

Regressão espontânea de retinoblastoma

Roberto Lorens Marback *; Danilo Cruz Sento Sé **; Sérgio Santana Filho *** & Paulo Maciel Fernandes Filho ****

Regressão espontânea de neoplasias malignas constitui fato de ocorrência rara. Dentre as neoplasias malignas que podem sofrer regressão espontânea encontra-se o retinoblastoma. No entanto, esta condição é esporádica e os mecanismos implicados como causadores do fenômeno são obscuros. O estudo clínico e anátomo-patológico de dois casos de regressão espontânea de retinoblastoma motivaram o presente trabalho.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso N.º 1 — H. B. Jr., 1 ano e 1 mês, sexo masculino, natural de Irará, Bahia. Registro n.º 270447 do Hospital Prof. Edgard Santos.

Aos dez meses de idade os pais observaram acentuada hiperemia e lacrimejamento no olho direito. Nesta ocasião fez uso de cápsulas de amoxilina e de dois colírios um deles contendo sulfacetamida e cloranfenicol e o outro contendo neomicina e dexametasona, prescritos por oftalmologista. Trinta dias após o olho direito "murchou" e concomitantemente os pais observaram reflexo amarelado na "menina" do olho esquerdo.

Os antecedentes médicos não foram contributórios, não havendo antecedentes de doenças oculares, inclusive na família.

O exame oftalmológico revelou tísica bulbar à direita. As conjuntivas apresentavam discreta hiperemia. Córnea transparente permitindo visualizar a pupila paralisada em midríase e leucocoria. O olho esquerdo conservava o seu tamanho normal e exibia discreta hiperemia conjuntival. A córnea estava transparente permitindo apreciar a pupila paralisada em midríase. A oftalmoscopia evidenciou massa tumoral de coloração amarelada ocupando todo o polo posterior.

A suspeita diagnóstica foi de retinoblastoma bilateral. Realizada, sob anestesia geral, a enucleação do olho direito, foi então encaminhado a serviço especializado para quimioterapia e radioterapia, não regressando ao hospital.

Estudo anátomo-patológico — Macroscopia — Revelou globo ocular direito medindo 17x17x17 mm. com o nervo óptico seccionado próximo à esclera. A córnea media 10x9 mm. permitindo observar massa tumoral de coloração esbranquiçada através a área pupilar. O globo ocular não transluminava e foi aberto horizontalmente. A superfície de corte demonstrou massa tumoral granulosa de coloração esbranquiçada na câmara vítrea (Fig. 1). A esclera encontrava-se bastante espessada, principalmente nas suas porções mais posteriores.

Microscopia — As secções mostravam moderado infiltrado inflamatório crônico no

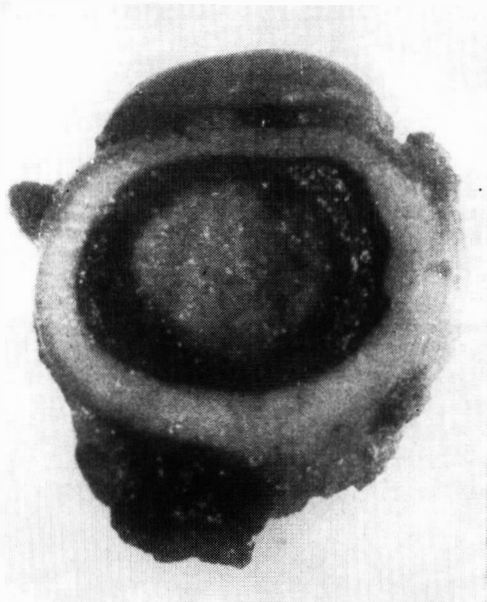


Fig. 1 — Macroscopia — globo ocular direito em tísica bulbar. A superfície de corte demonstra massa tumoral granulosa de coloração esbranquiçada ocupando a câmara vítrea. Observe-se igualmente o espessamento escleral. (Caso n.º 1).

* Professor Adjunto de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Hospital Prof. Edgard Santos.

