

MIGUEL SANDRONE DE ABREU

RETINOBLASTOMA: UM ESTUDO CITOGENÉTICO

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À COORDENAÇÃO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS NA ÁREA DE GENÉTICA.

CURITIBA

1987

PARA ELISABETH,
SANDRONE E PÂMERA

À MEMÓRIA DE MEU PAI,
A MINHA MÃE.

Ao PROF. DR. FRANCISCO ANTÔNIO MARÇALLO,
ORIENTADOR
À DRª MARIA DE NAZARÉ TRINDADE MARQUES,
SUPERVISORA
Ao DR. RUBENS MARQUES DOS SANTOS,
PELO EXEMPLO DE VIDA.

EM ESPECIAL, AOS PEQUENOS PACIENTES, QUE,
EM SUA INOCÊNCIA, CONVIVEM COM A ESPERANÇA.

AGRADECIMENTOS

- PROF. DR. FRANCISCO ANTÔNIO MARÇALLO, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA DO SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E UNIDADE DE GENÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, POR SUA ORIENTAÇÃO E DEDICAÇÃO, SEMPRE QUE DELAS NECESSITEI.
- DRª MARIA DE NAZARÉ TRINDADE MARQUES, DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA-OTORRINOLARINGOLOGIA E LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, PELA SUPERVISÃO E APOIO CONSTANTE DURANTE A ELABORAÇÃO DESTA TRABALHO.
- PROF. DR. NASSIM DA SILVEIRA CALIXTO, DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA-OTORRINOLARINGOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, PELO APOIO.
- SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE: DR. JOÃO AUGUSTO MOREIRA TEIXEIRA, DR. EDUARDO NASCIMENTO, DRª MARIA DO CARMO LIMA RODRIGUES E DRª. ZAIRA MEDEIROS LOUREIRO.
- DRª IRIS FERRARI, DEPARTAMENTO DE GENÉTICA E MATEMÁTICA APLICADA À BIOLOGIA - LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, PELO APOIO.
- SR. SILVIO AVELINO DOS SANTOS, SRTA. MARIA LÚCIA MACHADO, LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DA FACULDADE DE

MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, PELO APOIO.

- DR. ALFREDO JOSÉ A. BARBOSA, LABORATÓRIO DE PATOLOGIA NEURO-ENDÓCRINA DO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINA LEGAL DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, PELO APOIO.
- PROFA. ZÉLIA RIBEIRO LELLIS, LABORATÓRIO DE CITOGÊNÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, PELA COLABORAÇÃO.
- DR. WALTER PINTO JÚNIOR, PELO APOIO.
- DR. CARLOS GUILHERME G. PORCIÚNCULA, PELO INCENTIVO E GRANDE AMIZADE.
- PROFESSORES DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.
- SRTA. ALTAIR XAVIER DA SILVA PELA REVISÃO DE LINGUAGEM DO TEXTO.

SUMÁRIO

	PÁGINA
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
RESUMO	xii
I APRESENTAÇÃO	1 - 4
II HISTÓRICO	5 - 11
III CONSIDERAÇÕES GERAIS	12 - 55
1. HEREDITARIEDADE, EPIDEMIOLOGIA E GENÉTICA ..	12 - 32
2. DIAGNÓSTICO	33 - 36
3. IDADE AO DIAGNÓSTICO	37 - 39
4. PATOLOGIA, ESTADIAMENTO E VIAS DE DISSEMINAÇÃO	40 - 45
5. ASSOCIAÇÃO DE RETINOBLASTOMA E OUTRAS ENTIDADES MÓRBIDAS	46 - 48
6. TRATAMENTO	49 - 50
7. ACONSELHAMENTO GENÉTICO	51 - 55
IV OBJETIVO	56
V MATERIAL	57 - 59
VI MÉTODOS	60 - 67
1. ESTUDO CITOGENÉTICO EM SANGUE PERIFÉRICO ...	60 - 64
2. ESTUDO GENÉTICO CLÍNICO	64 - 67
VII RESULTADOS	68 - 75

	1. ESTUDO CITOGENÉTICO EM SANGUE PERIFÉRICO ...	68 - 69
	2. ESTUDO GENÉTICO CLÍNICO	69 - 71
	3. ANÁLISE DA TÉCNICA DE CULTURA DE LINFÓCITOS MODIFICADA PELO AUTOR.....	71 - 75
VIII	DISCUSSÃO	76 - 81
	1. CONSIDERAÇÕES SOBRE OS MODELOS PROPOSTOS PARA A ETIOLOGIA DO RETINOBLASTOMA	76 - 77
	2. ESTUDO CITOGENÉTICO EM SANGUE PERIFÉRICO ...	78 - 79
	3. ESTUDO GENÉTICO CLÍNICO	79 - 81
IX	CONCLUSÕES	82 - 83
X	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84 - 98

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA		PÁGINA
1	FOTO EVIDENCIANDO O COMPROMETIMENTO FACIAL DE UM PACIENTE COM RETINOBLASTOMA	4
2	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE CROMOSSOMO 13, COMPARANDO METÁFASE E PRÓFASE	26
3	ESQUEMA DO CROMOSSOMO 13, COMPARANDO ESTUDO DE VÁRIOS AUTORES PARA AVALIAR AS DELEÇÕES ENCONTRADAS	28
4	ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DO NÍVEL DE RESOLUÇÃO OBTIDO NOS ESTÁGIOS DA DIVISÃO CELULAR AO ESTUDAR O CROMOSSOMO 13	32
5	FOTO DE UM PACIENTE DE NOSSA CASUÍSTICA EVIDENCIANDO O PONTO BRANCO - "LEUCOCORIA" - NO OLHO E	35
6	MAPA ESQUEMÁTICO DO ESTADO DE MINAS GERAIS, LOCALIZANDO A PROCEDÊNCIA DOS PACIENTES ..	58
7	PADRÕES DE DIVISÃO CELULAR OBTIDOS COM A TÉCNICA MODIFICADA PELO AUTOR	72
8	MONTAGEM FOTOGRÁFICA DE QUATRO DIVISÕES CELULARES DA CULTURA DE LINFÓCITOS DE UM DOS PACIENTES	75

LISTA DE TABELAS

TABELA		PÁGINA
1	INCIDÊNCIA DE RETINOBLASTOMA EM DIVERSAS LOCALIDADES, NO PERÍODO DE 1894 A 1975	14
2	EXPRESSÃO, EM PORCENTAGEM, DA LATERALIDADE E HEREDITARIEDADE DO RETINOBLASTOMA	17
3	PROBABILIDADE DE UM TUMOR VIR A SER BILATERAL EM RELAÇÃO À IDADE DE APARECIMENTO	53
4	RELAÇÃO DE PACIENTES E ALGUNS PAIS ESTUDADOS NO PRESENTE TRABALHO	59
5	DADOS COLETADOS RELATIVOS AOS PACIENTES (I)	66
6	DADOS COLETADOS RELATIVOS AOS PACIENTES (II)	67
7	RESULTADOS DA ANÁLISE CITOGENÉTICA DOS PACIENTES DO PRESENTE ESTUDO	70
8	RESULTADO DA ANÁLISE CITOGENÉTICA RELATIVA AOS PAIS ESTUDADOS	70
9	ANÁLISE REFERENTE À SIMETRIA DE ACOMETIMENTO DO RETINOBLASTOMA NOS PACIENTES ESTUDADOS	73
10	PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES OBSERVADAS PELOS FAMILIARES, RELACIONADAS SOB FORMA DE PORCENTAGEM	73
11	DADOS SOBRE A IDADE MÉDIA EM MESES, QUANDO DA OBSERVAÇÃO DAS PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES, E IDADE AO DIAGNÓSTICO FIRMADO	73

LISTA DE ABREVIATURAS

R-	RETINOBLASTOMA.
DP-	DIÂMETRO PAPILAR.
I.O.	INTRA-OCULAR.
E.O.	EXTRA-OCULAR.
O.E.	OLHO ESQUERDO.
O.D.	OLHO DIREITO.
A.O.	AMBOS OS OLHOS.
F-	FEMININO.
M-	MASCULINO.
U-	UNILATERAL.
B-	BILATERAL.
QT-	QUIMIOTERÁPICO.
RXT-	RADIOTERÁPICO.
ISCN-	INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE. (SISTEMA INTERNACIONAL DE NO MENCLATURA PARA CITOGENÉTICA HUMANA)
MTX-	METHOTREXATE.
CNPq-	CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (ANTIGO CONSELHO NACIONAL DE PESQUISAS)

ESTE TRABALHO TEVE O AUXÍLIO FINANCEIRO DO CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq), PROCESSO - 403357/83.

RESUMO

O PRESENTE TRABALHO FAZ UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O RETINOBLASTOMA, ENFOCANDO DIVERSOS ASPECTOS: HISTÓRIA, ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO.

FAZ UM ESTUDO GENÉTICO, CLÍNICO E CITOGENÉTICO DE PACIENTES AFETADOS PELO RETINOBLASTOMA.

FORAM ESTUDADOS 12 CASOS, 11 UNILATERAIS E UM BILATERAL, TODOS OS PACIENTES SENDO NATURAIS DO ESTADO DE MINAS GERAIS.

PARA O ESTUDO CITOGENÉTICO, FOI USADA CULTURA DE LINFÓCITOS EM SANGUE PERIFÉRICO, COM TÉCNICA MODIFICADA PELO AUTOR, QUE POSSIBILITA O ESTUDO, EM UMA MESMA CULTURA, DE CROMOSSOMOS METAFÁSICOS, PROMETAFÁSICOS E PROFÁSICOS.

NO PRESENTE ESTUDO, NÃO FOI OBSERVADO RETINOBLASTOMA DA FORMA CITOGENÉTICA, OU SEJA, COM DELEÇÃO 13q14, A QUAL TEM SIDO RESPONSABILIZADA POR DIVERSOS AUTORES PELO APARECIMENTO DESTA AFECÇÃO EM UMA PARCELA DE PACIENTES.

SUMMARY

THIS PAPER IS A REVIEW OF THE RETINOBLASTOMA LITERATURE. IT FOCUSSES: HISTORY, ETIOLOGY AND DIAGNOSTIC - ASPECTS AND ALSO GENETIC COUNSELLING.

IT'S A CLINICAL GENETIC AND CYTOGENETIC STUDY OF INDIVIDUALS WITH RETINOBLASTOMA.

TWELVE PATIENTS FROM THE STATE OF MINAS GERAIS - WERE EXAMINED. ELEVEN OF THEM HAD AN UNILATERAL AFFECTION AND ONLY ONE HAD A BILATERAL FORM OF RETINOBLASTOMA.

THIS CYTOGENETIC STUDY HAS BEEN DONE THROUGH CULTURES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES, WITH MODIFICATE TECHNIC BY THE AUTHOR, THAT ENABLES HIM TO STUDY THE CULTURE OF METAPHASIC, PROMETAPHASIC AND PROPHASIC CHROMOSOMES.

IN THIS STUDY THE AUTHOR DID NOT FIND THE CYTOGENETIC RETINOBLASTOMA (DELETION 13q14) THAT SOME AUTHORS CONSIDER THE CAUSE OF THIS DISEASE IN SOME PATIENTS.

I - APRESENTAÇÃO

A ATUALIDADE E IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DO RETINOBLASTOMA (R) DEVE-SE AO FATO DE NÃO ESTAR DEFINITIVAMENTE ESTABELECIDO A SUA ETIOPATOGENIA, APESAR DOS CONSTANTES ESFORÇOS EMPREGADOS EM PESQUISAS NESSE SENTIDO, DESDE A PRIMEIRA DESCRIÇÃO DA MOLÉSTIA.

PARA FRANÇOIS E COLS. (1975), "O RETINOBLASTOMA PERMANECE UMA DOENÇA SEVERA. APESAR DOS MÉTODOS DE TRATAMENTO APERFEIÇADOS, EM MÉDIA 19% DAS CRIANÇAS AFETADAS AINDA MORREM EM DECORRÊNCIA DESTA CONDIÇÃO PATOLÓGICA NOS ESTADOS UNIDOS, E POR VOLTA DE 1% DAS MORTES POR CÂNCER NA PRIMEIRA INFÂNCIA É DEVIDO AO RETINOBLASTOMA".

YUNIS & RAMSAY (1978) DESCREVEM DOIS GRUPOS DE INDIVÍDUOS QUE APRESENTAM UMA PREDISPOSIÇÃO AO R. O PRIMEIRO É AQUELE EM QUE OS INDIVÍDUOS HERDAM UMA PREDISPOSIÇÃO AO TUMOR EM UM PADRÃO MENDELIANO AUTOSSÔMICO DOMINANTE; UM SEGUNDO GRUPO É REPRESENTADO POR INDIVÍDUOS PORTADORES DE UMA DELEÇÃO PARCIAL DO BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO 13.

