



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TÂNIA RAFAELA VALE DE CARVALHO

***Caracterização dos doentes com retinoblastoma tratados no
Centro de Referência português de Onco-Oftalmologia***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA PEDIÁTRICA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOAQUIM CARLOS NETO MURTA

DR. RUI GUILHERME PEREIRA LEITE CASTELA

MARÇO/2018



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**Caracterização dos doentes com retinoblastoma tratados no Centro de
Referência Português de Onco-Oftalmologia**

TÂNIA RAFAELA VALE DE CARVALHO¹

PROFESSOR DOUTOR JOAQUIM CARLOS NETO MURTA^{1,2}

DR. RUI GUILHERME PEREIRA LEITE CASTELA^{1,2}

ARTIGO CIENTÍFICO

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

MARÇO/2018

Índice

| | |
|-------------------------------|----|
| Lista de abreviações | 3 |
| Índice de tabelas | 4 |
| Resumo | 5 |
| Abstract | 7 |
| Introdução..... | 9 |
| Material e Métodos..... | 12 |
| Resultados | 13 |
| Características gerais | 13 |
| Clínica de apresentação | 15 |
| Estadiamento | 16 |
| Prognóstico clínico | 17 |
| Discussão..... | 20 |
| Agradecimentos..... | 26 |
| Bibliografia..... | 27 |
| Anexos..... | 29 |

Lista de abreviações

| | |
|--------------|---|
| CRPOO | Centro de Referência Português de Onco-Oftalmologia |
| CHUC | Centro Hospitalar Universitário de Coimbra |
| CIRBI | Classificação Internacional de Retinoblastoma Intraocular |
| m | meses |
| PD | Países desenvolvidos |
| PVD | Países em via de desenvolvimento |
| Rb | Retinoblastoma |
| SEIR | Sistema de Estadiamento Internacional de Retinoblastoma |

Índice de tabelas

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 1- | Características gerais dos doentes com Rb (n=19 doentes)..... | 14 |
| Tabela 2- | Diferenças entre idade média ao diagnóstico dos doentes Portugueses e Africanos..... | 14 |
| Tabela 3- | Clínica de apresentação dos doentes com Rb | 16 |
| Tabela 4- | Estadiamento dos doentes, consoante nacionalidade, de acordo com a CIRBI..... | 17 |
| Tabela 5- | Estadiamento dos doentes, consoante a lateralidade da doença, de acordo com a CIRBI..... | 17 |
| Tabela 6- | Estadiamento de doentes com Rb extraocular, segundo o SEIR (n=3 doentes)..... | 17 |
| Tabela 7- | Prognóstico clínico, consoante o grupo de estadiamento e lateralidade da doença | 18 |
| Tabela 8- | Prognóstico clínico (n=26 olhos)..... | 19 |

Resumo

O retinoblastoma (Rb) é o tumor intraocular mais frequente na criança e pode ter consequências dramáticas, como a perda de visão, do globo ocular ou até da vida. O diagnóstico é clínico, razão pela qual a avaliação médica tem um grande impacto. Uma vez que ainda não existem estudos Portugueses, o objetivo deste estudo é a caracterização clínica e demográfica dos doentes registados no Centro de Referência Português de Onco-Oftalmologia (CRPOO), Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Pretende-se, ainda, comparar algumas das características clínicas e demográficas com as de outros países.

Neste estudo, foram incluídos os 19 doentes, que são seguidos no CRPOO, sendo analisados no total 26 olhos. As variáveis em estudo foram: género, idade ao diagnóstico, lateralidade da doença, olho afetado, história familiar, hereditariedade, clínica de apresentação, estágio ao diagnóstico e prognóstico clínico.

O diagnóstico é clínico, apoiado pela observação, através da oftalmoscopia indireta e “RetCam”, sob anestesia. Todos os doentes realizaram Ressonância Magnética Nuclear e estudo da mutação da linha germinativa do gene RB1. Foi realizado o estadiamento com base na Classificação Internacional de Retinoblastoma Intraocular (CIRBI) e, no caso de doença extraocular, no Sistema de Estadiamento Internacional de Retinoblastoma (SEIR).

A doença foi mais prevalente no sexo masculino (63,16%) (n=12), unilateral em 57,89% (n=11) dos casos e bilateral em 36,84% (n=7). A idade média ao diagnóstico foi 22,52 m, sendo superior nos casos unilaterais (24,91 m), comparativamente aos bilaterais (18,71 m). A história familiar esteve presente em 10,53% (n=2) dos casos e a hereditariedade foi definida em 31,58% (n=6) dos doentes, ainda que o resultado não esteja disponível em 21,05% (n=4) dos casos. A leucocória foi a forma de apresentação mais frequente (63,16%) (n=12), seguindo-se o estrabismo (21,05%) (n=4). A maioria dos doentes foi diagnosticado em estádios avançados, como o grupo D (26,92%) (n=7) e E (38,46%) (n=10). Relativamente ao

tratamento, 42,31% (n=11) dos olhos foram preservados, contudo 57,69% (n=15) necessitaram de enucleação.

A lateralidade da doença, o olho afetado, clínica de apresentação e hereditariedade são variáveis semelhantes entre países desenvolvidos (PD) e países em via de desenvolvimento (PVD). Contrariamente, a idade ao diagnóstico, o estágio e o prognóstico clínico diferem significativamente entre os PD e PVD. O diagnóstico tardio da doença justifica a elevada taxa de enucleação, o que nos alerta para a necessidade de diagnóstico precoce, através da pesquisa do reflexo vermelho do olho.