** Estagiário do Serviço de Patologia Ocular da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Hospital Prof. Edgard Santos.

*** Professor Adjunto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Hospital Prof. Edgard Santos.

**** Residente da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Hospital Prof. Edgard Santos.

estroma conjuntival. O epitélio corneano estava com aspecto normal bem como o estroma e endotélio que exibiam apenas a hiper- celularidade compatível com a idade. A câ- mara anterior e estruturas angulares não exi- biam anormalidades. Moderado infiltrado in- flamatório crônico e discreto grau de conges- tão vascular se faziam presentes na íris e cor- po ciliar. Existiam extensas sinéquias pos- teriores mas o cristalino não evidenciava al- terações. A retina não foi reconhecida nas secções. Na câmara vítrea encontravam-se massas de material fortemente basofílico (Fig. 2). O maior aumento revelou ser o mesmo constituído por formações sugestivas de células fossilizadas (Fig. 3). Entre as mas-

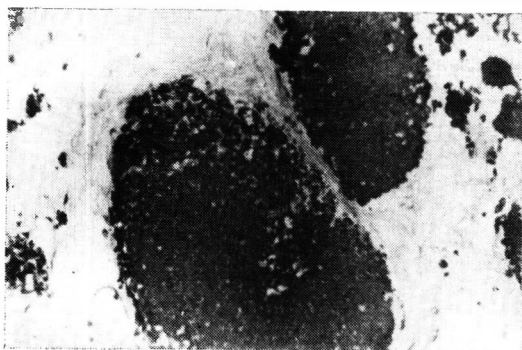


Fig. 2 — Fotomicrografia — Massas constituídas por material fortemente basofílico. Entre as mesmas estava presente tecido fibroso e glial contendo vasos sangüíneos. H.E. 10x20. (Caso n.º 1).

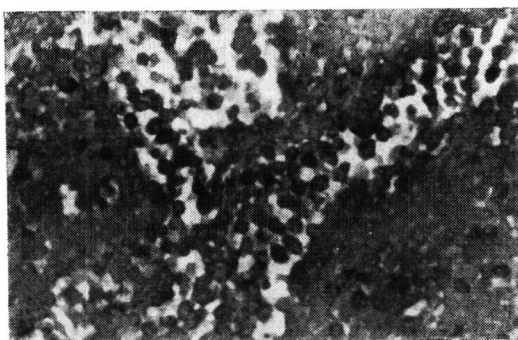


Fig. 3 — Fotomicrografia — permite verificar que o material basofílico era formado por células não viáveis. H.E. 10x40. (Caso n.º 1).

sas deste material fortemente basofílico dis- punha se proliferação de tecido fibroso e glial contendo pequeno número de vasos sangüí- neos. A coróide estava normal e a esclera apresentava, além de hiper- celularidade, gros-

seiro aumento de espessura, sobretudo nas suas porções mais posteriores.

O diagnóstico anátomo- patológico foi de regressão espontânea de retinoblastoma e tí- sica bulbar.

Caso N.º 2 — G. M. S., 2 anos e 5 meses, sexo masculino, natural de Serrinha, Bahia. Registro n.º 275045 do Hospital Prof. Edgard Santos.

Quando o menor contava quatro meses de idade os pais notaram leucocoria no olho esquerdo acompanhada de sinais inflamató- rios. Foi procurado um especialista que pre- creveu colírios com os quais não obteve me- lhora e em seguida o referido olho “mur- chou”.

Aos nove meses de idade foi submetido à enucleação do olho esquerdo em outro hos- pital quando a mãe da criança foi informada que “o olho direito também estava afetado”.

Foi trazido ao nosso serviço aos dois anos e cinco meses de idade. A mãe informa- va que o menino se encontrava agora em curso de quimioterapia em serviço especiali- zado, fazendo injeções intravenosas sema- nais.