ESTE SEGUNDO GRUPO É DE PARTICULAR IMPORTÂNCIA, POIS ELE MOSTRA "A ÚNICA CONDIÇÃO CONHECIDA, NO HOMEM, NA QUAL UM DEFEITO CROMOSSÔMICO ESPECÍFICO PODE OCORRER PRÉ-ZIGOTICAMENTE, E CONSISTENTEMENTE PREDISPOR A UM TUMOR ESPECÍFICO".

FRANÇOIS (1977b) E SPARKES E COLS. (1983) CHEGAM A QUESTIONAR SE TODO R NÃO ESTARIA LIGADO A UMA "DELEÇÃO CROMOSSÔMICA, MESMO QUE SUBMICROSCÓPICA".

SOBRE A IMPORTÂNCIA DA HEREDITARIEDADE, PODEMOS CITAR DEGOUVÊA (1910), FAZENDO REFERÊNCIA A PUBLICAÇÃO SUA NO BOLETIM DA SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA DO RIO DE JANEIRO, EM 1886:

"LE 4 AVRIL, 1872, M.M.L. ..., AVOCAT BIEN CONNU À RIO DE JANEIRO, AMENA CHEZ MOI, SON ENFANT UNIQUE, DU SEXE MASCULIN, ÂGE DE 2 ANS, ME DISANT QU'AYANT OBSERVÉ, QUELQUES MOIS APRÉS LA NAISSANCE DE L' ENFANT, UN REFLET CHATOYANT À LA PRUNELLE DE SON OEIL DROIT, REFLET QU' IL ATTRIBUA À UNE CARACTERE CONGÉNITALE, IL NE S' EN PRÉOCUPA PAS BEAUCOUP, ATTENDANT QUE SON ENFANT FÛT PLUS ÂGÉ POUR ALLER CONSULTER UN SPÉCIALISTE; MAIS LE PAUPIÈRES DE CET OEIL S'ÉTANT PRÉSENTÉES LA VEILLE TRÈS GONFLÉES, ET CRAIGNANT QUE CE GONFLEMENTE FÛT EN RAPPORT AVEC UNE AFFECTION PLUS GRAVE, IL PRIT LA RÉ SOLUTION DE NE PLUS RETARDER LA CONSULTATION".

APÓS TRATAMENTO DO EDEMA, FOI DIAGNOSTICADO UM GLIOMA DE RETINA, E O PACIENTE, ENTÃO, OPERADO. O PACIENTE RETORNOU À CONSULTA COM IDADE DE 21 ANOS, SOLICITANTO ORIENTAÇÃO, POIS IRIA CASAR-SE COM UMA MOÇA SEM HISTÓRIA DE NEOPLASIA FAMILIAL. O CASAMENTO OCORREU, E, DOS SETE FILHOS DO CASAL, DOIS, O SEGUNDO E O TERCEIRO, AMBOS DO SEXO FEMININO, APRESENTARAM GLIOMA DE RETINA.

TERMINA DEGOUVÊA DIZENDO:

"NOTRE CAS SE DIFFÉRENCIE DES DEUX PRÉCÉDENTS PAR SE FAIT QUE CHEZ LUI LE GERME EMBRYONNAIRE DU NÉOPLASME FUT TRANSMIS PAR LE PÈRE, TANDIS QUE CHEZ LES DEUX AUTRES IL LE FUT PAR LES MÈRES".

A OBSERVAÇÃO DE QUE A INCIDÊNCIA DE 1/82.000 (1912-1919) NA FINLÂNDIA (FRANÇOIS E COLS., 1975), SOBE A NÍVEL DE 1/10.000 (1955-1975) EM JOHANNESBURG - (ERWENNE,

1981), SOMADA AOS FATOS ACIMA DESCRITOS - HEREDITARIETADE E ETIOLOGIA - É QUE NOS DÃO ENTUSIASMO PARA O ESTUDO DESTA ENTIDADE PATOLÓGICA.

ATUALMENTE, PROCURA-SE O DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS, SE POSSÍVEL ATÉ DAS MÍNIMAS ALTERAÇÕES, ASSIM COMO OUTRAS PROVAS ENZIMÁTICAS (ESTERASE D, ENTRE OUTRAS) PARA QUE UM DIAGNÓSTICO PRECOCE POSSA SER FEITO, POSSIBILITANDO, ASSIM, UM TRATAMENTO TAMBÉM PRECOCE , ALÉM DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO COMPATÍVEL.

NESSE SENTIDO, O ESTUDO CROMOSSÔMICO DE ALTA RESOLUÇÃO É DA MAIOR IMPORTÂNCIA, MOTIVO PELO QUAL ESTE TRABALHO A ISSO FOI DIRIGIDO.

A FIGURA 1 MOSTRA O ASPECTO DO COMPROMETIMENTO FACIAL EM UMA PACIENTE DO PRESENTE ESTUDO CUJO OLHO E FOI ACOMETIDO PELO RETINOBLASTOMA. A PACIENTE APRESENTAVA, AINDA , METÁSTASE PULMONAR. NESSE CASO, TANTO O DIAGNÓSTICO COMO O TRATAMENTO FORAM TARDIOS.



Fig. 1. Foto evidenciando o comprometimento facial em uma das pacientes por nós estudadas. Diagnóstico e tratamento foram tardios.

II- HISTÓRICO

O RETINOBLASTOMA, QUE TEVE SUA PRIMEIRA DESCRIÇÃO DATADA DE QUASE QUATROCENTOS ANOS, SEU TRATAMENTO, DE INÍCIO, PRECÁRIO E, HOJE, COM EXCELENTES RESULTADOS, SUA PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA TAMBÉM SUGERIDA HÁ MAIS OU MENOS CEM ANOS, VEM SENDO OBJETO DE ESTUDO DE VÁRIOS AUTORES PARA, EM CONSENSO, ESTABELECEM-SE SUA ETIOPATOGENIA, QUE PERMANECE NO TERRENO DAS PESQUISAS, POR APRESENTAR ESSA MOLÉSTIA MAIS DE UMA FORMA DE MANIFESTAÇÃO.

POR SÉCULOS, O R APRESENTAVA-SE COMO UMA AFECÇÃO QUE APENAS A CIRURGIÕES E OFTALMOLOGISTAS INTERESSAVA. HOJE, NO ENTANTO, O NÚMERO DE ESPECIALIDADES QUE DO SEU ESTUDO SE OCUPAM FOI AMPLIADO, E DENTRE ELAS ESTÁ A GENÉTICA.

FOI EM 1597 QUE PETRUS PAWIUS, CITADO EM BISHOP & MADSON (1975) E DUNPHY (1964), FAMOSO ANATOMISTA HOLANDÊS DE AMSTERDAM, QUE DESDE 1589 ERA PROFESSOR DE ANATOMIA EM LEIDEN, HOLANDA, DESCREVEU UMA NECRÓPSIA EM INDIVÍDUO QUE - TUDO INDICA - TERIA SIDO PORTADOR DE R; ESSA É A MAIS ANTIGA CITAÇÃO NA LITERATURA, A RESPEITO DESTE TUMOR.

A DESCRIÇÃO DO CASO RELATADO POR PAWIUS É, NA INTEGRA, A SEGUINTE:

"ON THE 7TH OF APRIL, 1597, IN THE PRESENCE OF THE SURGEONS M. JEAN SIMON AND ALBERT, I OPENED THE CRANIUM OF A THREE-YEAR-OLD INFANT. IT HAD BEEN SUFFERING FOR SOME MONTHS WITH AN ENORMOUS TUMOR OF THE LEFT EYE, SUCH THAT THE WHOLE OCULAR GLOBE WITH ALL THE MUSCLES MADE AN DU TWARD PROJECTION AND THIS MASS HAD

INCREASED IN SUCH PROPORTIONS THAT THE PROTUBERANCE HAD THE SIZE OF TWO FISTS. TWO WEEKS BEFORE DEATH, NEAR THE LEFT TEMPORAL MUSCLE, ANOTHER TUMOR WAS SEEN UNDER THE SKIN AND ADHERING TO THE CRANIUM. THE CRANIUM PRESENTED A SMALL OPENING BY WHICH THE TUMOR HAD EMERGED. THE CRANIUM BEING OPENED, WE FOUND THE MATERIAL OF THE TUMOR ENTIRELY BETWEEN THE BONE AND THE DURAMATER, THE BRAIN BEING PERFECTLY INTACT AND WITHOUT DAMAGE. THE TWO TUMORS BEING OPENED, WE FOUND THEM FILLED WITH A SUBSTANCE SIMILAR TO BRAIN TISSUE MIXED WITH THICK BLOOD AND LIKE CRUSHED STONE".

A 26 DE AGOSTO DE 1765, MR. HAYES, CITADO POR FARKAS (1977), APRESENTA, EM UM ENCONTRO DE MÉDICOS INGLESES , UM CASO DE PROVÁVEL E TÍPICO R BILATERAL, QUE EM 1767 É PUBLICADO NO MEDICAL OBSERVATIONS AND INQUIRIES COM O TÍTULO "THE CASE OF A DISEASED EYE COMMUNICATED TO MR. WILLIAN HUNTER BY MR. HAYES, SURGEONS", NOS SEGUINTE TERMOS:

"AT THE AGE OF 15 MONTHS, THE PARENTS NOTED A PECULIAR APPEARANCE IN THE LEFT EYE IN THE EVENING WHEN THE LIGHT WAS NOT STRONG. THEY WOULD LOOK IN AND SEE THE BOTTON OF THE EYE. THE EYE BECAME INFLAMED AND FOMENTATIONS AND LEECHES HAD BEEN USED , WHICH RESULTED IN SOME LESSENING OF THE INFLAMATION FOR A WHILE, BUT THEN EYE BECAME ENLARGED AND APPARENTLY HAD VERY LITTLE VISION."

AQUI DOIS PONTOS SÃO IMPORTANTES: PRIMEIRO, O USO DE SANGUESSUNGA COMO UMA DAS PRIMEIRAS FORMAS DE "TRATAMENTO" PARA O R; SEGUNDO, O BRILHO OCULAR VERIFICADO PELOS PAIS DA CRIANÇA.

APÓS ALGUNS MESES, É NOVAMENTE A CRIANÇA CONDUZIDA PELOS PAIS À PRESENÇA DE MR. HAYES, POIS VERIFICOU-SE A OCORRÊNCIA DE FATO SEMELHANTE NO OUTRO OLHO. É NESSA ÉPOCA QUE HAYES OBSERVA E DESCREVE O QUE MAIS TARDE, EM 1817, BEER, DE VIENA, IRIA ENFATIZAR COMO SINAL PARA O DIAGNÓSTICO DO R: O "OLHO DE GATO AMAURÓTICO", COMO É CONHECIDO NO BRASIL. AS PALAVRAS DE HAYES SÃO:

"THE EYE SEEMED TO HAVE LOST ITS DEEP BLACK APPEARANCE ... AND ACQUIRED A MORE CLEAR BRIGHT LOOK, SOMETHING RESEMBLING A CAT'S EYE IN DARK".

FATOS IMPORTANTES SÃO AINDA OBSERVADOS NO MESMO PACIENTE, QUE, AO SER LEVADO A MR. JOHN HUNTER, RECEBE DESTE INDICAÇÃO PARA O ESVAZIAMENTO OCULAR COMO A MELHOR FORMA DE ALÍVIO.

TAL PROCEDIMENTO FOI MUITO DISCUTIDO E DEPAROU VÁRIAS DIFICULDADES TÉCNICAS, MAS SERVIU PARA CHAMAR A ATENÇÃO PARA O FATO DE SE ESTAR DIANTE DE UM CRESCIMENTO CANCEROSO DEVENDO SER EXTIRPADO.

MESMO APÓS O ESVAZIAMENTO OCULAR TER SIDO LEVADO A CABO, O PACIENTE TEVE ÊXITO LETAL, SENDO QUE, NA AUTÓPSIA, DESCREVEU-SE O TUMOR COMO UMA "SUBSTÂNCIA BRANCA COAGULADA" E OBSERVOU-SE COMPROMETIMENTO DO NERVO ÓPTICO.