Palavras-chave: Retinoblastoma, Portugal, epidemiologia, apresentação clínica, prognóstico.

Abstract

Retinoblastoma is the most common intraocular tumor in the child, which can have dramatic consequences, such as loss of vision, eye or even life. The diagnosis is clinical so medical evaluation has a great impact. Since there are no portuguese studies yet the goal is the clinical and demographic characterization of patients treated in the Onco-Ophthalmology National Reference Center, Hospital and University Center of Coimbra. It is also intended to compare some of the clinical and demographic characteristics with those of other countries.

There have been studied the 19 patients who were treated in the Onco-Ophthalmology National Reference Center and analyzed 26 eyes. The following data were evaluated: gender, age of diagnosis, disease laterality, affected eye, family history, heredity, clinical presentation, stage of diagnosis and clinical outcome. The diagnosis is clinical and supported by observation, under anesthesia, with indirect ophthalmoscopy and "RetCam". All patients underwent magnetic resonance imaging. All carried out a study of the germinal mutation in the RB1 gene. Staging was performed based on the International Classification for Intraocular Retinoblastoma and in the case of extraocular disease the International Retinoblastoma Staging System.

The disease was more prevalent in males (63.16%) (n=12), unilateral in 57.89% (n=11) and bilateral in 36.84% (n=7). The mean age at diagnosis was 22.52 months, which was higher in unilateral cases (24.91 months) than in bilateral ones (18.71 months). Family history was present in 10.53% (n=2) of the cases and heredity was defined in 31.58% (n=6) of the patients, however the results are not available in 21.05% (n=4) of the cases. Leukocoria was the most common clinical presentation (63.16%) (n=12), followed by strabismus (21.05%) (n=4). The majority of patients were diagnosed in more advanced stages, such as group D (26.92%) (n=7) and E (38.46%) (n=10). Regarding the treatment, it was possible to preserve the eye in 42.31% (n=11) of the eyes, however 57.69% (n=15) required enucleation.

The laterality of the disease, the affected eye, the clinical presentation and heredity are variables that are similar between developed and developing countries. Age at diagnosis, stage and clinical outcome differ greatly between developed and developing countries. The diagnosis at more advanced stages of the disease justifies the high rate of enucleation found, which alerts us to the need for early diagnosis through the investigation of the red eye reflex.

Keywords: Retinoblastoma, Portugal, epidemiology, clinical presentation, prognosis.

Introdução

O Rb é o tumor intraocular mais frequente na criança, correspondendo a, aproximadamente, 3% dos cancros em idade pediátrica e a 11% dos cancros no 1º ano de vida.(1) O tumor é diagnosticado, em 95% dos casos, antes dos 5 anos de idade.(2)

Estima-se que a incidência mundial do Rb é de 1:15000-20000 nascimentos (3-5), com cerca de 7000-8000 novos casos por ano.(4)

Atualmente, não há diferenças na distribuição geográfica da doença, contudo a mortalidade e morbilidade são bastante díspares, consoante a região. A mortalidade associada ao Rb na Europa é cerca de 5%, contrariamente a África, onde é, aproximadamente, 70%. (3,4)

O Rb é uma doença genética causada por uma mutação do gene RB1, um gene supressor tumoral localizado no braço longo do cromossoma 13.(2,6,7)

A doença é unilateral em 60% dos casos e bilateral em 40%, enquanto a forma trilateral é rara. Considera-se trilateral quando apresenta um tumor intracraniano, habitualmente localizado na glândula pineal.(5,7,8)

Cerca de 90% dos tumores são esporádicos, ou seja, não se associam a história familiar, e um terço destes apresenta uma mutação na linha germinativa (tumor hereditário).(5,9) O Rb hereditário abrange todos os casos de tumores trilaterais, bilaterais e cerca de 10-15% dos unilaterais, geralmente multifocais. Na presença de mutação germinativa, o risco de desenvolver Rb é superior a 90% e a probabilidade de ocorrência de outros tumores também está aumentada. Os tumores não hereditários são unilaterais e aparecem numa idade mais tardia.(2,5,7) A idade ao diagnóstico é mais precoce nos casos hereditários, em média aos 12 m, do que nos casos esporádicos, em média aos 24 m.(7,10)

O diagnóstico do Rb é clínico. Apesar de ser um tumor raro, pode ser detectado precocemente, o que tem grande impacto prognóstico, dado que o diagnóstico atempado permite melhores resultados funcionais e de sobrevida.(5)

A manifestação clínica mais frequente é a leucocória, seguida pelo estrabismo.(2,11) A leucocória caracteriza-se por um reflexo pupilar branco, mais facilmente observado quando a pupila é submetida a uma fonte de luz. Quando presente no Rb, indica um tumor mais avançado ou uma massa de grandes dimensões no pólo posterior. Deste modo, quando o tumor tem menores dimensões ou é mais periférico, este sinal é inconstante, podendo apenas ser detetado em determinados ângulos e, preferencialmente, em locais com fraca iluminação. Este sinal pode ser observado em fotografias com *flash*, podendo ser o primeiro sinal de alarme para os familiares.(3,7,10) A pesquisa do reflexo vermelho deve ser realizada, pelos médicos de família, pediatras e oftalmologistas, a todas as crianças até aos 5 anos, dado que é o método mais eficaz para diagnosticar o tumor precocemente.