O exame oftalmológico evidenciou exof- talmia à direita acompanhada de acentuada tumefação das pálpebras impedindo a visu- alização das estruturas do segmento anterior. Anoftalmia cirúrgica se fazia presente à es- querda mas, a cavidade de Tenon não mos- trava anormalidades.

Clinicamente suspeitada a possibilidade de retinoblastoma foi solicitada à genitora do paciente cópia do laudo do estudo aná- tomo- patológico do globo ocular esquerdo enu- cleado um ano e sete meses antes em outro hospital. O referido estudo anátomo- patoló- gico havia sido realizado por um de nós (Prof. Sérgio Santana Filho). Os diagnósti- cos foram de regressão espontânea de retino- blastoma e tí- sica bulbar (Exame anátomo- patológico n.º 1434-80 do seu serviço particu- lar no Laboratório Central de Anatomia Pa- tológica e Citologia).

Estudo anátomo- patológico — **Macroscopia** — Globo ocular esquerdo colabado, me- dindo 16x13x12 mm. Córnea turva permitin- do visualizar massa esbranquiçada através a área pupilar. A superfície de corte demons- trou espessamento escleral sobretudo poste- riormente e câmara vítrea preenchida por material espesso, rugoso, de coloração acin- zentada.

Microscopia — As secções revelaram pre- sença de panus fibrovascular da córnea e au- sência do seu endotélio em grande exten- são além de hiper- celularidade do estroma, compatível com a idade do paciente. A câ- mara anterior estava preenchida por mate- rial eosinofílico acelular e extensas sinéquias anteriores estavam presentes. O cristalino

evidenciava sinais de catarata através a liquefação do seu córtex e da formação de glóbulos de Morgagni. Moderado infiltrado inflamatório crônico se fazia presente no corpo ciliar e coróide. A retina não foi reconhecida nas secções. A câmara vítrea continha grande quantidade de material fortemente basofílico (Fig. 4). Gliose e fibrose se faziam presentes entre tal material (Fig. 5) que era constituído por estruturas sugestivas de células fossilizadas, mostrando calcificação individual (Fig. 6). A esclera exibia hiper celularidade e aumento da espessura mais acentuado posteriormente.

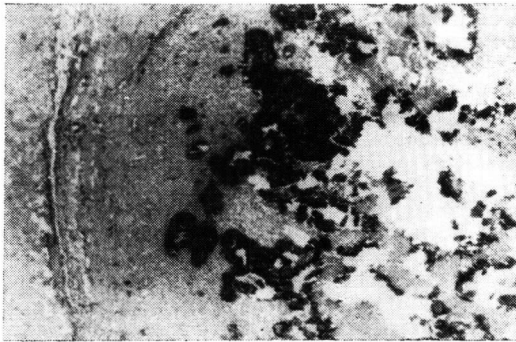


Fig. 4 — Fotomicrografia — Material fortemente basofílico se fazia presente na câmara vítrea. H.E. 10x10. (Caso n.º 2).

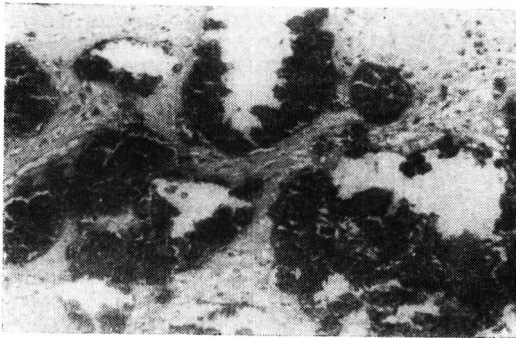


Fig. 5 — Fotomicrografia — Maior aumento permite apreciar tecido glial e fibroso entre as massas de material fortemente basofílico existente na câmara vítrea. H.E. 10x20. (Caso n.º 2).