A LITERATURA GANHA ARTIGOS SOBRE R, E EM 1805, WILLIAN HEY, CITADO EM DUNHY (1964), CIRURGIÃO DA ENFERMARIA GERAL DE LEEDS, INGLATERRA, DENOMINA "FUNGUS HAEMATODES" A UM TUMOR OCULAR; NOVAMENTE A ENUCLEAÇÃO É LEMBRADA COMO FORMA DE TRATAMENTO DO PACIENTE. 1

EM 1809, CONTANDO ENTÃO 27 ANOS DE IDADE, JAMES WARDROP, CITADO EM DUNPHY (1964), PUBLICA O LIVRO "OBSER-

1 NESSA ÉPOCA (1805), O TRATAMENTO DO TUMOR OCULAR CONSISTIA NO USO DE VENTOSAS E SANGUESSUGAS E, TAMBÉM, NA DRENAGEM OU NO ESVAZIAMENTO DO GLOBO OCULAR.

VATIONS ON FUNGUS HAEMATODES OR SOFT CANCER", ONDE ANALISA 17 CASOS DA CONDIÇÃO PATOLÓGICA FAZENDO UM CORRELACIONAMENTO CLÍNICO DE MUITO BOM PADRÃO PARA A ÉPOCA, ENGLOBALANDO TUDO AQUILO QUE ATÉ ENTÃO ERA APRESENTADO ISOLADAMENTE PELOS DIVERSOS AUTORES, O QUE CONHECEMOS HOJE COMO R.

WARDROP É QUEM PELA PRIMEIRA VEZ PRECONIZA A ENUCLEAÇÃO DO OLHO AFETADO NOS ESTÁGIOS PRECOCES DA DOENÇA, POIS QUE, EM FASE ADIANTADA, ESSE RECURSO JÁ NÃO APRESENTA BONS RESULTADOS.¹

DURANTE OS 50 ANOS SUBSEQUENTES ÀS INOVAÇÕES PRECONIZADAS POR WARDROP, MUITAS AUTORIDADES NO MEIO MÉDICO MANIFESTARAM SUAS IDÉIAS A RESPEITO DO TRATAMENTO DO R, MAS TODAS ELAS ERAM RADICALMENTE CONTRA WARDROP.

OS MÉDICOS QUE SE OPUNHAM A WARDROP TINHAM RESPALDO ORA NA NÃO SALVAÇÃO DO PACIENTE APÓS A ENUCLEAÇÃO, ORA NO HORRÍVEL TRAUMA SOFRIDO PELO PACIENTE E QUIÇÁ PELO CIRURGIÃO, POIS TAIS CIRURGIAS ERAM REALIZADAS SEM O AUXÍLIO DE QUALQUER TIPO DE ANESTESIA.

DENTRE OS MAIS PREEMINENTES ADVERSÁRIOS DE WARDROP PODEMOS CITAR GEORGE GUNTHRIE, FUNDADOR DA "ROYAL WESTMINSTER INFIRMARY FOR DISEASES OF THE EYES" E ANTÔNIO SCARPA, MÉDICO ITALIANO, QUE DIZIA SER A ENUCLEAÇÃO UM PASSO PARA ACELERAR A MORTE DO PACIENTE. COM BENJAMIN TRAVERS, QUE FOI O PIONEIRO EM CIRURGIA OFTALMOLÓGICA NA INGLATERRA, TEMOS OUTRA OPINIÃO CONTRÁRIA ÀS EMITIDAS POR WARDROP.

RICHARD MIDDLEMORE, DE BIRMINGHAM, CITADO EM DUNPHY (1964), EM SEU LIVRO DE 1835 "TREATISE OF DISEASES OF THE EYE", PROPÕE APENAS A EVACUAÇÃO DO CONTEÚDO DO GLOBO OCULAR ATRAVÉS DE INCISÃO DA CÓRNEA.

¹ JAMES WARDROP, CITADO EM DUNPHY (1964), NASCEU EM 1782 NAS PROXIMIDADES DE EDIMBURGO, INGLATERRA. FOI, DURANTE CERTA ÉPOCA, MÉDICO DO PRÍNCIPE REGENTE (MAIS TARDE REI JORGE IV). WARDROP OBSERVOU E DESCREVEU A DECUSSAÇÃO DO NERVO ÓPTICO.

SIR WILLIAM LAWRENCE, DE LONDRES, EM 1833, PROPÕE O TRATAMENTO CLÍNICO COM MERCÚRIO PARA ESSA PATOLOGIA EM SUBSTITUIÇÃO AO VIOLENTO PROCEDIMENTO QUE É A EVISCERAÇÃO OU A ENUCLEAÇÃO PRECONIZADA POR MIDDLEMORE.¹

WILLIAM MACKENZIE, EM 1833, CITADO POR DUNPHY (1964), FAZIA SANGRIA DO PACIENTE E OPERAVA-O ANTES QUE ESTE RECOBRASSE A CONSCIÊNCIA.

APÓS 1850, O OFTALMOSCÓPIO, INICIALMENTE USADO POR HELMHOLTZ, VAI DAR OPORTUNIDADE AOS MÉDICOS PARA UM EXAME MAIS ACURADO DAS PATOLOGIAS DO OLHO. COM O CLOROFÓRMIO E O ÉTER, TAMBÉM RECÉM-DESCOBERTOS, INICIA-SE UMA NOVA FASE, POIS AS CIRURGIAS SÃO ENTÃO REALIZADAS COM MAIOR SEGURANÇA (DUNPHY, 1964).

EM 1836, LANGENBECH E CHARLES ROBIN USAM O MICROSCÓPIO PARA O ESTUDO DA PATOLOGIA OCULAR E APÓS EXTENSIVAS PESQUISAS HISTOLÓGICAS CONCLUEM ESTAR NA RETINA A ORIGEM DESTA CONDIÇÃO PATOLÓGICA (DUNPHY, 1964).

VON GRAEFE, EM 1864, USA O TERMO "SARCOMA DE RETINA", PRECONIZANDO A RETIRADA DA MAIOR QUANTIDADE POSSÍVEL DO COTO DO NERVO ÓPTICO, POIS A POSSIBILIDADE DE INFILTRAÇÃO POR ESTA VIA SERIA POSSÍVEL NAQUELA DOENÇA, COMO CITADO EM DUNPHY (1964).

R. VIRCHOW, CITADO EM DUNPHY (1964), UM PATOLOGISTA DE RENOME E RESPEITO, USA O TERMO GLIOSARCOMA, NOME QUE PERDUROU POR MUITOS ANOS COMO DENOMINAÇÃO DESTA CONDIÇÃO PATOLÓGICA.

FORAM OS TRABALHOS DE S. FLEXNER, EM 1891, E DE H. WINTERSTEINER, EM 1894, QUE ESTABELECEM A ORIGEM NEURAL DO TUMOR, SUGERINDO, ENTÃO, O NOME DE NEUROEPITELIOMA PARA A PATOLOGIA. EM 1918, B. FISCHER SUGERE A DENOMINAÇÃO DE NEUROBLASTO

¹ GEORGE BARTISH, DE KÖNIGSBERG, PUBLICOU, EM 1583, O PRIMEIRO LIVRO DE OFTALMOLOGIA NA ALEMANHA, TENDO ENTÃO DESCRITO A TÉCNICA DE REMOÇÃO DO OLHO USANDO-SE UMA TRAÇÃO COM UM FIO E UMA COLHER PARA SECÇÃO E RETIRADA DO GLOBO OCULAR.

O CLOROFÓRMIO É DESCOBERTO POR SIMPSON, EM 1847, COMO CITA DUNPHY (1964).

MA, BASEADA NA ORIGEM EMBRIONÁRIA DESTE TUMOR (CF. DUNPHY , 1964).

O TERMO RETINOBLASTOMA É USADO PELA PRIMEIRA VEZ EM 1922 POR VERHOEFF E, EM 1926, É APROVADO PELA AMERICAN OPH_UTHALMOLOGICAL SOCIETY (CF. FARKAS, 1977).

OUTRAS DENOMINAÇÕES PARA DESIGNAR O R JÁ HAVIAM SI_UDO USADAS POR ALGUNS AUTORES. ASSIM É QUE TEMOS: "SOFT CAN_UCER", POR HAYES, EM 1765; "FUNGUS HAEMATODES", POR HEY, EM 1805; "MEDULLARY CANCER", POR ALBERNATHY, EM 1809; "FUNGUS ME_UDULLOUS", POR MANNOIR, EM 1820; "SPONGOID TUMOR", POR MACKEN_UZIE, EM 1830, E "ENCEFALOID CANCER" POR WALTUR, EM 1853 (FAR_UKAS, 1977).

ATUALMENTE, EM ALGUNS PAÍSES DA EUROPA PODE-SE EN_UCONTRAR O USO DO TERMO GLIOMA DE RETINA, DEVIDO À INFLUÊNCIA DE VIRCHOW NO MEIO MÉDICO DAQUELA REGIÃO.

O TRATAMENTO DESTA CONDIÇÃO PATOLÓGICA COMEÇA A TER ÊXITO. EM 1861, HIRSCHBERG CONSEGUE UMA SOBREVIDA DE 6,5% , ELEVANDO-SE PARA 13%, EM 1897, COM WINTERSTEINER; COM LEBER, EM 1916, A SOBREVIDA PASSA A 57% E, NO INSTITUTO DE PATOLOGIA DAS FORÇAS ARMADAS, EM 1939, A SOBREVIDA CHEGA A 59% (BISHOP & MADSON, 1975; FARKAS, 1977).

EM 1903, IRRADIAÇÃO IONIZANTE É USADA PELA PRIMEIRA VEZ EM PORTADORES DE R POR H.L. HILGARTNER, DE AUSTIN, NO TE_UXAS.¹

O ANO DE 1953 MARCA O INÍCIO DA APLICAÇÃO DA QUIMIO_UTERAPIA NO TRATAMENTO DO R, A PARTIR DA ASSOCIAÇÃO DA MOSTAR_UDA NITROGENADA À RADIOTERAPIA, NUM TRABALHO PIONEIRO DE CARL KUPFER. O GÁS MOSTARDA É LOGO SUBSTITUÍDO POR SEU ANÁLOGO, O TRIETHELENE MELAMINE (TEM), INTRODUZIDO POR GILLETE E BO-

¹ EM 1920, H. H. JANEWAY, USANDO O RÁDIO, OBTÉM PRESERVA_UÇÃO DA VISÃO NO SEGUNDO OLHO DE 20/30, FATO AVALIADO 19 ANOS MAIS TARDE POR SCHENBERG (BISHOP & MADSON, 1975).

DENSTEIN (FARIAS, 1977; DUNDY, 1964).

HOJE, O TRATAMENTO CURATIVO DO R É REALIZADO COM BA SE NOS PRINCÍPIOS ENUCLEAÇÃO, IRRADIAÇÃO E QUIMIOTERAPIA, E O TRATAMENTO PREVENTIVO É CONSTITUÍDO PELO ACONSELHAMENTO GENÉTICO, QUE VAI TENDO MAIOR IMPORTÂNCIA À MEDIDA EM QUE O DIAGNÓSTICO GENÉTICO É REALIZADO E AVALIADO COM MAIOR PRECISÃO.

TODO ESSE ESFORÇO DESENVOLVIDO POR TANTOS PESQUISADORES EM TÃO LARGO ESPAÇO DE TEMPO NÃO TERÁ SIDO EM VÃO, DESDE QUE O DIAGNÓSTICO DO R E SEU TRATAMENTO PRECOCE POSSAM SER REALIZADOS ATRAVÉS DO EXAME CUIDADOSO DO GRUPO DE RISCO, JUNTO COM O EXAME FÍSICO GERAL E LOCAL, ACRESCIDOS AMBOS DE PROCEDIMENTOS CADA VEZ MAIS APRIMORADOS - OS TESTES LABORATORIAIS QUANTITATIVOS E QUALITATIVOS DA ESTERASE D E A ANÁLISE DO CARIÓTIPO, ENTRE OUTROS.

III- CONSIDERAÇÕES GERAIS

III-1 HEREDITARIEDADE, EPIDEMIOLOGIA E GENÉTICA

SOMENTE TRÊS SÉCULOS APÓS A PRIMEIRA DESCRIÇÃO DO R É QUE SUA INCIDÊNCIA FAMILIAL OU HEREDITÁRIA FOI OBSERVADA E DIVULGADA.

EM 1821, LERCHE, NA ALEMANHA, FAZ A PRIMEIRA NOTIFICAÇÃO AO PUBLICAR A OCORRÊNCIA EM UMA FAMÍLIA ONDE QUATRO DOS SETE FILHOS APRESENTAVAM R, SENDO QUE UMA DAS CRIANÇAS ERA ACOMETIDA DA AFECÇÃO EM AMBOS OS OLHOS. EM PARIS, SICHEL, EM 1860, FAZ REFERÊNCIA A UMA FAMÍLIA ONDE QUATRO DOS CINCO FILHOS ERAM AFETADOS PELO R, E EM 1868 VON GRAEFE FAZ IMPORTANTE OBSERVAÇÃO CHAMANDO A ATENÇÃO SOBRE A POSSIBILIDADE DE O R PODER OCORRER NAS GENEALOGIAS, EM LINHAS COLATERAIS (DUNPHY, 1964).