O estrabismo aparece quando há envolvimento macular, com grave diminuição da visão e desenvolvimento de ambliopia.(3,7,11) Outras formas de apresentação menos frequentes consistem em olho vermelho, diminuição da visão, proptose, celulite orbitária, hemorragia vítrea, glaucoma neovascular, catarata, entre outras.(2,4,6,10,11)

Ainda que a história clínica e o exame físico sejam fulcrais para o diagnóstico, existem exames complementares que auxiliam ao diagnóstico diferencial de Rb (doença de Coats, vasculatura fetal persistente, hemorragia vítrea, catarata congénita, entre outros). Os exames mais utilizados são os seguintes: Ecografia, Tomografia Axial Computorizada e a Ressonância Magnética Nuclear.(2,5,11)

O tratamento do Rb tem como objetivos a preservação da vida do doente, do globo ocular e da visão.(2,5) O tratamento depende da extensão da doença aquando diagnóstico. Existem várias opções de tratamento conservador, como a quimioterapia intravenosa, quimioterapia

intra-arterial seletiva, quimioterapia intravítrea, radioterapia, associados a tratamentos focais (termoterapia trans-pupilar, crioterapia, fotocoagulação a laser, braquiterapia). Em estádios intraoculares mais avançados, pode ser necessário um tratamento invasivo, como a enucleação do globo ocular. O tratamento mais utilizado até então é a quimioterapia intravenosa, contudo, atualmente, a quimioterapia intra-arterial seletiva (Fig. 1) tem emergido como alternativa em franca expansão.(2,5,12) Esta técnica é eficaz, apresenta menos efeitos secundários sistémicos e aumenta a concentração do agente quimioterápico a nível intraocular. Quando aplicada em estádios intraoculares avançados e refratários, pode prevenir a enucleação em alguns casos. (2,5,12) Esta técnica já é realizada no CRPOO.

De momento, ainda não existem dados sobre o perfil dos doentes com Rb tratados em Portugal. Deste modo, o objetivo primário deste artigo é a caracterização clínica e demográfica dos doentes registados no CRPOO, CHUC. Como objetivo secundário, pretende-se comparar algumas das características clínicas e demográficas com as de outros países.

O CHUC foi reconhecido como CRPOO desde outubro de 2015, dado as suas competências na prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade nestas patologias, que exigem uma concentração de conhecimento, experiência, recursos técnicos e tecnológicos altamente diferenciados.

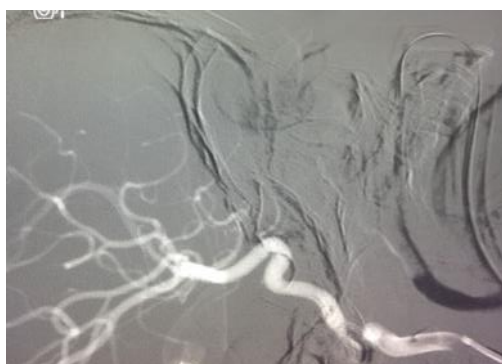


Fig. 1 – Angiografia a confirmar o posicionamento do cateter na artéria oftálmica, para administração de quimioterapia intra-arterial seletiva.

Fonte: Serviço de Oftalmologia, CHUC.

Material e Métodos

Este foi um estudo observacional descritivo sobre doentes com Rb tratados no CRPOO, CHUC, realizado entre outubro de 2015 e dezembro de 2017.

Foram incluídos os 19 doentes que são seguidos no CRPOO, desde outubro de 2015.

Para caracterização da população, foram colhidos os seguintes dados: género, idade ao diagnóstico, lateralidade da doença, olho afetado, história familiar, hereditariedade, clínica de apresentação, estágio ao diagnóstico e prognóstico clínico.

O diagnóstico destes doentes foi realizado com base na clínica de apresentação, apoiada pela observação com oftalmoscopia indireta e *RetCam*, sob anestesia. Todos os doentes realizaram Ressonância Magnética, para confirmação do diagnóstico e estadiamento.

A hereditariedade foi definida pelo estudo da mutação da linha germinativa no gene RB1.

Para o estadiamento dos doentes, foi utilizado a Classificação Internacional de Retinoblastoma Intraocular (CIRBI), que inclui os seguintes critérios: tamanho do tumor, localização e presença de sementes subretinais e vítreas.(2,11) Para doentes com doença extraocular, também foi aplicado o Sistema de Estadiamento Internacional de Retinoblastoma (SEIR), que contempla 4 estádios, baseados no tratamento, doença residual e extraocular.(13) As classificações do estadiamento encontram-se no anexo 1 e 2.

No Rb, foram definidos como possíveis prognósticos clínicos a preservação do olho, enucleação do olho e morte do doente.

Os dados foram colhidos dos processos, por um profissional médico, sujeito a sigilo profissional, tendo sido mantido o anonimato dos doentes, em todas as fases do estudo.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* Microsoft Excel 2016. A análise das variáveis foi realizada através de método de estatística descritiva: frequência absoluta e relativa para as variáveis categóricas e média, máximos e mínimos para as variáveis contínuas.

Resultados

Foram estudados 19 doentes, dos quais 12 eram Portugueses e 7 Africanos (Cabo-Verde, S. Tomé e Príncipe, Guiné-Bissau, Guiné e Angola). Foram analisados 26 globos oculares, 17 olhos afetados de doentes Portugueses e 9 olhos afetados de Africanos.

Características gerais

As características gerais dos doentes com Rb estão listadas na tabela 1. Foi demonstrada uma ligeira prevalência no sexo masculino, sendo afetado em 63,16% (n=12) dos casos.