COMENTÁRIOS

Apesar de descrita desde o início deste século, a regressão espontânea de retinoblastoma constitui fato de ocorrência pouco comum e consequentemente raramente relatada na literatura oftalmológica, sobretudo



Fig. 6 — Fotomicrografia — Demonstra células fossilizadas exibindo calcificação individual. H.E. 10x40. (Caso n.º 2).

com a respectiva comprovação histopatológica. Desconhecemos, inclusive, casos semelhantes aos nossos descritos na literatura oftalmológica nacional. Assim, Knieper (1911) descreveu pela primeira vez a regressão espontânea de retinoblastoma em menino que sendo portador da neoplasia bilateralmente teve o seu globo ocular direito enucleado aos dez meses de vida sendo o diagnóstico confirmado histopatologicamente. Apesar dos pais terem recusado a enucleação do globo ocular esquerdo, a criança frequentava uma instituição para cegos onze anos após, apresentando o globo ocular esquerdo em tísica bulbar. No mesmo ano, De Kleijn (1911) publicou caso de criança do sexo feminino portadora de retinoblastoma histopatologicamente confirmado após a enucleação do olho direito aos oito meses de vida. Cinco meses depois, teve o diagnóstico clínico de retinoblastoma no olho remanescente que evoluiu para tísica bulbar sem que nenhum procedimento terapêutico fosse empregado. Passados cinco anos, este globo ocular, em tísica bulbar, foi enucleado e o estudo anátomo-patológico revelou a regressão da neoplasia antes existente. Outros relatos referentes ao problema de regressão espontânea de retinoblastomas foram subsequentemente publicados na literatura oftalmológica até que Steward, Smith e Arnold (1956) ao apresentarem mais um caso, conseguiram reunir os quinze casos naquela época já existentes na literatura. Posteriormente, Boniuk e Zimmerman (1962), ao estudarem quatorze casos de regressão espontânea total de retinoblastoma contribuíram para a literatura com a maior série de casos até hoje reunida. Mais recentemente, Khodadoust, Roozitalab, Smith e Green (1977), acrescentaram mais três casos que ocorreram em irmãos, revisando todos aqueles casos de regressão espontânea total ou parcial de retinoblastomas existentes na literatura. O estudo dos referidos autores re-

vela a existência de apenas cinquenta e três casos de regressão total de retinoblastoma e de oito casos de regressão parcial da neoplasia descritos até aquela data. São os mesmos autores que chamam atenção para o fato de que os casos reportados por Meller (1915), Verhoeff (1952), Verhoeff (1966) e Lee (1973) não terem sido incluídos na revisão pois os pacientes haviam sido submetidos previamente à radioterapia.

Dos cinquenta e três casos de regressão espontânea total de retinoblastoma analisados por Khodadoust, Roozitalab, Smith e Green (1977), vinte e sete casos foram diagnosticados durante os primeiros cinco anos de vida, seis casos entre os seis e os dez anos, cinco casos entre os onze e os vinte anos, quatro casos tiveram o diagnóstico estabelecido durante terceira década da vida, cinco casos durante a quarta década enquanto que os seis casos restantes foram diagnosticados após os quarenta anos de idade.

Observaram ainda os referidos autores que nestes cinquenta e três casos de regressão espontânea total o tumor ocorreu bilateralmente em quarenta e seis enquanto que nos sete outros casos o tumor ocorreu unilateralmente. Trinta e cinco pacientes daqueles quarenta e seis nos quais o tumor ocorreu bilateralmente apresentaram a regressão espontânea total do retinoblastoma unilateralmente enquanto que a regressão espontânea foi observada bilateralmente nos onze casos restantes. Em vinte e dois dos quarenta e seis casos de regressão espontânea total com tumor bilateral, o globo ocular apresentando a regressão espontânea do tumor foi enucleado mostrando ausência do tumor e presença de calcificação. O diagnóstico nos vinte e quatro casos restantes foi baseado no estudo histopatológico do olho que não apresentava regressão em dezessete casos e baseado em achados clínicos nos sete casos restantes. Já dos sete casos de regressão espontânea total com tumor unilateral, o globo ocular apresentando a regressão foi enucleado em seis casos e em um caso o diagnóstico foi baseado apenas no quadro clínico da lesão.