EM 1886, NO BRASIL, DEGOUVÊA (1910) PUBLICA O CASO DE UM PACIENTE QUE, AOS DOIS ANOS DE IDADE, FOI POR ELE TRATADO DE GLIOMA DE RETINA E, POSTERIORMENTE, AOS 21 ANOS DE IDADE, VOLTOU À CONSULTA PARA ORIENTAR-SE, POIS IRIA CASAR-SE COM UMA JOVEM NÃO AFETADA PELA DOENÇA, NÃO TENDO TAMBÉM CONHECIMENTO DE INDIVÍDUOS AFETADOS EM SUA FAMÍLIA. O CASAMENTO REALIZOU-SE E, DA PROLE, HOVE DOIS AFETADOS EM SETE FILHOS. COMO O PRÓPRIO DEGOUVÊA FAZ REFERÊNCIA, CARACTERIZA-SE ENTÃO, PELA PRIMEIRA VEZ NA LITERATURA ESPECIALIZADA, A PRESENÇA DO FATOR HEREDITÁRIO NESTA AFECÇÃO OCULAR HOJE CONHECIDA COMO R, SENDO TRANSMISSOR O PAI.

A MANIFESTAÇÃO DO R, TANTO NA FORMA DE LINHA HORIZONTAL COMO TAMBÉM NA LINHA VERTICAL, É TAMBÉM ACEITA E DESCRITA POR DIVERSOS AUTORES, DENTRE ELAS FALLS & NEEL (1951).

A TABELA 1 REÚNE DADOS DE DIVERSOS PAÍSES SOBRE A INCIDÊNCIA DO R; NELA PODEMOS VERIFICAR QUE HÁ UM NÍTIDO AUMENTO DESSA INCIDÊNCIA, SUBINDO DE 1/82.000 NA FINLÂNDIA, NO PERÍODO DE 1912 A 1919 (FRANÇOIS E COLS., 1975), PARA 1/10.000, NO PERÍODO DE 1955 A 1975, EM JOHANNESBURG (ERWEINE, 1981).

ESSE AUMENTO É ATÉ CERTO PONTO PREOCUPANTE, E VÁRIOS SÃO OS FATORES QUE PODEM EXPLICÁ-LO; DENTRE ELAS TERÍAMOS MAIOR SOBREVIVÊNCIA DOS INDIVÍDUOS ACOMETIDOS POR ESTA AFECÇÃO PATOLÓGICA, MELHORA NOS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS ETC.¹

MATSUNAGA (1979), AO ANALISAR A ORDEM DE NASCIMENTO DOS PACIENTES ACOMETIDOS PELO R, RESSALTA A DIFICULDADE DE TAL PESQUISA, POIS, NA MAIORIA DAS VEZES, APÓS O NASCIMENTO DE UMA CRIANÇA NA QUAL É DIAGNOSTICADO O R, OS PAIS DECIDEM-SE, POR SI SÓS OU POR ACONSELHAMENTO GENÉTICO, A EVITAR UMA NOVA GESTAÇÃO.

ACEITANDO-SE QUE 40% DOS CASOS SEJAM DE TRANSMISSÃO HEREDITÁRIA - UM NÚMERO MUITO SIGNIFICATIVO - ENTENDE-SE O ALCANCE DA PESQUISA DOS ASPECTOS GENÉTICOS DO R, E A CONSEQUENTE RELEVÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO. PARA NÓS É TAMBÉM IMPORTANTE POR SER UMA DAS RAZÕES DESTE TRABALHO

¹ CONVÉM LEMBRAR QUE AS ESTATÍSTICAS MOSTRAM QUE O R ACOMETE DE MODO SEMELHANTE A AMBOS OS SEXOS.

TABELA 1- INCIDÊNCIA DO R EM DIVERSAS LOCALIDADES, NO PERÍODO DE 1894 A 1975

AUTOR E ANO DA PUBLICAÇÃO	LOCALIDADE	PERÍODO ANALISADO	INCIDÊNCIA
HEMMES	1931 HOLANDA	1927-1929	1:34.000
GRIFFITH E COLS.	1944 INGLATERRA	1894-1943	1:32.793
FALLS & NELL	1951 MICHIGAN	1938-1947	1:20.288
STEVENSEN	1957 IRLANDA N.	1938-1956	1:27.068
BÖHRINGER	1958 ALEMANHA	1925-1954	1:23.800
HEMMER	1958 HOLANDA	1952-1955	1:14.000
MACKLIN	1959 OHIO USA	1940-1956	1:23.287
BEER & JENSEN	1961 DINAMARCA	1928-1957	1:19.000
MARK	1961 NORUEGA	1953-1960	1:17.000
SCHAPPERT	1966 HOLANDA	1950-1959	1:15.230
SUCHLING E COLS.	1970 N. ZELÂNDIA	1948-1968	1:20.000
BARRY E COLS.	1971 IRLANDA	1955-1970	1:26.595
BARRY E COLS.	1971 IRLANDA	1965-1970	1:20.000
FRANÇOIS CIT.	1975 FINLÂNDIA	1912-1919	1:82.000
AHERNE	1975 NEW CASTLE	1931-1971	1:16.000
FRANÇOIS CIT.	1975 FINLÂNDIA	1945-1949	1:23.000
FRANÇOIS CIT	1975 FINLÂNDIA	1950-1954	1:16.000
ERWENNE	1981 OKKAIDO	1945-1957	1:23.000
ERWENNE	1981 JOHANNESBURG	1955-1975	1:10.000

FONTE: ADAPTADO DE BISHOP & MADSON (1975), ERWENNE (1981),
FRANÇOIS E COLS. (1975).

AQUI ESTARÃO INCLUÍDAS AS IDÉIAS DE VÁRIOS AUTORES CORRESPONDENTES A ÉPOCAS DIFERENTES, COMO NÃO PODERIA DEIXAR DE SER, POR TRATAR-SE DE PROCESSO EM EVOLUÇÃO. A INCLUSÃO DOS "FATORES ETIOLÓGICOS" NESTE CAPÍTULO FEZ-SE NECESSÁRIA PELA CORRELAÇÃO EXISTENTE.

COMO SABEMOS, A LIGAÇÃO R E HEREDITARIEDADE TEVE INÍCIO EM 1821 COM LERCHE, CITADO EM DUNPHY (1964).

DEGOUVÊA (1910), EM 1886, DÁ OUTRO PASSO GIGANTESCO A ESSE RESPEITO AO DESCREVER A PRESENÇA DO GLIOMA DE RETINA EM DUAS CRIANÇAS DO SEXO FEMININO, DOS SETE FILHOS DE UM CASAL ONDE O PAI HAVIA SIDO OPERADO DA AFECÇÃO AOS DOIS ANOS DE IDADE.

É EVIDENTE QUE, NAQUELA ÉPOCA, POUCO OU QUASE NENHUM CONHECIMENTO SOBRE HEREDITARIEDADE GENÉTICA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO ESTAVA DESENVOLVIDO NO MEIO CIENTÍFICO.

WELLER (1941), GRIFFITH & SORSBY (1944), FALLS (1947), FALLS & NELL (1951), BISHOP & MADSON (1975), FRANÇOIS E COLS. (1978) APRESENTAM DUAS MANEIRAS PELAS QUAIS PODE UM INDIVÍDUO SER ACOMETIDO PELO R:

PRIMEIRA: R HEREDITÁRIO, QUANDO É TRANSMITIDO DE PAIS PARA FILHOS. ESSA TRANSMISSÃO OBEDECE À HERANÇA MENDELIANA COM CARÁTER AUTOSSÔMICO DOMINANTE, APRESENTANDO PENETRÂNCIA INCOMPLETA - 95% (FALLS & NELL, 1951) - E EXPRESSIVIDADE DE VARIÁVEL.

MATSUNAGA (1976), ANALISANDO 29 FAMÍLIAS JAPONESAS E TENDO POR PRINCÍPIO QUE A MAIORIA DOS TUMORES BILATERAIS É DIAGNOSTICADA QUASE SIMULTANEAMENTE (A AFECÇÃO DE UM OLHO PARECE SER INDEPENDENTE DA DO OUTRO OLHO), CALCULOU, A PARTIR DO MÉTODO DE VERSCHUER, O GRAU DE PENETRÂNCIA ASSIM DISTRIBUÍDO: 75%, NO CASO DE PAIS NÃO AFETADOS; 93%, NO CASO DE UM DOS PAIS SER AFETADO UNILATERALMENTE, E 100%, SE UM

DOS PAIS FOR AFETADO BILATERALMENTE.

USANDO A TAXA DE SEGREGAÇÃO DE ACORDO COM A. KAELIN, MATSUNAGA (1980) DÁ A SEGUINTE TAXA DE PENETRÂNCIA: $0,624 \pm 0,056$, SE OS PAIS NÃO SÃO AFETADOS; $0,836 \pm 0,100$, SE UM DOS PAIS É AFETADO UNILATERALMENTE E $0,984 \pm 0,092$, SE UM DOS PAIS É AFETADO BILATERALMENTE.

A EXPRESSIVIDADE FOI DE 33,3%, QUANDO A CONDIÇÃO NÃO SE MANIFESTAVA NOS PAIS PORTADORES; 58,8%, QUANDO UM DOS PAIS ERA AFETADO UNILATERALMENTE, ENQUANTO QUE FOI DE 100%, SE SE TRATAVA DE FILHOS DE PAIS BILATERALMENTE AFETADOS. OBSERVA-SE, ENTÃO, UM AUMENTO DE EXPRESSIVIDADE NOS AFETADOS CONFORME O AUMENTO DO GRAU DE EXPRESSIVIDADE DOS PAIS.

SEGUNDA: O R DE FORMA ESPORÁDICA, O QUAL CORRESPONDE À GRANDE MAIORIA DOS CASOS. OS CASOS ESPORÁDICOS PODEM SURTIR POR MUTAÇÃO NOVA, QUE PODE TER SÍTIO GERMINAL (TRANSMISSÍVEL À DESCENDÊNCIA) OU SOMÁTICO (NÃO TRANSMISSÍVEL).

NO QUE SE REFERE À MUTAÇÃO, FRANÇOIS E COLS.(1975A), APRESENTAM A TAXA MUTACIONAL EM TORNO DE 5×10^{-6} POR GERAÇÃO PROPOSTA POR KNUDSON (1971), AFIRMANDO, AINDA, QUE A TAXA MUTACIONAL EM TECIDO GERMINATIVO É SEMELHANTE À TAXA MUTACIONAL SOMÁTICA, ESTIMADA ESTA EM 2×10^{-7} AO ANO, PARA O R.

FALLS & NEEL (1951) CALCULAM, PARA O GENE DO R, UMA TAXA MUTACIONAL (m) DE $2,3 \times 10^{-5}$ POR GERAÇÃO, ALERTANDO NO ENTANTO, QUE O GENE PARA O R SOFRE UMA FORTE PRESSÃO SELETIVA NEGATIVA, POR SER A PATOLOGIA DE NATUREZA LETAL.

OBSERVAM ESSES AUTORES QUE, SE 100% DOS AFETADOS PELO R NÃO TIVESSEM OPORTUNIDADE DE REPRODUÇÃO, A TAXA MUTACIONAL (m) TENDERIA A ESTABILIZAR-SE EM (m). POR OUTRO LADO, SE HOUVESSE UMA TAXA REPRODUTIVA NORMAL DOS AFETADOS PELA DOENÇA, A TAXA MUTACIONAL (m) SUBIRIA 8 VEZES EM 8 GERAÇÕES. NA OBSERVAÇÃO GERAL DOS AUTORES, PARECE NÃO HAVER INFLUÊNCIA EX-

TERNA A ALTERAR A TAXA MUTACIONAL.

KNUDSON (1971), ANALISANDO OS 43 CASOS DE SEU ESTUDO E AQUELES PUBLICADOS NA LITERATURA, E AVALIANDO O MODELO ETIOLÓGICO DO RETINOBLASTOMA COMO NECESSITANDO DE DOIS EVENTOS MUTACIONAIS, DIZ SEREM TAIS ESTUDOS CONSISTENTES COM A HIPÓTESE DE QUE, PELO MENOS UM CÂNCER, O R, PODE SER CAUSADO POR DUAS MUTAÇÕES, CADA UMA DAS QUAIS OCORRENDO COM UMA TAXA DE 2×10^{-7} POR ANO.