A doença foi unilateral em cerca de 57,89% (n=11) dos doentes e bilateral em 36,84% (n=7). A doença trilateral, que implica a presença de um tumor intracraniano, é rara e ocorreu apenas em 1 doente (5,26%). No caso trilateral, além da glândula pineal, só o olho esquerdo foi afetado. Dos 26 globos oculares analisados, não se registam diferenças entre o atingimento do olho direito e esquerdo.

A idade média ao diagnóstico do Rb foi 22,52 m, com um mínimo de 1 mês e máximo de 60 m. A idade média ao diagnóstico é inferior em doentes com doença bilateral (18,71 m), comparativamente aos casos com patologia unilateral (24,91 m). Os doentes Portugueses são diagnosticados em idades mais precoces (16,42 m), relativamente aos Africanos (33 m) (Tabela 2).

Foi registada história familiar em 2 casos (10,53%).

Após estudo genético, foram diagnosticados 6 doentes com Rb hereditário, ainda havendo, no entanto, 4 casos ainda sem resultado disponível.

Tabela 1 – Características gerais dos doentes com Rb (n=19 doentes).

| | |
|-----------------------------------|------------------|
| Género | |
| Masculino | 12 (63,16%) |
| Feminino | 7 (36,84%) |
| Lateralidade | |
| Unilateral | 11 (57,89%) |
| Bilateral | 7 (36,84%) |
| Trilateral | 1 (5,26%) |
| Olho afetado (n=26 olhos) | |
| Olho direito | 13 (50%) |
| Olho esquerdo | 13 (50%) |
| Idade média ao diagnóstico | 22,52 m [1-60 m] |
| Doença unilateral | 24,91 m [1-60 m] |
| Doença bilateral | 18,71 m [6-39 m] |
| História familiar | |
| Presente | 2 (10,53%) |
| Ausente | 17 (89,47%) |
| Hereditariedade | |
| Positiva | 6 (31,58%) |
| Negativa | 9 (47,37%) |
| Sem resultado disponível | 4 (21,05%) |

Tabela 2 – Diferenças entre idade média ao diagnóstico dos doentes Portugueses e Africanos.

| | Portugueses (n=17 olhos) | Africanos (n=9 olhos) |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Idade média ao diagnóstico | 16,42 m [1-46 m] | 33 m [22-60 m] |
| Doença unilateral | 18,86 m [1-46 m] | 35,5 m [22-60 m] |
| Doença bilateral | 13 m [6-22 m] | 33 m [27-39 m] |

Clínica de apresentação

As formas de apresentação dos doentes estudados encontram-se listadas na tabela 3. A apresentação clínica mais frequente foi a leucocória (Fig. 2), que ocorreu em 63,16% (n=12) dos casos, seguida pelo estrabismo, em 21,05% (n=4) dos casos. Outros sinais ou sintomas menos frequentes incluem *buftalmus*, massa orbitária (Fig. 3) e amaurose, que ocorreram em estágio avançado da doença (estádio E). Em alguns casos, os doentes podem apresentar mais do que um sinal, o que se verificou, nomeadamente, num caso que apresentava leucocória e *buftalmus* e um outro em que foi identificado leucocória, *bufalmus* e amaurose.



Fig.2 – Doente diagnosticada com Rb apresenta leucocória no olho esquerdo.

Fonte: Serviço de Oftalmologia, CHUC



Fig. 3 – Doente com Rb extraocular (massa orbitária).

Fonte: Serviço de Oftalmologia, CHUC.

Tabela 3 – Clínica de apresentação dos doentes com Rb.

| Características clínicas ^a | |
|--|-------------|
| Leucocória | 12 (63,16%) |
| Estrabismo | 4 (21,05%) |
| Assintomático | 2 (10,53%) |
| Buftalmus | 2 (10,53%) |
| Amaurose | 1 (5,26%) |
| Massa orbitária | 1 (5,26%) |

^a Algumas crianças apresentam mais do que um sinal/sintoma.

Estadiamento

Todos os doentes foram estadiados segundo a CIRBI, para a doença intraocular. Cada olho foi individualmente estadiado, uma vez que, na generalidade, quando a doença é bilateral, os olhos apresentam diferentes estádios. O estadiamento após diagnóstico revelou que a maioria dos doentes se apresentava em estádios avançados, nomeadamente no grupo D (26,92%) (n=7) e grupo E (38,46%) (n=10) (Tabela 4).

A maioria dos doentes Africanos (88,89%) (n=8) foram diagnosticados em fases tardias da doença (grupo E). Alguns doentes Portugueses também foram identificados em fases avançadas, contudo, geralmente, encontram-se entre o grupo B e D de estadiamento (Tabela 4).

Os casos unilaterais apresentam estádios mais avançados, entre o grupo D e E. Contrariamente, nos casos bilaterais não há uma evidente predominância de estádio. O caso trilateral foi diagnosticado num estádio tardio da doença (grupo E) (Tabela 5).

Apenas os doentes com doença extraocular foram estadiados segundo o SEIR (Tabela 6). Neste estudo, 3 doentes Africanos (15,79%) apresentavam Rb extraocular, todos com, pelo menos, um olho em estádio E da CIRBI.

