimento unilateral, identificados no período neonatal, 85% dos pacientes desenvolveram posterior doença bilateral.⁷ Outros estudos mostram que quando o diagnóstico de doença unilateral é estabelecido nos primeiros seis meses de vida, 20% desenvolvem tumor bilateralmente.⁷ No atual trabalho dois (15,3%) pacientes evoluíram para doença bilateral, ambos com diagnóstico inicial aos 4 anos de idade.

Na Filadélfia, 58,8% dos retinoblastomas eram unilaterais², no México, 75%, enquanto neste estudo 72,2% apresentavam inicialmente acometimento de um olho. O olho direito, com 42,4% dos casos, foi mais acometido que o esquerdo (37,9%). Em um estudo realizado em Pernambuco¹⁰, diferente deste trabalho, o olho esquerdo foi, discretamente, o mais acometido.

Segundo o trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica de Cleveland, a necrose tumoral ocorreu em 89% dos casos e as microcalcificações em 84%.³ As Rosetas de Flexner-Wintersteiner foram encontradas em 58% dos casos.³ No HRSJ-HMG, 77,7% e 66,6% dos pacientes com retinoblastoma apresentaram necrose e calcificação, respectivamente. A chance de encontrar rosetas de Flexner-Wintersteiner é maior em casos hereditários e intraoculares.¹² As rosetas foram encontradas em 11,1% dos pacientes neste estudo. Em um estudo realizado na Filadélfia no Wills Eye Hospital comprovou-se que a invasão do nervo óptico (com ou sem invasão de coróide) tem valor preditivo positivo para metástase e quando presente indica pior prognóstico.^{2,11} No presente estudo, o comprometimento do nervo óptico ocorreu em 44,4% dos casos.

No Wills Eye Hospital, dos 441 casos de retinoblastoma 360 (81,6%) foram enucleados, sendo 19 (4,3%) enucleações bilaterais.² No presente estudo, foram realizadas 17 (94,4%) enucleações, apesar de terem sido propostas em todos os casos, sendo duas (11,1%) bilaterais. Um paciente com retinoblastoma bilateral abandonou o tratamento. No México, 38% dos pacientes receberam como tratamento apenas enucleação, 48% enucleação e quimioterapia e 14% enucleação, quimioterapia e radioterapia.¹² Dos 17 pacientes tratados neste trabalho, treze realizaram enucleação com ou sem implante, três receberam enucleação e quimioterapia e dois foram submetidos à enucleação, quimioterapia e radioterapia. Hoje, tem-se conhecimento dos benefícios do tratamento conservador, através da quimioterapia, com redução do tamanho tumoral, permitindo atuações oftalmológicas menos agressivas, como crioterapia e laser.^{11,14} Além disso, para os tumores em estágio V (tumores maciços envolvendo mais

da metade da retina, com ou sem invasão local) de Reese-Ellsworth, uma classificação criada para auxiliar clínicos do mundo todo a avaliar os resultados do tumor à radioterapia de feixe externo, pode-se fazer uso desta forma de tratamento como modalidade inicial em casos selecionados, propiciando menos doença metastática e morte por retinoblastoma.¹⁵ A maioria dos olhos pode ser salva com visão (81,4% em 1 ano e 53,4% em 10 anos), mas complicações oculares ainda são comuns, como hemorragia vítrea.^{15,16}

O tempo de acompanhamento após o tratamento no Wills Eye Hospital foi de 73 meses, variando de 6 a 477 meses.² Neste trabalho o tempo médio foi de 10,7 meses, com mínimo de 1 e máximo de 36 meses. Muitos destes pacientes ainda encontram-se em acompanhamento, mas alguns abandonaram o seguimento, o que pode ser explicado pela distância entre a cidade de origem da criança e o centro de tratamento, além de questões econômicas e culturais.

Portanto, percebe-se que há uma prevalência relativamente alta de retinoblastoma no hospital estudado (1,05% dos atendimentos do Departamento de Plástica Ocular deste Serviço) e, devido ao diagnóstico tardio da doença (2,5 (± 1,53) anos de idade) pode-se concluir que há falta de informação sobre a doença. Há, também, pacientes que abandonam o seguimento, dificultando um correto acompanhamento e diagnóstico precoce de uma possível recidiva, por fatores econômicos, dificuldade em chegar ao centro de referência e falta de conhecimento sobre a gravidade da doença.

Referências Bibliográficas

1. Ungaro ABS, Cunha SL, Santo RM. Congenital retinoblastoma - Report of a case. *Arq Bras Oftal* 2002;65(5):571-3.
2. Shields CL, Shields JÁ, Baez K, Cater JR, Potter PD. Optic nerve invasion of retinoblastoma. *Cancer* 1994;73(3):692-8.
3. Schwimer CJ, Prayson RA. Clinicopathologic study of retinoblastoma including MIB-1, p53, and CD99 imunohistochemistry. *Annals of Diagnostic Pathology* 2001;5(3):148-54.
4. Yasbeck A, Santos FRG, Antonelli CG, Erwenne CM. Retinoblastoma: correlação clínico-epidemiológica em 451 casos brasileiros. *Acta Oncol Brás* 2000;20(4):153-7.
5. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.
6. Montandon MEJ, Figueirêdo SS, Jacob BM, Montandon C, Ribeiro FAS, Nóbrega BB, et al. Leuco-

coria na infância: diagnóstico diferencial por ultrasonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiol Bras* 2004;37(2):129-38.

7. Abramson DH, Du TT, Beaverson KL. (Neonatal) Retinoblastoma in the first month of life. *Arch Ophthalmol* 2002;120(6):738-42.
8. Kao LY, Su WW, Lin YW. Retinoblastoma in Taiwan: survival and clinical characteristics 1978-2000. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46(5):577-80.
9. Antonio CJ, França DE, Meilick ER, Maria DN. Retinoblastoma - Análise sucinta de 6 casos - aspectos histopatológicos e epidemiológicos. *Rev Bras Oftal* 1987;46(5):56-61.
10. Abreu AA, Ventura LO, Abreu SS, Regis L, Morais V, Calheiros LMC. Epidemiologic Study of Retinoblastoma no Recife, Pernambuco, Brasil: janeiro 1985 - julho 1997. *Arq Bras Oftal* 1999;62(5):614-9.
11. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro KCB, Erwenne CM, Novaes PERS, Arias V, et al. Evolução da terapêutica do retinoblastoma. *Arq Bras Oftal* 2003;66(4):401-8.
12. Leal CA, Rivera-LunaR, Martinez A, et al. Retinoblastoma in Initial Stages. Clinical Experience at the Instituto Nacional de Pediatria. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1995;41(4):192-5.
13. Arce CG, Erwenne CM, Saba LB. A model for the natural history of retinoblastoma according to its cellular differentiation. *Rev Bras Oftal* 2004;63(2):93-103.
14. Erwenne CM, Antonelli CBG, Marback EF, Novaes PE. Tratamento conservador em retinoblastoma intra-ocular. *Arq Bras Oftal* 2003;66(6):791-5.
15. Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, Dunkel IJ, Mc Cormick B. Outcome Following Initial External Beam Radiotherapy in Patients with Reese-Ellsworth Group Vb Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1316-23.
16. Abramson DH, Scheffler AC. Update on Retinoblastoma. *Retina* 2004;24(6):828-48.

Endereço para correspondência:

Franciele Vegini.
Rua: Max Colin, 239. Apartamento 801.
Centro - Joinville - SC.
CEP: 89204-040
Fax (HRSJ-HMG): (48) 2476346
franveg@yahoo.com.br