UMA DESSAS MUTAÇÕES PODE SER HERDADA, COMO RESULTADO DE UMA MUTAÇÃO GERMINAL PRÉVIA QUE OCORRE NA MESMA TAXA APROXIMADA. AQUELES PACIENTES QUE HERDAM UMA MUTAÇÃO DESENVOLVEM O TUMOR ANTES DOS PACIENTES QUE APRESENTAM A DOENÇA DE FORMA NÃO HEREDITÁRIA, E, NA MAIORIA DOS CASOS, QUEM HERDA A MUTAÇÃO DESENVOLVE MAIS QUE UM TUMOR. POR OUTRO LADO, AQUELES QUE NÃO HERDAM A MUTAÇÃO TÊM POUCA PROBABILIDADE DE DESENVOLVER MAIS QUE UM TUMOR, DE TAL FORMA QUE OS CASOS NÃO HEREDITÁRIOS SÃO INVARIAVELMENTE UNIFOCAIS.

O PRIMEIRO MODELO DE GÊNESE DO R A TOMAR CORPO PARECE SER O DE KNUDSON (1971) E HETHCOTE & KNUDSON (1978) , SENDO A TABELA 2 A PROPOSTA POR ESTES AUTORES;

TABELA 2- EXPRESSÃO EM PORCENTAGEM DA LATERALIDADE E HEREDITARIEDADE DO R, SEGUNDO KNUDSON (1971), HETHCOTE & KNUDSON (1978).

	BILATERAIS	UNILATERAIS	TOTAL
HEREDITÁRIOS	25 - 30%	10 - 15%	35 - 45%
NÃO HEREDITÁRIOS	0	55 - 65%	55 - 65%
TOTAL	25 - 30%	70 - 75%	100%

DESTA TABELA ONDE ESTÃO INSERIDAS LATERALIDADE E HEREDITARIEDADE, PODEMOS OBSERVAR QUE, CONFORME AQUELES AUTORES, OS CASOS HEREDITÁRIOS DE R (MUTAÇÃO GERMINAL) REPRESENTAM DE 35 A 45% DE TODOS OS CASOS DE R. OS CASOS NÃO HEREDITÁRIOS (MUTAÇÃO SOMÁTICA) REPRESENTAM DE 55 A 65%, OU SEJA, O RESTANTE.

APROXIMADAMENTE 25 A 30% DOS CASOS SÃO BILATERAIS E TODOS SÃO HEREDITÁRIOS, ENQUANTO QUE 70 A 75% SÃO UNILATERAIS. DESTES, 10 A 15% REPRESENTAM CASOS HEREDITÁRIOS.

FRANÇOIS E COLS. (1975), EM TERMOS DE HEREDITARIEDADE E LATERALIDADE, AFIRMAM QUE OS CASOS HEREDITÁRIOS ESTÃO PRESENTES EM AMBOS OS OLHOS, ENQUANTO QUE OS CASOS NÃO HEREDITÁRIOS TENDEM A SER UNILATERAIS.

PARA KNUDSON (1971), TANTO O R HEREDITÁRIO COMO O NÃO HEREDITÁRIO SURGIRIAM POR CONTA DE PELO MENOS 2 EVENTOS MUTACIONAIS, OS QUAIS SÃO NECESSÁRIOS PARA CONVERTER UMA CÉLULA NORMAL DA RETINA EM UMA CÉLULA NEOPLÁSICA. AFIRMA O AUTOR QUE, APÓS A PRIMEIRA MUTAÇÃO, A CÉLULA NÃO É AINDA CANCEROSA, MAS HÁ A POSSIBILIDADE DE VIR A TER UMA TRANSFORMAÇÃO MALIGNA LOGO APÓS A OCORRÊNCIA DE OUTRO EVENTO MUTACIONAL, O QUAL INICIARIA A DIVISÃO CELULAR MALIGNA.

SEGUNDO ESSE MODELO, NO R HEREDITÁRIO, UM DOS EVENTOS MUTACIONAIS OCORRERIA PRÉ-ZIGOTICAMENTE, ESTANDO A MUTAÇÃO PRESENTE EM TODAS AS CÉLULAS RETINIANAS.

OS PASSOS MUTACIONAIS SUBSEQUENTES OCORRERIAM, AGORA, EM UMA OU MAIS CÉLULAS RETINIANAS (SOMÁTICAS), ONDE IRIAM DESENCADear A FORMAÇÃO TUMORAL UNIFOCAL OU MULTIFOCAL.

NOS TUMORES NÃO HEREDITÁRIOS, OS DOIS OU MAIS EVENTOS MUTACIONAIS CONSECUTIVOS OCORRERIAM EM CÉLULAS RETINIANAS SOMÁTICAS, PROVAVELMENTE EM UMA SÓ CÉLULA, POIS É MUITO RARO QUE UM EVENTO MUTACIONAL OCORRA EM MAIS DE UMA CÉLULA AO MESMO TEMPO, OS TUMORES SENDO, PORTANTO, UNIFOCAIS.

FRANÇOIS (1977b) APRESENTA A TEORIA DA "MUTAÇÃO RE TARDADA" DE KNUDSON & STRONG QUE, ASSOCIADA À TEORIA DA DUPLA MUTAÇÃO, POSSIBILITARIA A EXPLICAÇÃO DA OCORRÊNCIA DO R EM VÁ RIOS IRMÃOS DA MESMA IRMANDADE SEM EXPRESSÃO NOS PAIS. ISSO PO DERIA SER UMA PASSAGEM HEREDITÁRIA DE UMA ALTERAÇÃO GENÉTICA NÃO EXPRESSA POR UMA OU MAIS GERAÇÕES, A QUAL VIRIA A SE EX PRESSAR E FIXAR-SE COMO MUTAÇÃO GERMINAL (MACKLIN, 1960; HER NMAN, 1976).

CARLSON & DESNICK (1979) PROPÕEM NOVA ÓPTICA NA GÊ NESE DO R, APRESENTANDO O MODELO DE "MOSAICISMO MUTACIONAL", ON DE O TUMOR OCORRERIA POR UMA DAS TRÊS POSSIBILIDADES A SEGUIR:

PRIMEIRA: A MAIS COMUM, ONDE A MUTAÇÃO OCORRERIA NO PÓLO CEFÁLICO DO FETO, O QUE IRIA DAR ORIGEM A CÉLULAS MUTADAS APENAS NA RETINA. O TUMOR OCORRE, MAS NÃO É TRANSMITIDO AOS DESCENDENTES (ESPORÁDICO).

SEGUNDA: A MUTAÇÃO OCORRERIA NOS ÚLTIMOS ESTÁGIOS DA EMBRIOGÊNESE, O QUE IRIA POSSIBILITAR A OCORRÊNCIA DE CÉLU LAS MUTANTES TANTO NO PÓLO CEFÁLICO FETAL, COMO ESTENDENDO-SE PARCIALMENTE À REGIÃO FORMADORA DAS CÉLULAS GERMINATIVAS, ACO METENDO PARCIALMENTE AS GÔNADAS E ORIGINANDO, COM ISSO, UM RIS CO NUNCA IGUAL A 50% PARA A TRANSMISSÃO UNILATERAL OU BILATE - RAL À PROLE.

TERCEIRA: A MUTAÇÃO OCORRERIA PRECOCEMENTE NO ESTÁ - GIO DE CLIVAGEM, RESULTANDO NUM INDIVÍDUO AFETADO QUE PODERIA TRANSMITIR A DOENÇA A 50% DE SUA PROLE, POIS TODAS AS CÉLULAS APRESENTARIAM A MUTAÇÃO. TANTO O SEGUNDO COMO O TERCEIRO CASO SÃO DE INÍCIO PRECOCE.

MATSUNAGA (1978) APRESENTA NOVO MODELO PARA EX - Plicar a GÊNESE DO R. SEU MODELO FICA CONHECIDO COMO "RESIS - TÊNCIA DO HOSPEDEIRO", E SUA PREOCUPAÇÃO É PARA COM OS CASOS DE TUMORES DITOS HEREDITÁRIOS, QUE REPRESENTAM CERCA DE 40% SE

GUNDO KNUDSON (1971).

MATSUNAGA (1976), EM SEU ESTUDO DE PENETRÂNCIA E EXPRESSIVIDADE, CONCLUI SEREM TANTO A PENETRÂNCIA COMO TAMBÉM A EXPRESSIVIDADE DETERMINADAS POR FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS. ESSES MESMOS FATORES OU MECANISMOS POSSIBILITARAM A CRIAÇÃO DE SEU MODELO DE "RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO".

MATSUNAGA (1978) COMPARA A "MUTAÇÃO RETARDADA" DE KNUDSON & STRONG, CITADOS EM FRANÇOIS E COLS. (1975), COM O MODELO DE "RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO" DE SUA AUTORIA, CRITICANDO AQUELES AUTORES PORQUE ELES PRESSUPÕEM ALTERAÇÃO PRÉ-MUTACIONAL DE UM GENE MAIOR, QUE OCORRERIA QUANDO DA PRESENÇA DE AGENTES MUTACIONAIS QUÍMICOS EM ORGANISMOS DE EXPERIMENTAÇÃO, SENDO QUE, NO HOMEM, ISSO IMPLICARIA EM MUTAÇÃO QUIMICAMENTE INDUZIDA. TAIS MUTAGÊNICOS PODERIAM ESTAR, ENTÃO, EM NUTRIENTES OU EM SEUS METABÓLITOS; JÁ A "RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO" PRESSUPÕE ALTERAÇÕES NO ORGANISMO CAUSADAS POR FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS OUTROS QUE NÃO EXCLUSIVAMENTE OS EFEITOS OCORRIDOS NO GENE MAIOR.

A ESSE MOMENTO, MATSUNAGA (1980) PROPÕE QUE SE EXAMINE QUAL O MODELO MAIS COMPATÍVEL COM AS VÁRIAS OBSERVAÇÕES SOBRE O R HEREDITÁRIO. COM ISSO, FICA MATSUNAGA (1980b) CERTO DE QUE OS TRÊS FENÓTIPOS DOS AFETADOS PELA DOENÇA SERIAM DETERMINADOS POR DIFERENÇAS QUANTITATIVAS NA RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO, PARA O GENE DO R, AFIRMANDO AINDA QUE A HEREDITARIEDADE DA RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO É DE APROXIMADAMENTE 90%.

MATSUNAGA (1979), AO QUESTIONAR O MODELO PROPOSTO POR CARLSON & DESNICK (1979), LEVA O MODELO DE "RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO" A NÍVEL TISSULAR. ASSIM SENDO, OS EFEITOS ANTERIORMENTE DESCRITOS POR ELE SOBRE OS TRÊS FENÓTIPOS SERIAM DETERMINADOS PELA RESISTÊNCIA TISSULAR HEREDITÁRIA. PORTAN

TO, OS PORTADORES NÃO AFETADOS SÃO HEREDITARIAMENTE RESISTENTES À FORMAÇÃO TUMORAL, ENQUANTO QUE OS INDIVÍDUOS PORTADORES E AFETADOS POR R BILATERAL SÃO MAIS SUSCEPTÍVEIS A ELA. COMO CASOS INTERMEDIÁRIOS ESTÃO OS INDIVÍDUOS QUE SÃO AFETADOS POR TUMORES HEREDITÁRIOS UNILATERAIS.

EM APOIO À SUA TEORIA, MATSUNAGA (1981) LEVANTA OS SEGUINTE S PONTOS:

PRIMEIRO: A MÉDIA DE IDADE AO DIAGNÓSTICO NOS CASOS BILATERAIS (10,9 MESES) É MENOR QUE NOS CASOS UNILATERAIS (19,1 MESES), INDICANDO SER O SEGUNDO GRUPO MAIS RESISTENTE À FORMAÇÃO TUMORAL.

SEGUNDO: A PROPORÇÃO DOS CASOS SE ELEVA COM O AUMENTO DO GRAU DE EXPRESSIVIDADE NOS PAIS AFETADOS.

TERCEIRO: ENTRE OS CASOS UNILATERAIS, A MÉDIA DE IDADE AO DIAGNÓSTICO ERA DE 21,5 MESES, SE OS PAIS FOSSEM PORTADORES NÃO AFETADOS, E DE 15,7 MESES, SE UM DOS PAIS FOSSE AFETADO UNILATERALMENTE.