Tabela 4 – Estadiamento dos doentes, consoante nacionalidade, de acordo com a CIRBI.

| Grupo do estadiamento | Portugueses (n=17 olhos) | Africanos (n=9 olhos) | Total (n=26 olhos) |
|------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Grupo A | 2 (11,76%) | 0 (0%) | 2 (7,69%) |
| Grupo B | 3 (17,65%) | 0 (0%) | 3 (11,54%) |
| Grupo C | 3 (17,65%) | 1 (11,11%) | 4 (15,38%) |
| Grupo D | 7 (41,18%) | 0 (0%) | 7 (26,92%) |
| Grupo E | 2 (11,76%) | 8 (88,89%) | 10 (38,46%) |

Tabela 5 – Estadiamento dos doentes, consoante a lateralidade da doença, de acordo com a CIRBI.

| Grupo do estadiamento | Unilateral (n=11 olhos) | Bilateral (n=14 olhos) | Trilateral (n=1 olho) |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Grupo A | 1 (9,1%) | 1 (7,14%) | 0 (0%) |
| Grupo B | 0 (0%) | 3 (21,43%) | 0 (0%) |
| Grupo C | 1 (9,1%) | 3 (21,43%) | 0 (0%) |
| Grupo D | 4 (36,36%) | 3 (21,43%) | 0 (0%) |
| Grupo E | 5 (45,45%) | 4 (28,57%) | 1 (100%) |

Tabela 6 – Estadiamento de doentes com Rb extraocular, segundo o SEIR (n=3 doentes).

| Estádio | |
|------------------|------------|
| Estádio 3 | 2 (66,66%) |
| Estádio 4 | 1 (33,33%) |

Prognóstico clínico

Todos os olhos estudados e estadiados no grupo A,B e C conseguiram preservar o olho, através de tratamento conservador. No grupo D, foi possível preservar o olho em 2 casos (28,57%), mas em 5 casos (71,43%) foi necessária a enucleação. Pelo contrário, todos os doentes com olho em estágio E foram submetidos a enucleação ocular (Tabela 7).

A enucleação foi realizada em 8 dos 11 casos unilaterais (72,73%). Nos casos bilaterais, os doentes foram submetidos a diferentes tratamentos, consoante o estágio de cada olho. Na doença bilateral, foi realizada enucleação em 6 dos 14 olhos afetados (42,86%). O caso trilateral foi igualmente submetido a enucleação.

Tabela 7 – Prognóstico clínico, consoante o grupo de estadiamento e lateralidade da doença.

| Grupo | Prognóstico clínico | | |
|----------------------------|---------------------|------------|------------|
| | Unilateral | Bilateral | Total |
| Grupo A (n=2) | | | |
| Preservação do olho | 1 (50%) | 1 (50%) | 2 (100%) |
| Enucleação do olho | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Grupo B (n=3) | | | |
| Preservação do olho | 0 (0%) | 3 (100%) | 3 (100%) |
| Enucleação do olho | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Grupo C (n=4) | | | |
| Preservação do olho | 1 (25%) | 3 (75%) | 4 (100%) |
| Enucleação do olho | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Grupo D (n=7) | | | |
| Preservação do olho | 1 (14,29%) | 1 (14,29%) | 2 (28,57%) |
| Enucleação do olho | 3 (42,86%) | 2 (28,57%) | 5 (71,43%) |
| Grupo E (n=10) | | | |
| Preservação do olho | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Enucleação do olho | 5 (50%) | 4 (40%) | 10 (100%) |

Dos 26 olhos estudados, foi possível preservar o olho em 42,31% (n=11) dos casos, contudo, 57,69% (n=15) necessitaram de enucleação (Tabela 8). A taxa de enucleação ocular dos doentes Africanos é duas vezes superior à dos doentes Portugueses. No grupo de Portugueses, a taxa de preservação ocular é superior à de enucleação. Não foi registado nenhum caso de morte associado ao Rb.

Tabela 8 – Prognóstico clínico (n=26 olhos).

| Prognóstico clínico | Doentes Portugueses (n=17 olhos) | Doentes Africanos (n=9 olhos) | Total |
|----------------------------|---|--|--------------|
| Preservação do olho | 10 (58,82%) | 1 (11,11%) | 11 (42,31%) |
| Enucleação do olho | 7 (41,18%) | 8 (88,89%) | 15 (57,69%) |
| Morte | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Discussão

Neste estudo retrospectivo, avaliamos as características gerais, clínicas, estadiamento ao diagnóstico e prognóstico clínico dos 19 doentes tratados no CRPOO.

O nosso estudo indicou uma prevalência ligeiramente superior da doença no sexo masculino, o que também foi registado em alguns estudos.(4,14,15) Contudo este resultado ainda é controverso, porque a maioria dos estudos (9,12,16–18) e revisões de literatura referem que não há diferenças entre géneros. Andreoli *et al.*(19) também constataram num estudo recente e amplo que foram registadas diferenças.

A maioria dos estudos indica que a doença é unilateral em cerca de 60% e bilateral em 40%, o que é concordante com os nossos resultados.(4,16,17,20) Os estudos prévios apresentam uma menor percentagem de doença trilateral (0,8-2,1%) do que a nossa análise (5,26%), contudo estas diferenças devem-se, provavelmente, ao baixo número de doentes estudados em Portugal.(4,8) Os doentes deste estudo não apresentam disparidade na incidência da doença no olho esquerdo ou direito, o que se assemelha a estudos de maior amplitude da literatura.(1,4)

De acordo com os nossos dados, a média da idade ao diagnóstico é 22,52 m, o que não difere de outros estudos, que variam entre 20,6-24,2 m, apesar de estes serem referentes a doente de PVD.(1,16,17,20) Por outro lado, o facto de o nosso estudo incluir 7 doentes provenientes de PVD, nomeadamente África, com média de idade de 33 m, pode justificar esta concordância de resultados. Na população Americana, a idade média ao diagnóstico é 17, 28 m, sendo mais concordante com os nossos dados, se considerarmos apenas os doentes Portugueses (16,42 m).(19)