Ao analisarem os oito casos de regressão parcial de retinoblastomas existentes na literatura Khodadoust, Roozitalab, Smith e Green (1977) observaram que em seis casos o tumor foi diagnosticado durante os três primeiros anos de vida enquanto que nos dois outros casos os pacientes contavam quatro anos de idade na ocasião do diagnóstico. Nestes oito casos de regressão parcial, todos tiveram confirmação histopatológica e o tumor ocorreu bilateralmente em sete casos. No entanto, a regressão parcial ocorreu bilateralmente em apenas um caso e portanto foi unilateral nos outros seis casos.

Os resultados da análise dos sessenta e um casos de regressão espontânea de retinoblastomas realizada por Khodadoust, Roozitalab, Smith e Green (1977) indicam que: a) as regressões totais são muito mais frequentes que as parciais, b) o diagnóstico foi predominantemente estabelecido nos primeiros cinco anos de vida mesmo levando em conta que em dezoito casos de regressão total o diagnóstico foi estabelecido entre idades que variaram dos seis até sessenta e dois anos de idade. c) os tumores foram predominantemente bilaterais tanto nas regressões totais quanto nas parciais, d) nos casos de regressão total ou parcial predominaram as regressões unilaterais, e) na maioria dos casos existiu história clínica de olho inflamado e doloroso, f) o mecanismo desencadeador da regressão espontânea dos retinoblastomas é desconhecido.

A comparação entre os achados acima mencionados e aqueles encontrados em nossos dois pacientes levam a concordar com os referidos autores. Assim, a) os nossos pacientes representaram casos de regressão total de retinoblastoma desde que o estudo histopatológico deixou de evidenciar a presença de células viáveis, b) o diagnóstico foi feito quando as crianças contavam um ano e um mês e dois anos e cinco meses de idade, respectivamente, c) ambos os casos foram de retinoblastoma bilateral, d) no entanto, a regressão tumoral ocorreu unilateralmente em ambos, e) os dois pacientes foram inicialmente atendidos por oftalmologistas os quais diante do quadro inflamatório apresentado prescreveram medicações tópicas, provavelmente não suspeitando a presença da neoplasia. Somente após a evolução para tísica bulbar dos referidos olhos e após o desenvolvimento da sintomatologia decorrente do crescimento tumoral nos olhos opostos, foi levantada a suspeita clínica de retinoblastoma, f) o estudo clínico-patológico dos dois casos não nos permitiu estabelecer o mecanismo através o qual se iniciou o processo de regressão espontânea dos tumores. No que diz respeito a este último aspecto Khodadoust, Roozitalab, Smith e Green (1977) mencionaram a necrose decorrente do crescimento tumoral ultrapassando a capacidade de suprimento sanguíneo. o papel inibidor do cálcio e o desenvolvimento de fator imunológico. A necrose tumoral é frequente nos retinoblastomas e os casos estudados por Lee (1973) e Andersen e Jensen (1974) parecem favorecer o papel da mesma na regressão espontânea dos retinoblastomas. Por outro lado, Marback, Gomes e Castelo Branco Neto (1973) ao relatarem caso de retinoblastoma causando hifema espontâneo, enfatizaram o papel da extensa necrose tumoral observada, na gênese da hemorragia e no desenvolvimen-

to de rubeose, como resposta à anóxia. Vale salientar que este mesmo caso já exibiu extensas áreas de calcificação de permeio às áreas de necrose tumoral o que nos leva a crer que a calcificação ocorra secundariamente à necrose.