A NÍVEL CELULAR, MATSUNAGA (1981) ENTENDE QUE O PROCESSO CARCINOGENÉTICO ENVOLVE DUAS ETAPAS DISTINTAS: A PRIMEIRA PODE SER UMA MUTAÇÃO GERMINAL OU SOMÁTICA, TENDO UM POTE NTE EFEITO CARCINOGENÉTICO (DOMINANTE). ENQUANTO QUE A SEGUNDA ETAPA NÃO É UM EVENTO ESTOCÁSTICO COMO A MUTAÇÃO DEFINIDA POR KNUDSON (1971), MAS, SIM, UM ERRO DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR HOSPEDEIRO-DEPENDENTE, ISTO É, A PARTIR DE UM ERRO DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR, SOBREVÊM AS CONDIÇÕES PARA O DESENVOLVIMENTO TUMORAL.

FRANÇOIS E COLS. (1975) SALIENTAM TRÊS FATORES OU MANEIRAS DE TRANSMISSÃO DO R, AOS QUAIS SE SOMAM OS ANTERIORMENTE CITADOS:

PRIMEIRO: PENETRÂNCIA INCOMPLETA, ONDE UM DOS PAIS É UM PORTADOR NÃO MANIFESTO. OBSERVA-SE QUE, DE FATO, EM TOR

NO DE 10 A 20% DOS PORTADORES PERMANECEM NÃO AFETADOS, 25 A 40% DESENVOLVEM UM TUMOR UNILATERAL E 60% A 75% DESENVOLVEM UM TUMOR BILATERAL (FALLS & NEEL, 1951; VOGEL, 1979).

SEGUNDO: UMA NOVA MUTAÇÃO PODE TER OCORRIDO PREMATURAMENTE NA LINHAGEM CELULAR GERMINAL DE UM DOS PAIS, RESULTANDO EM UM MOSAICISMO NO TECIDO GERMINAL.

TERCEIRO: ALGUM EVENTO PRÉ-MUTACIONAL É TRANSMITIDO ALÉM DE DIFERENTES LINHAS EM DADA GENEALOGIA E APARECE COMO MUTAÇÃO ESTÁVEL EM DUAS OU MAIS DESSAS LINHAGENS.

À VISTA DO QUE É CONHECIDO SOBRE TRANSMISSÃO VERTICAL DOS TUMORES VIRAIS, A QUESTÃO QUE SURGE É SE ELES PODERIAM CONSTITUIR UM TIPO DE ESTÁGIO PRÉ-MUTACIONAL.

O ADVENTO DE TÉCNICAS CAPAZES DE PROPORCIONAR O ESTUDO DOS CROMOSSOMOS HUMANOS METAFÁSICOS EM CULTURA TEMPORÁRIA DE LINFÓCITOS POSSIBILITOU UMA NOVA VISÃO E CRIOU NOVA METODOLOGIA DIAGNÓSTICA NUNCA ANTES OBSERVADA EM RELAÇÃO AO R, QUAL SEJA, OBSERVAR ALTERAÇÕES DE ESTRUTURA DOS PRÓPRIOS CROMOSSOMOS, OS QUAIS SÃO RESPONSÁVEIS PELA BAGAGEM GENÉTICA.

LELÉ E COLS. (1963) PELA PRIMEIRA VEZ VÃO RELACIONAR UMA ALTERAÇÃO CROMOSSÔMICA ESTRUTURAL (DELEÇÃO) E A PRESENÇA DO R. SEUS ESTUDOS FORAM REALIZADOS EM TECIDO TUMORAL, SANGUE PERIFÉRICO E PELE. EVIDENTEMENTE, AS TÉCNICAS DE ESTUDO ERAM ATÉ CERTO PONTO PRECÁRIAS, O QUE FEZ QUE OS REFERIDOS AUTORES PUDESSEM DELINEAR A DELEÇÃO COMO PERTENCENTES AO GRUPO CROMOSSÔMICO D, E MAIS, PRESUMIRAM ESTAR ESSA DELEÇÃO NO CROMOSSOMO 15.

FRANÇOIS (1977b) TOMA NOVA POSIÇÃO ASSIM COMO OUTROS AUTORES, INICIANDO REFERÊNCIA A ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM O R HEREDITÁRIO.

A OBSERVAÇÃO DA OCORRÊNCIA DO R NA PRESENÇA DE DELEÇÃO DE PARTE DO BRAÇO MAIOR DO CROMOSSOMO DO GRUPO D (Dq-)

OU NA PRESENÇA DO CROMOSSOMO EM ANEL (Dr) É AGORA OBSERVADA POR DIVERSOS AUTORES: LELÉ E COLS. (1963), WILSON E COLS. (1969, 1973), GRACE E COLS. (1971), ORYE E COLS. (1974), HOWARD E COLS. (1974), O'GRADY E COLS. (1974), LADDA E COLS. (1973).¹

SABE-SE QUE A DELEÇÃO PARCIAL DO BRAÇO MAIOR DO CROMOSSOMO 13 ESTÁ ASSOCIADA A UMA SÍNDROME A QUAL É CARACTERIZADA POR MÁ-S-FORMAÇÕES MÚLTIPLAS, QUE VARIAM DE SEVERIDADE CONFORME O LOCAL E EXTENSÃO DA DELEÇÃO.

NESSA SÍNDROME, É MAIS COMUM ENCONTRAR: RETARDO MENTAL, RETARDO DO CRESCIMENTO, MICROCEFALIA, MÁ-S-FORMAÇÕES ESQUELÉTICAS, DEFEITOS NOS OLHOS, CARDIOPATIA CONGÊNITA ETC. (GRACE E COLS. 1971).

ATRAVÉS DE AUTO-RADIOGRAFIA E POR TÉCNICAS DE BANDAMENTO CROMOSSÔMICO, FOI INICIALMENTE POSSÍVEL ESTABELEECER A ASSOCIAÇÃO ENTRE DELEÇÃO DO CROMOSSOMO 13 E RETINOBLASTOMA. (ORYE E COLS, 1971; WILSON E COLS., 1973).

FRANÇOIS (1977b) REFERE: A DELEÇÃO D OU O CROMOSSOMO EM ANEL (Dr) TÊM SIDO DESCRITOS EM MAIS DE 30 PACIENTES; O R ESTAVA PRESENTE EM MAIS DA METADE DOS PACIENTES COM Dq-, ENQUANTO QUE SUA PRESENÇA FOI OBSERVADA EM APENAS UM PORTADOR DE Dr.

NOTA-SE COM ISSO QUE, QUANDO O PACIENTE É PORTADOR DE Dq-, HÁ UMA MAIOR PREDISPOSIÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA, DO QUE QUANDO É PORTADOR DO CROMOSSOMO Dr, TENDO-SE

¹ FRANÇOIS (1977 b) EXPRIME, EM SUA NOVA ÓPTICA SOBRE O R, QUE É POSSÍVEL QUE TODO R ESTEJA ASSOCIADO COM UMA DELEÇÃO CROMOSSÔMICA E QUE, EM PACIENTES COM APARENTE NORMALIDADE CROMOSSÔMICA, A DELEÇÃO PODE SER TÃO PEQUENA QUE AS TÉCNICAS DE FORMAÇÃO DE BANDAS CROMOSSÔMICAS FICARIAM IMPOSSIBILITADAS DE UM DIAGNÓSTICO CONFIÁVEL, POIS A DEFICIÊNCIA PODERIA RESTRINGIR-SE ATÉ À FALTA DE APENAS UM "LOCUS".

EM VISTA SEMPRE O CROMOSSOMO 13.

ESSA ASSOCIAÇÃO DO R COM 13Dq- OU Dr SUGERE QUE O GENE PARA A DOENÇA PODE ESTAR PRESENTE NO CROMOSSOMO 13, E QUE O "LOCUS" OU OS "LOCI" ENVOLVIDOS PODEM ESTAR INCLUÍDOS NA REGIÃO DELETADA, OU SEJA, NO BRAÇO MAIOR DO REFERIDO CROMOSSOMO.

AS CONDIÇÕES QUE PODEM EXPLICAR A PRESENÇA DO R EM DELEÇÃO 13Dq- SÃO:

PRIMEIRO: REMOÇÃO DE UM ALELO NORMAL, O QUE VAI FACILITAR A EXPRESSÃO DE UM GENE MUTADO NO CROMOSSOMO HOMÓLOGO INTACTO (LELÉ E COLS. 1963).

SEGUNDO: PRESENÇA DE APENAS UM ALELO OU UM CROMOSSOMO, O QUAL DEVE SER INSUFICIENTE PARA O DESENVOLVIMENTO NORMAL DA RETINA.

COM O ADVENTO DAS TÉCNICAS DE BANDAMENTO G, C, Q ETC E, POSTERIORMENTE, COM O APRIMORAMENTO DO ESTUDO CROMOSSÔMICO EM SEUS ESTÁGIOS INICIAIS DE DIVISÃO (PRÓFASE, PRÓFASE TARDIA E PROMETÁFASE) O ESTUDO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ASSOCIADAS A CONDIÇÕES PATOLÓGICAS, EM ESPECIAL O R, TOMA NOVO IMPULSO. 1

YUNIS & RAMSAY (1978) APRESENTAM DOIS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE R. USARAM ELES, PARA O ESTUDO CITOGENÉTICO, CULTURA DE LINFÓCITOS. INICIALMENTE, OBSERVARAM OS CROMOSSOMOS METAFÁSICOS E, NO PRIMEIRO CASO, CONSTATARAM UMA DELEÇÃO DA BANDA q14 e q21 DO CROMOSSOMO 13. NO SEGUNDO PACIENTE, A DELEÇÃO FOI OBSERVADA NA POSIÇÃO 13q14.

1 MACKUSIK (1981), EM SUA PUBLICAÇÃO REFERENTE AO MAPEAMENTO CROMOSSÔMICO DE 1981, ACRESCENTA O GENE PARA O R E A ESTERASE D COMO PERTENCENTES AO BRAÇO MAIOR DO CROMOSSOMO 13.

PARA OS MESMOS PACIENTES, FOI FEITO ESTUDO EM CULTURA SINCRONIZADA DE LINFÓCITOS USANDO O METROTHREXATE, OBTENDO-SE CROMOSSOMOS EM PRÓFASE, PRÓFASE TARDIA E PROMETÁFASE, SENDO QUE, COM O PROCESSO DE BANDAMENTO DESSES CROMOSSOMOS, FOI POSSÍVEL VERIFICAR DETALHES ANTES OCULTOS PELA CONDENSÇAÕ CROMOSSÔMICA (VER FIG. 2).

NESTA SEGUNDA ETAPA DO ESTUDO CITOGENÉTICO, FOI POSSÍVEL OBSERVAR O SÍTIO DE DELEÇÃO QUE INCLUÍA AS SUB-BANDAS 13q14.1, 13q14.2 e 13q14.3.

VÁRIOS AUTORES TÊM OBSERVADO QUE, QUANTO MENOR É O SEGMENTO CROMOSSÔMICO DELETADO, MENORES SÃO TAMBÉM AS ANOMALIAS CONGÊNITAS OBSERVADAS, ASSOCIADAS AO R, E, SEMPRE QUE PRESENTE DELEÇÃO 13q14, O INDIVÍDUO É AFETADO PELO R.

YUNIS & RAMSAY (1978) DÃO ÊNFASE À SISTEMATIZAÇÃO DE NIEBUHR, REFERINDO-SE A SEGMENTOS DELETADOS DO CROMOSSOMO 13 DA MANEIRA SEGUINTE:

PRIMEIRO: DELEÇÃO DAS BANDAS q33 → q34 - O PACIENTE APRESENTA SEVERO RETARDO MENTAL, MICROCEFALIA, HIPERTELORISMO, BOSSA FRONTAL, OBLIQUIDADE ANTERIOR DOS INCISIVOS SUPERIORES, ORELHAS GRANDES COM SULCO DE HÉLICE PROFUNDO.

SEGUNDO: DELEÇÃO DE BANDA q32 E PARTE DE BANDA q31 - O PACIENTE APRESENTA RETARDO MENTAL, MICROCEFALIA, AUSÊNCIA OU HIPOPLASIA DE POLEGAR, AGENESIA DO PRIMEIRO OSSO METACARPIANO, FUSÃO DO 4º E 5º METACARPIANO E SEVERA MÁ-FORMAÇÃO DOS ORGÃOS GENITAIS.

TERCEIRO: DELEÇÃO DAS BANDAS q14 E PARTE DE q21 - PACIENTES APRESENTAM R COM RELATIVAMENTE POUCA ASSOCIAÇÃO DE DEFEITOS CONGÊNITOS.