Foi verificado que a idade média ao diagnóstico na patologia unilateral (24,91 m) é superior à da patologia bilateral (18,71 m). Estes valores assemelham-se aos de alguns estudos de população de PVD. Se considerarmos apenas os doentes Portugueses, a idade

média ao diagnóstico na patologia unilateral (18,86 m) é inferior à dos doentes de PVD e dos Americanos (21,24 m). (16,17,19,20) Contrariamente, na patologia bilateral, esta é diagnosticada, em média, em idades mais precoces nos Estados Unidos da América (5,52 m), do que em Portugal (13 m).(19)

Um estudo Africano mostra valores mais elevados, nomeadamente, uma média para os casos unilaterais de 36 m e para os bilaterais de 24 m. No caso da doença unilateral, os nossos dados dos doentes Africanos são similares (35,5 m), contudo são mais elevados para a doença bilateral (33 m).(21) Esta disparidade deve-se, muito provavelmente, ao tempo de demora na transferência destes doentes do país de origem.

A presença de história familiar, segundo o nosso estudo, ocorreu em 10,52% (n=2) dos casos, o que é difícil comparar com outros estudos, dado que estes têm valores muito discrepantes entre si, que variam entre 0,46% e 16,4 %. (1,4,14,15,20) Durante a realização da história clínica, a inferência deste dado é crucial, uma vez que permite proceder ao rastreio da doença, com a deteção da patologia em fases mais precoces. Dos dois doentes com história familiar, apenas 1 realizou rastreio numa fase precoce, sendo detectado doença unilateral, estágio A, com 1 mês de idade. Por outro lado, o outro doente com história familiar, foi diagnosticada aos 6 m de idade com patologia bilateral, sendo que o olho direito se encontrava em estágio C e o esquerdo em estágio A.

Os critérios que sugerem Rb hereditário são os seguintes: doença bilateral, trilateral e história familiar.(1) A confirmação é feita pela pesquisa da mutação germinativa no gene RB1. Foi verificado que o caso trilateral e os 2 casos de história familiar eram hereditários. Dos 7 doentes com Rb bilateral, 4 tinham a mutação germinativa e os restantes 3 ainda se encontram em estudo. Apenas 1 caso unilateral foi confirmado como hereditário, sendo multifocal, e outro ainda se encontra em estudo. Dado que os recursos são menores em PVD, a pesquisa da mutação, muitas vezes, só é feita em casos com, pelo menos, um critério que

sugira Rb hereditário, contrariamente ao CRPOO, em que se faz a pesquisa em todos os doentes.(1)

A globalidade dos estudos concluiu que a forma de apresentação mais frequente do Rb é a leucocória, contudo com frequências muito variáveis (56,2-97,5%). (1,4,15-17,20) Também nos Estados Unidos da América, este sinal está presente em mais de 60% dos doentes. (11) No nosso estudo, 63,16% dos casos apresentam este sinal, o que é compatível com estudos actuais. A leucocória pode indicar doença mais avançada ou grande massa tumoral no pólo posterior do olho, sendo, nestes casos, facilmente identificável pelo reflexo branco pupilar. Desta forma, por vezes, pais ou outros parentes identificam esta anormalidade antes dos médicos. Assim que detetada, o doente deve ser encaminhado para o oftalmologista, para avaliação mais precisa.(3,11) O tempo entre a deteção da leucocória e a avaliação oftalmológica deve ser o menor possível, dado que o tumor, provavelmente, ainda é intraocular e curável nos 3-6 meses seguintes. Posteriormente, há um grande risco de doença extraocular.(3) A consciencialização dos Médicos dos Cuidados de Saúde Primários (Medicina Geral e Familiar) e de Pediatria para este sinal é fundamental, porque a identificação precoce permite atuar em estádios menos agressivos, associado a maiores taxas de preservação do olho e da visão.

O segundo sinal clínico mais encontrado foi o estrabismo, assim como em vários outros estudos.(1,4,15,20) Contrariamente, algumas análises, realizadas em PVD, indicam a proptose como segundo sinal mais comum.(16,17)

Outros sinais diagnosticados foram os seguintes: *buftalmus*, amaurose e massa orbitária, em casos mais avançados de doentes Africanos.

Foram utilizados dois sistemas de estadiamento: a CIRBI, para estadiar apenas a doença intraocular, e o SEIR, onde apenas foram classificados os doentes com Rb extraocular. Os dados deste estudo indicam que, em geral, mais de 60% dos doentes são diagnosticados no

grupo D/E, em que há maior probabilidade de enucleação ocular. Se considerarmos apenas os doentes Portugueses, a doença é mais comum entre o grupo B e D, enquanto o grupo E é menos frequente. Cerca de 89% (n=8) dos doentes classificados no grupo E são Africanos. Um estudo Brasileiro revela que quase 80% dos doentes são diagnosticados no grupo D/E.(1) Um estudo indica que, nos PVD, comumente os doentes apresentam-se no estágio D, E e com doença extraocular, contudo os doentes dos PD encontram-se, principalmente, entre o grupo B e D.(20) Estes resultados são compatíveis com o nosso estudo, se considerarmos separadamente os doentes Portugueses e Africanos.