Quanto ao desenvolvimento de defesa imunológica através a qual pudesse ser desencadeada a regressão do retinoblastoma, Khodadoust, Roozitalab, Smith e Green (1977) lembram ainda que existem exemplos nos quais a regressão em determinada área foi seguida de crescimento tumoral em outras áreas do mesmo globo ocular. Além disso, existem pacientes nos quais o tumor regrediu em um olho enquanto continuava o crescimento tumoral no olho oposto. Finalmente, deve ser levado em conta que Ioachim (1976) observou abundante infiltrado constituído por linfócitos, macrófagos e plasmócitos presente em alguns carcinomas do pulmão, testículo e mama bem como em melanomas e doença de Hodgkin, indicando que tal infiltrado representa resposta imunológica à antígenos produzidos pelas referidas neoplasias. Tal tipo de reação não foi observada em nossos casos, pelo menos na ocasião do diagnóstico histopatológico e igualmente não foi referida em nenhum dos exemplos de regressão espontânea de retinoblastoma previamente descritos.

RESUMO

São relatados os aspectos clínicos e histopatológicos de dois casos de regressão espontânea de retinoblastoma. Os pacientes eram portadores de retinoblastoma bilateral. Entretanto, a regressão espontânea ocorreu unilateralmente em ambos. Os globos oculares nos quais observou-se a regressão espontânea total, traduzida histologicamente pela ausência de células viáveis, apresentaram processo inflamatório prévio que evoluiu para tísica bulbar. São comentados os mecanismos possivelmente envolvidos na regressão espontânea destas neoplasias.

SUMMARY

Two cases of spontaneous regression of retinoblastoma are related clinicopathologically. Both patients

had bilateral retinoblastoma but the spontaneous regression was unilateral. The eyes showing total spontaneous regression of retinoblastoma disclosed no viable and calcified cells. Clinically the eyes were phthisical and there was a history of previous inflammation. The mechanisms involved in the spontaneous regression of retinoblastoma are commented.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSEN, S. R. & JENSEN, O. A. — Retinoblastoma with necrosis of central retinal artery and vein and partial spontaneous regression. *Acta Ophthalmol.* 52: 183, 1974.
2. BONIUK, M. & ZIMMERMAN, L. E. — Spontaneous regression of retinoblastoma. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2: 525, 1962.
3. De KLEIJN, A. — Über die Frage Spontanheilung bei Gliomata retinae. Albrecht von Graefes. *Arch. Klin. Ophthalmol.* 80: 371, 1911.
4. IOACHIM, H. L. — The stromal reaction of tumors: an expression of immune surveillance. *J. Natl. Cancer. Inst.* 57: 465, 1976.
5. KNIEPER, C. — Ein Fall von doppelseitigen Glioma retinae mit Enucleation des einen und nunmehr fast 11 jähriger Atrophie des andern Auges. Albrecht von Graefes. *Arch. Klin. Ophthalmol.* 78: 310, 1911.
6. KHODADOUST, A. A.; ROOZITALAB, H. M.; SMITH, R. E. & GREEN, W. R. — Spontaneous regression of retinoblastoma. *Survey of Ophthalmol.* 21: 467, 1977.
7. LEE, W. R. — Retinal infarction of retinoblastoma secondary to retinal artery occlusion following irradiation. Read at 12th Annual Meeting of the European Ophthalmic Pathology Society, Dublin, May, 1973. In: KHODADOUST, A. A.; ROOZITALAB, H. M.; SMITH, R. E. & GREEN, W. R. — Spontaneous regression of retinoblastoma. *Survey of Ophthalmol.* 21: 467, 1977.
8. MARBACK, R. L.; GOMES, N. F. & CASTELO BRANCO NETO, E. — Retinoblastoma causa de hifema espontâneo. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 32: 117, 1973.
9. MELLER, J. — On the retrogression of retinal glioma. *Am. J. Ophthalmol.* 32: 193, 1915.
10. STEWARD, J. K.; SMITH, J. L. S. & ARNOLD, E. L. — Spontaneous regression of retinoblastoma. *Br. J. Ophthalmol.* 40: 449, 1956.
11. VERHOEFF, F. H. — Retinoblastoma sucessfully treated with X-rays: Normal vision retained after thirty four years. *Arch. Ophthalmol.* 48: 720, 1952.
12. VERHOEFF, F. H. — Retinoblastoma undergoing spontaneous regression. *Am. J. Ophthalmol.* 62: 573, 1966.