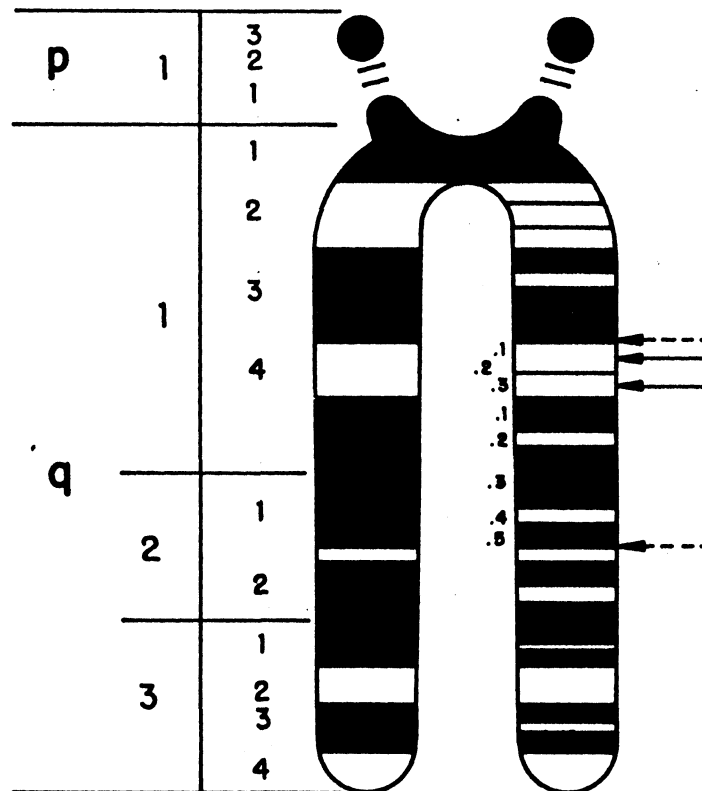


Fig. 2. - Representação esquemática do cromossomo 13, comparando metáfase e prófase, observando-se, à esquerda, bandas G em metáfase e, à direita sub_bandas correspondentes em prófase, conforme ilustrado em YUNIS & RAMSAY (1978). As setas contínuas representam o ponto de quebra cromossômica em um de seus pacientes. As setas em traços interrompidos representam os pontos de quebra do outro paciente por eles estudado.

NA FIG. 3, OBSERVAM-SE ESQUEMATICAMENTE O CROMOSSOMO 13 METAFÁSICO E AS DELEÇÕES CROMOSSÔMICAS OBSERVADAS POR DIVERSOS AUTORES. PODEMOS VERIFICAR ATRAVÉS DELA QUE, QUANDO NA DELEÇÃO ESTÁ CONTIDA A REGIÃO 13q14, O PACIENTE APRESENTA A AFECÇÃO EM APREÇO, OU SEJA, O R.

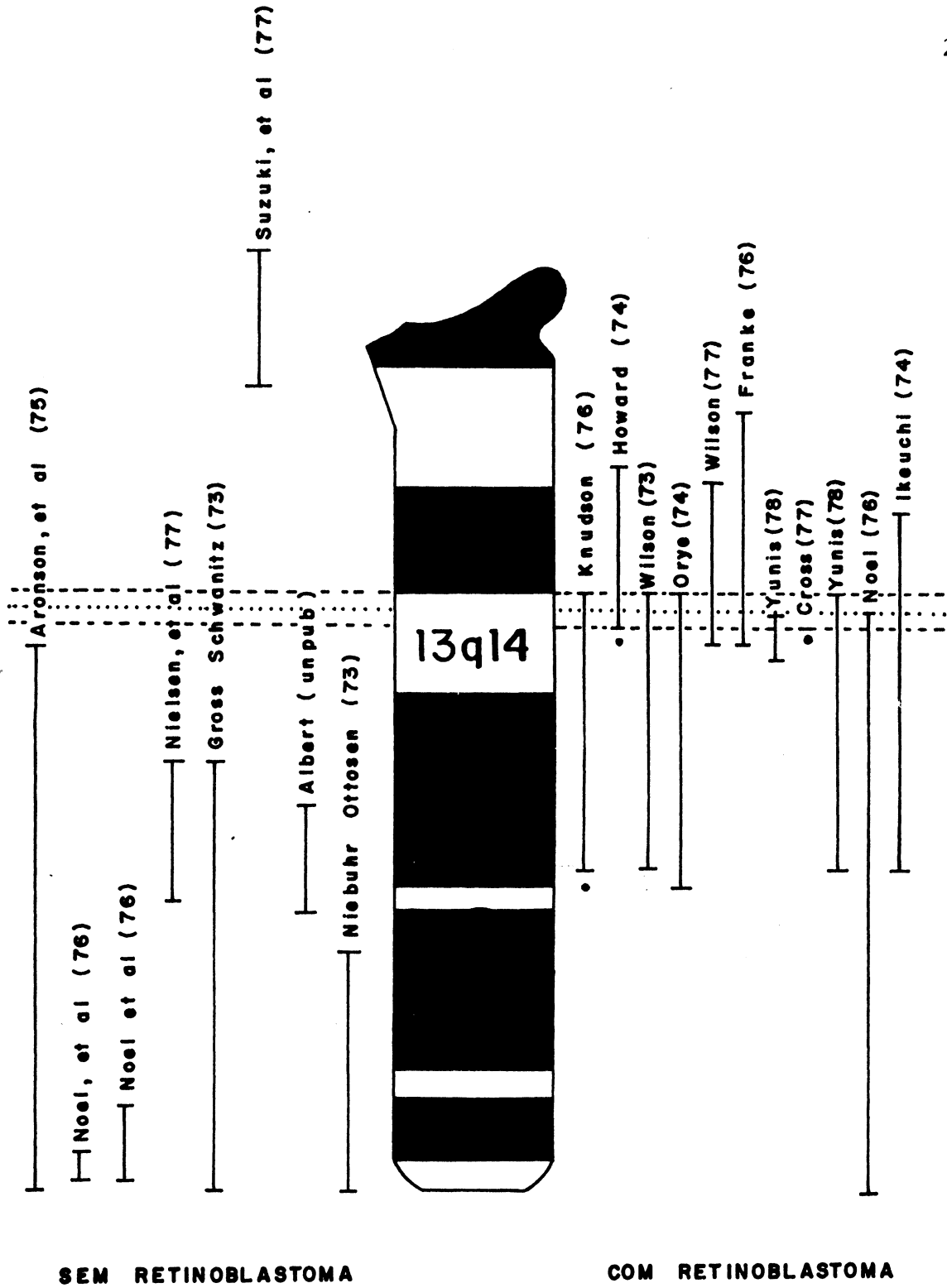
VÁRIAS SÃO AS CITAÇÕES, NA LITERATURA MUNDIAL, A RESPEITO DE PACIENTES AFETADOS PELO R ASSOCIADO À DELEÇÃO DO CROMOSSOMO 13.

AUTORES COMO WILSON E COLS (1977), DESCREVENDO DELEÇÃO DA BANDA 13q14 → q22 OU 13q22 → q32, ORYE E COLS. (1971) ORYE E COLS. (1982), DESCREVENDO DELEÇÕES DA BANDA CROMOSSÔMICA 13q14 → q22 SEMPRE ASSOCIADA COM R, IRÃO AMPLIAR AS REFERÊNCIAS SOBRE A ASSOCIAÇÃO DA DELEÇÃO CROMOSSÔMICA 13q- COM A PRESENÇA DO R.

COMO PODEMOS OBSERVAR NO ESQUEMA DA FIG. 3, AS LINHAS PONTILHADAS REPRESENTAM UM POSSÍVEL SÍTIO ETIOLÓGICO DO R, SENDO QUE AS LINHAS INTERROMPIDAS DÃO UMA MARGEM MAIOR DESSE SÍTIO, COMO FOI OBSERVADO PELOS DIVERSOS AUTORES NO ESQUEMA REFERENCIADO.

OS ESTUDOS CROMOSSÔMICOS DE PACIENTES AFETADOS PELO R FORAM INICIALMENTE REALIZADOS EM CULTURA DE CÉLULAS METAFÁSICAS, UTILIZANDO COLORAÇÃO CONVENCIONAL E/OU BANDAMENTO G. POR CAUSA DO ESTÁGIO DE CONDENSAÇÃO CROMOSSÔMICA, TAIS ESTUDOS POSSIBILITARAM DETECTAR APENAS GRANDES DELEÇÕES CROMOSSÔMICAS.

NA MEDIDA EM QUE O ESTUDO CROMOSSÔMICO EM SUAS FASES INICIAIS DE DIVISÃO CELULAR VEM SENDO REALIZADO, MAIOR É A PROBABILIDADE DE IDENTIFICAÇÃO DO PONTO DE QUEBRA DE TAIS DELEÇÕES, POIS EVIDENCIAM-SE SEGMENTOS ANTES NÃO OBSERVADOS POR CAUSA DA CONDENSAÇÃO CROMOSSÔMICA, TORNANDO-SE MAIS CONFÍVEL A CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS E ACHA-



SEM RETINOBLASTOMA **COM RETINOBLASTOMA**

Fig. 3. - Esquema do cromossomo 13 metafásico, comparando estudos de diversos autores. À esquerda, estudos onde não foram observadas deleções da região 13q14 em pacientes que não apresentavam R; à direita, observam-se estudos onde a deleção 13q14 foi detectada, e os pacientes, afetados pelo R. (Adaptado de WEICHSELBAUM e cols., 1979).

DOS CITOGENÉTICOS.

É ÍNTIMA E VISÍVEL A RELAÇÃO DAS DELEÇÕES DOS SEGMENTOS CROMOSSÔMICOS ATÉ AGORA REFERIDOS COM A PRESENÇA DO R E, NO ESTÁGIO ATUAL, COMO CITAM YUNIS & RAMSAY (1978), PODEM-SE LEVANTAR HIPÓTESES SOBRE ASSOCIAÇÃO DELEÇÃO 13q14 E R, TAIS COMO:

PRIMEIRA: A PERDA PARCIAL DA BANDA 13q14 RESULTARIA NA FALHA DE DESENVOLVIMENTO DA RETINA, A QUAL, POR SUA VEZ, PREDISPORIA AO R.

SEGUNDA: ESSA DELEÇÃO 13q14 SERIA SIMILAR A UMA MUTAÇÃO AUTOSSÔMICA DOMINANTE, NA QUAL TANTO A MUTAÇÃO COMO A DELEÇÃO DO PRESUMÍVEL GENE DO R PODERIAM PRODUZIR A MESMA DE SORDEM, OU SEJA, O R.

TERCEIRA: A PRESENÇA DE UM SÓ ALELO SERIA INSUFICIENTE PARA ASSEGURAR UM DESENVOLVIMENTO RETINIANO NORMAL.

A FIG. 2 UTILIZADA POR YUNIS & RAMSAY (1978) É ESCLARECEDORA, AO COMPARAR ESQUEMATICAMENTE O CROMOSSOMO METAFÁSICO COM O PROFÁSICO. NO CASO, CHAMAM A ATENÇÃO PARA SEUS ACHADOS EM DOIS PACIENTES POR ELES ESTUDADOS ONDE FORAM APLICADAS AMBAS AS TÉCNICAS (CROMOSSOMO METAFÁSICO E PROFÁSICO POR SINCRONIZAÇÃO). PELAS SETAS CHEIAS, PODEMOS OBSERVAR QUE, SE NÃO FOSSE EM CROMOSSOMO PROFÁSICO, TER-SE-IA DIFICULDADES EM LOCALIZAR TÃO PEQUENA DELEÇÃO NO ESTUDO COM O CROMOSSOMO EM ESTÁGIO METAFÁSICO.

SERENA LUNGAROTTI E COLS. (1980), AO ESTUDAREM CITOGENETICAMENTE UMA PACIENTE, ENCONTRAM O SEGUINTE CARIÓTIPO: 46,XX,DEL(13)(q12 → q31). POR APRESENTAR A PACIENTE TAL DE LEÇÃO, SUSPEITAM OS AUTORES DE POSSÍVEL PRESENÇA DO R. POSTERIORMENTE, FOI CONFIRMADO O DIAGNÓSTICO DE R EM ESTÁGIO PRÉ-CLÍNICO.

CAMARGO E COLS. (1981), AO ESTUDAREM CITOGENETICAMENTE UM PACIENTE USANDO BANDAMENTO REPLICACIONAL, CONFIRMAM O PONTO DE QUEBRA NA SUB-BANDA 13q14.1::q21.3 E TAMBÉM NA SUB-BANDA 13q14.1::q14.3 .

YUNIS E COLS. (1981), DESCREVEM O CASO DE UM PACIENTE COM DELEÇÃO INTERSTICIAL 13q14 → 13q31 . À NECRÓPSIA, FORAM OBSERVADAS VÁRIAS MÁ-S-FORMAÇÕES CONGÊNITAS, ALÉM DA PRESENÇA DO R.