O Rb extraocular só foi diagnosticado em 3 doentes (15,79%), sendo estes doentes Africanos, e que já apresentavam sinais de doença avançada, como *buftalmus* e massa orbitária. Em PVD, o acesso aos cuidados de saúde é mais precário e, desta forma, está associado a formas de apresentação mais exuberantes, doença mais avançada e com piores resultados clínicos.(22)

Na generalidade dos casos, os grupos A, B e C conseguem preservar o olho, através do tratamento conservador. No grupo D, dependendo se este é mais ou menos avançado, pode necessitar de enucleação, sendo que, no nosso estudo, 71,43% (n=5) dos casos deste grupo foram submetidos a cirurgia. Todos os doentes do grupo E foram enucleados. Desta forma, podemos concluir que o nosso objetivo é diagnosticar as crianças até ao estágio C, permitindo a preservação do olho e da visão.

De acordo com a lateralidade, o grupo D e E foi mais prevalente nos casos unilaterais do que nos bilaterais. Um dos motivos que pode justificar esta discrepância é o facto de, nos casos bilaterais, geralmente, os olhos terem estádios diferentes, sendo um deles mais avançado (grupo D ou E) e outro mais precoce (grupo A a C). Estes dados revelam-se, igualmente, na taxa de enucleação, que é superior nos doentes unilaterais, contudo nos casos

bilaterais, frequentemente, um dos olhos é enucleado e o outro, em estágio mais precoce, consegue ser preservado por tratamento conservador.

A taxa de enucleação ocular dos doentes tratados no CRPOO é 57,69% (n=15), contudo é inferior se consideramos apenas os doentes Portugueses (41,18%) (n=7) e muito superior nos doentes Africanos (88,89%) (n=8). Alguns estudos de PVD, revelam taxas muito elevadas de enucleação (>80%), compatíveis com a dos doentes Africanos deste estudo.(16,17,21) Um estudo Chinês apresentou uma taxa muito inferior à Portuguesa, de 15,82%.(4) Não foram encontrados estudos europeus suficientemente recentes e relevantes para comparar com os nossos resultados.

O Rb é um tumor intraocular agressivo da infância, comumente, associado a mau prognóstico da visão. A cegueira ou diminuição da visão é um problema grave de saúde pública e tem um grande impacto social e económico.(4)

Atualmente, há uma baixa consciencialização, por parte dos Médicos dos Cuidados de Saúde Primários e Pediatras, em relação a esta doença, o que atrasa o diagnóstico. (4,12) Existem vários factores que podem adiar o diagnóstico, como por exemplo, o recurso tardio aos cuidados primários de saúde, o atraso na referência aos cuidados diferenciados, o desconhecimento da patologia, o diagnóstico errado, entre outros.

Algumas medidas podem ser implementadas para melhorar a referência e o prognóstico destas crianças. A nível da comunidade, poderiam ser realizadas campanhas de sensibilização, de forma a alertar os pais para que estes sejam capazes de detetar precocemente sinais de alarme, como leucocória e estrabismo, aconselhando-os a recorrer imediatamente aos cuidados de saúde. Uma vez que o diagnóstico é clínico e a pesquisa do reflexo vermelho do fundo do olho é fulcral para o diagnóstico precoce, seria importante a realização de ações de formação para os médicos dos cuidados primários e pediatras de modo a aumentar a consciencialização sobre esta doença rara e incentivar ao rastreio. É muito

importante realçar que, está recomendado realizar, em todas consultas de saúde infantil, a pesquisa do reflexo vermelho, nas crianças até aos 5 anos de idade. Este método, além de simples e rápido, é o que permite o diagnóstico mais precoce nestas crianças e, conseqüentemente, um melhor prognóstico. Por outro lado é fundamental agilizar a referenciação para o Oftalmologista.

Previsivelmente, o prognóstico é muito diferente entre os PVD e PD. Segundo o nosso estudo, os doentes portugueses assemelham-se mais aos PD, apresentando melhores resultados que os PVD, contrariamente aos doentes Africanos.

Este estudo apresenta várias limitações. Primeiramente, o número de doentes estudados é muito baixo, o que pode enviesar os resultados e também dificulta a comparação com outros estudos de maior amplitude. Em segundo lugar, dado que é um estudo retrospectivo e nos baseamos nos processos clínicos, estes podem omitir alguns dados importantes que não são contabilizados. Em terceiro lugar, não estamos apenas a avaliar doentes Portugueses, mas também Africanos que o CRPOO recebe e que são referenciados tardiamente, alterando os resultados. Por último, o tempo de seguimento dos doentes é relativamente curto, porque há variáveis que podem mudar, como a lateralidade, estadiamento, tratamento e prognóstico.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Joaquim Murta, pela disponibilidade, apoio e incentivo na realização deste estudo.

Ao Dr. Guilherme Castela, pela sua excelente orientação, apoio, disponibilidade e, também, pelo saber que me transmitiu, pelas críticas, opiniões e total colaboração no solucionar de problemas, que surgiram ao longo do projecto. Agradeço, principalmente, a oportunidade e o privilégio de redigir este trabalho.

À minha mãe, agradeço todo o amor, carinho e paciência que tem tido, ao longo desta jornada. A sua coragem interminável e inspiradora para mim. Ao meu pai, que estará para sempre no meu coração, dedico o meu sonho. Obrigada por acreditarem sempre em mim.

Às minhas irmãs, que sempre me acompanharam e me apoiaram ao longo deste caminho. A elas que são o meu modelo a seguir e o meu orgulho, a minha enorme gratidão.

Ao Ricardo, um agradecimento especial por estar ao meu lado em todos os momentos, por toda a sua compreensão, as palavras de conforto, de confiança e de força, que sempre me transmitiu.

Aos meus amigos, pela amizade incondicional, companhia e afecto, muito obrigada.

Bibliografia

1. Selistre SGA, Maestri MK, Santos-Silva P, Schüler-Faccini L, Guimarães LSP, Giacomazzi J, et al. Retinoblastoma in a pediatric oncology reference center in Southern Brazil. *BMC Pediatr.* 2016;16:48.
2. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr.* 2017;(2):1–8.
3. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, Gronsdahl P, White A, Chan HSL, et al. Retinoblastoma. *Lancet.* 2012;379:1436–46.
4. Jin L, Zhang W, Pan H, Li T, Liu B, Zhao J, et al. Retrospective investigation of retinoblastoma in Chinese patients. *Oncotarget.* 2017;1–6.
5. Parulekar M V. Retinoblastoma - Current treatment and future direction. *Early Hum Dev.* 2010;86(10):619–25.
6. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:31.
7. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F. Actualités du rétinoblastome. *Arch Pediatr.* 2016;23(1):112–6.
8. Antoneli CB, Ribeiro KB, Sakamoto LH, Chojniak MM, Novaes P., Arias VE. Trilateral Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:306–310.
9. Yun J, Li Y, Xu C-T, Pan B-R. Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(1):103–9.
10. Melamud A, Palekar R, Singh A. Retinoblastoma. *Am Fam Physician.* 2006;73(6):1039–44.
11. Cunningham MA, Boldt CH. Clinical features and diagnosis of retinoblastoma. In: *Retinoblastoma: Clinical Advances and Emerging Treatment Strategies.* 2013.p. 25–34.
12. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(2):133–9.

13. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Stannard FF, Dunkel IJ, et al. A Proposal for an International Retinoblastoma Staging System. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:801–805.
14. Gao J, Zeng J, Guo B, He W, Chen J, Lu F, et al. Clinical presentation and treatment outcome of retinoblastoma in children of South Western China. *Medicine*. 2016;95(42):5204–11.
15. Al Hasan A, Murad R, Zaid K, Al Daoud J, Zaid K. Epidemiological Characteristics of Retinoblastoma in Children Attending Almuassat University Hospital, Damascus, Syria, 2012-2016. *Asian Pacific J cancer Prev*. 2017;18(2):421–4.
16. Reddy SC, Anusya S. Clinical presentation of retinoblastoma in Malaysia: a review of 64 patients. *Int J Ophthalmol*. 2010;3(1):64–8.
17. Nabie R, Taheri N, Fard AM, Fouladi RF. Characteristics and clinical presentations of pediatric retinoblastoma in North-western Iran. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(4):510–2.
18. Subha L, Reddy AS, Ramyaa. A clinical study of retinoblastoma. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015;7(5):2–3.
19. Andreoli M, Chau F, Shapiro M, Leiderman Y. Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the Surveillance , Epidemiology , and End Results (SEER) registry. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(6):592–8.
20. Zomor H El, Nour R, Alieldin A, Taha H, Montasr MM, Moussa E, et al. Clinical presentation of intraocular retinoblastoma; 5-year hospital-based registry in Egypt. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2015;27(4):195–203.
21. Bowman R, Mafwiri M, Luthert P, Luande J, Wood M. Outcome of Retinoblastoma in East Africa. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(1):160–2.
22. Singh G, Daniels AB. Disparities in Retinoblastoma Presentation, Treatment, and Outcomes in Developed and Less-Developed Countries. *Semin Ophthalmol*. 2016;1–7.

Anexos

Anexo 1 – International Classification for Intraocular Retinoblastoma. (6)

| |
|--|
| <p>Group A: small tumors away from foveola and disc</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Tumors <3 mm in greatest dimension confined to the retina and▪ Located at least 3 mm from the foveola and 1.5 mm from the optic disc |
| <p>Group B: all remaining tumors confined to the retina</p> <ul style="list-style-type: none">▪ All other tumors confined to the retina and not in group A▪ Subretinal fluid (without subretinal seeding) <3 mm from the base of the tumor |
| <p>Group C: local subretinal fluid or vitreous seeding</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Subretinal fluid alone >3 mm and <6 mm from the tumor▪ Vitreous or subretinal seeding <3 mm from the tumor |
| <p>Group D: diffuse subretinal fluid or seeding</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Subretinal fluid >6 mm from the tumor▪ Vitreous or subretinal seeding >3 mm from the tumor |
| <p>Group E: presence of any one or more of these poor prognosis features</p> <ul style="list-style-type: none">▪ More than 2/3 of the globe filled with tumor▪ Tumor in the anterior segment or anterior to the vitreous▪ Tumor in or on the ciliary body▪ Iris neovascularisation▪ Neovascular glaucoma▪ Opaque media from hemorrhage▪ Tumor necrosis with aseptic orbital cellulitis▪ Phthisis bulbi |

Anexo 2 – International Retinoblastoma Staging System. (6)

| |
|---|
| Stage 0: Patients treated conservatively (subject to presurgical ophthalmologic classifications) |
| Stage I: Eye enucleated, completely resected histologically |
| Stage II: Eye enucleated, microscopic residual tumor |
| Stage III: Regional extension a) Overt orbital disease b) Preauricular or cervical lymph node extension |
| Stage IV: Metastatic disease a) Hematogenous metastasis: 1. Single lesion 2. Multiple lesions b) CNS extension: 1. Prechiasmatic lesion 2. CNS mass 3. Leptomeningeal disease |