ORYE E COLS. (1971) DESCREVEM UM PACIENTE COM R BILATERAL APRESENTANDO DELEÇÃO DO BRAÇO MAIOR DO CROMOSSOMO 13, TENDO COMO ÚNICAS ALTERAÇÕES ASSOCIADAS UMA CLINODACTÍLIA BILATERAL E ÚVULA BÍFIDA. NO PAI DA CRIANÇA AFETADA FOI OBSERVADO LÁBIO LEPORINO E PALATO FENDIDO, SEM A PRESENÇA DE DELEÇÃO OBSERVÁVEL PELAS TÉCNICAS EMPREGADAS.

ORYE E COLS. (1974) RELATAM O CASO DE OUTRO PACIENTE COM R, PORTADOR DE CLINODACTILIA E RETARDO PSICOMOTOR. AO ESTUDO CITOGENÉTICO, FOI POSSÍVEL OBSERVAR UMA DELEÇÃO DA PARTE DISTAL DO BRAÇO MAIOR DO CROMOSSOMO 13.

O'GRADY E COLS. (1974) CITAM DOIS CASOS DE PACIENTES QUE APRESENTAVAM R. AO ESTUDO CITOGENÉTICO, FOI OBSERVADO O CARIÓTIPO 46,XX,Dq-. ESSES PACIENTES APRESENTAVAM MÚLTIPLAS MÁ-S-FORMAÇÕES CONGÊNITAS.

RIVERA E COLS. (1981) DESCREVEM DOIS PACIENTES AFETADOS PELO R, QUE, AO ESTUDO CITOGENÉTICO DE ALTA RESOLUÇÃO, APRESENTARAM, NO CARIÓTIPO, A SEGUINTE DELEÇÃO QUE CORROBORA OS ACHADOS DE YUNIS & RAMSAY (1978), QUANTO AO PONTO DE QUEBRA CROMOSSÔMICA ASSOCIADA AO R, TAMBÉM EM ALTA RESOLUÇÃO: 13q14.2(q14.1 → q14.3).

MOTEGI (1982) ENCONTRA ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM 3 DE 15 PACIENTES AFETADOS POR R.

KNIGHT E COLS. (1978) REFEREM-SE À IMPORTÂNCIA DE SE FAZER UMA MONITORAGEM DURANTE O PRÉ-NATAL OU MESMO NO PERÍODO NEO-NATAL, PARA SE OBSERVAR A SEGREGAÇÃO CROMOSSÔMICA DE PACIENTES DE RISCO, OU SEJA, EM FAMÍLIAS ONDE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ENVOLVEM O BRAÇO MAIOR DO CROMOSSOMO 13.

MICHALOVÁ E COLS. (1982), EM UM TOTAL DE OITO PACIENTES ESTUDADOS QUE ERAM AFETADOS PELO R, DE TRÊS PACIENTES COM RETARDO MENTAL, ENCONTRAM DOIS PORTADORES DE DELEÇÃO 13q-

DAVISON E COLS. (1982) DESCREVEM O CASO DE UMA PACIENTE COM CARIÓTIPO 46,XX,t(1:13)(p22-q22), COMO CASO ÚNICO NA LITERATURA ESPECÍFICA ATÉ ENTÃO. O QUE TEMOS DE IMPORTANTE A ASSINALAR É QUE, EM ESTUDO USANDO APENAS CROMOSSOMO METAFÁSICO COM OU SEM BANDAMENTO, TAL TRANSLOCAÇÃO SERIA IMPOSSÍVEL DE SER OBSERVADA. NESSE CASO, OBSERVA-SE AINDA QUE NÃO FOI A AUSÊNCIA (DELEÇÃO) DE UM SEGMENTO CROMOSSÔMICO ESPECÍFICO A RESPONSÁVEL PELO APARECIMENTO DO R, MAS, SIM, A ALTERAÇÃO DE POSIÇÃO DA PARTE CROMOSSÔMICA EM QUESTÃO. A EXPLICAÇÃO PROPOSTA POR AQUELES AUTORES É QUE A TRANSLOCAÇÃO LEVARIA A UMA DIFICULDADE DE PAREAMENTO CROMOSSÔMICO QUE, POR SI, SERIA SUFICIENTE PARA O APARECIMENTO DESTA CONDIÇÃO PATOLÓGICA.

EJIMA E COLS. (1982) DESCREVEM O CASO DE UMA MENINA COM TRANSLOCAÇÃO 13/X ASSOCIADA AO R, CUJO CARIÓTIPO ERA 46,Xt(13,X)(q12;q22). COMO REFERE EJIMA, SERIA A LYONIZAÇÃO A RESPONSÁVEL PELO APARECIMENTO DO R NESTA PACIENTE.

OUTROS TRABALHOS VÊM SENDO REALIZADOS, E A DELEÇÃO 13q- ASSOCIADA AO R É CADA VEZ MAIS PESQUISADA. NESSE SENTIDO TAMBÉM ESTÁ DIRECIONADO NOSSO TRABALHO.

A FIG. 4, ADAPTADA DE YUNIS E COLS. (1979), ILUSTRA EM ESQUEMA O POTENCIAL PARA MELHORA NO SENTIDO DE RESOLUÇÃO, DESDE A METÁFASE ATÉ A PRÓFASE. ESSA MANEIRA DE ESTUDAR O CROMOSSOMO É CONHECIDA ATUALMENTE COMO "ESTUDO CROMOSSÔMICO DE ALTA RESOLUÇÃO".

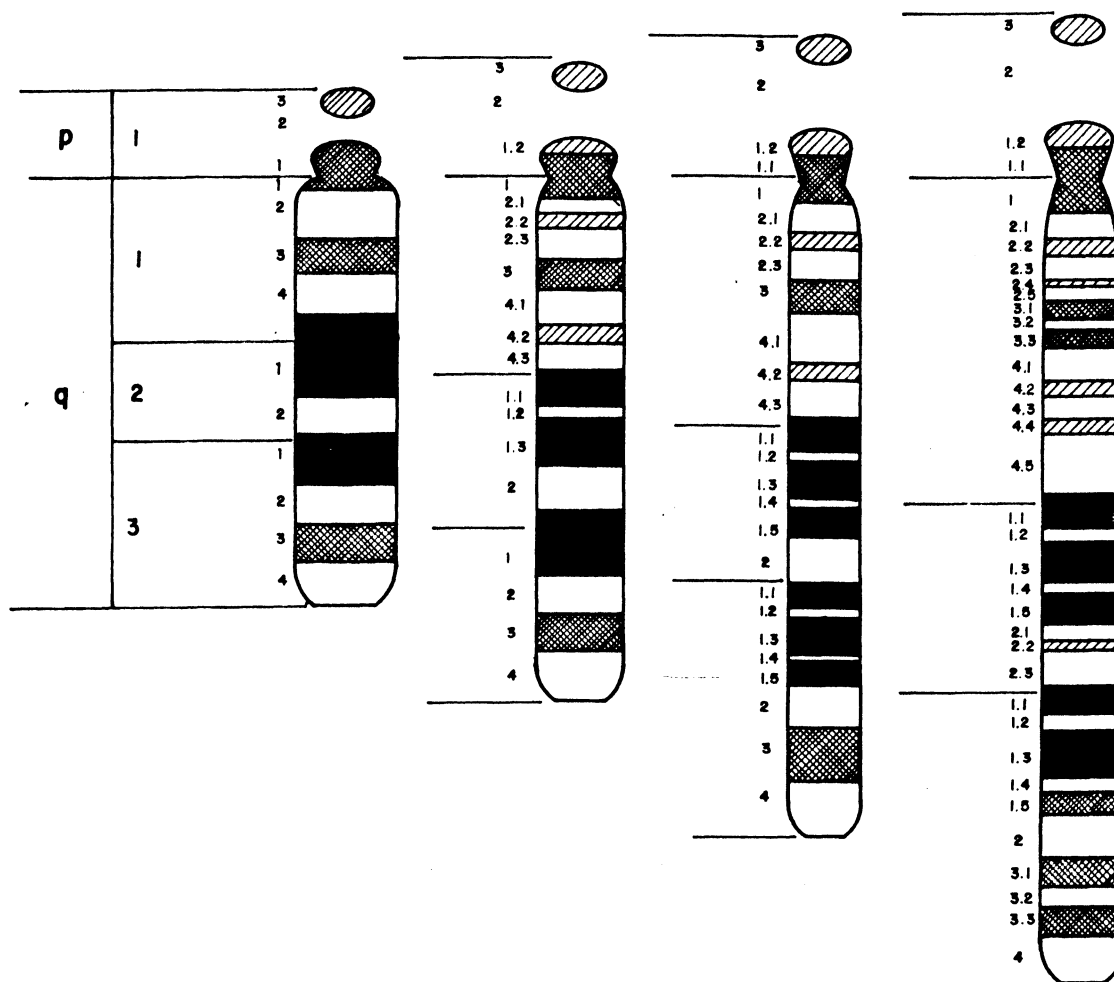


Fig. 4. Ilustração esquemática do nível de resolução obtido nos estágios da divisão celular ao estudar o cromosomo 13. Da esquerda para a direita, pode-se observar o cromossomo com banda G em metáfase, metáfase inicial, prometáfase e prófase, segundo YUNIS e cols. (1979).

III-2 DIAGNÓSTICO

HOJE SE FAZ PRESENTE A NECESSIDADE DE OS DIAGNÓSTICOS CLÍNICO, LABORATORIAL E ANATOMOPATOLÓGICO SEREM OS MAIS ACURADOS POSSÍVEIS, POIS É À MEDIDA QUE TAIS DIAGNÓSTICOS CHEGAM A UM CORRETO DENOMINADOR COMUM, OU SEJA, O DIAGNÓSTICO DE CERTEZA DA PRESENÇA DO R, QUE SE PODERÁ DETERMINAR A CONDUTA A SER TOMADA DIANTE DO PACIENTE AFETADO POR ESTA CONDIÇÃO PATOLÓGICA. SABE-SE QUE É A PARTIR DE UM DIAGNÓSTICO PRECOCE E SUBSEQUENTE TRATAMENTO QUE SE ESTARÁ OFERECENDO AO PACIENTE UM MELHOR PROGNÓSTICO E, PARA SEUS FAMILIARES, UMA SOLUÇÃO PARA UMA DOENÇA TÃO TEMIDA QUANTO MUTILANTE.

III-2.1 SINAIS E SINTOMAS

CERCA DE 86% DOS CASOS DE R SÃO DIAGNÓSTICADOS ANTES DOS 4 ANOS DE IDADE E, DESTES, A GRANDE MAIORIA É POR APRESENTAREM UM BRILHO OU REFLEXO BRANCO NOS OLHOS NOTADO PELOS PAIS OU PARENTES DO PACIENTE, MOTIVO PELO QUAL É LEVADO À CONSULTA MÉDICA.

ESSE REFLEXO NOTADO NA REGIÃO PUPILAR DA CRIANÇA É O SINAL QUE FOI DESCRITO POR HAYES (1767), JÁ CITADO ANTERIORMENTE, COMO "CAT'S EYE IN THE DARK", OU, COMO É CONHECIDO NO MEIO MÉDICO NO BRASIL, "OLHO DE GATO AMAURÓTICO". TAL SINAL PODE SER OBSERVADO NA FIG.5, REFERENTE AO PACIENTE 2 DE NOSSA CASUÍSTICA.

A LEUCOCORIA ESTÁ PRESENTE EM 50% DOS PACIENTES, E O ESTRABISMO É ENCONTRADO EM 25% DOS CASOS. OUTROS FATORES COMUNS QUE O OFTALMOLOGISTA PROCURA SÃO: DOR E CONGESTÃO SECUNDÁRIA AO GLAUCOMA (CAUSADO PELA DOENÇA EM APEÇO), CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS, DILATAÇÃO PUPILAR UNILATERAL E HETEROCROMIA. ALÉM DISSO, QUANDO APRESENTA O PACIENTE HISTÓRIA PREGRESSA FAMILIAL DE R, REVESTE-SE DE MAIOR IMPORTÂNCIA O ESTUDO GENÉTICO.

III-2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SÃO VÁRIAS AS ENTIDADES A SEREM LEMBRADAS DIANTE DE UMA MOLÉSTIA OCULAR ASSEMELHADA, PARA SEREM DESCARTADAS DO R; ESTÃO ASSIM SUMARIZADAS:

PRIMEIRA: FIBROPLASIA RETROLENTAL - ESTA DOENÇA OCORRE COM FREQUÊNCIA EM PREMATUROS COM HISTÓRIA DE OXIGENOTERAPIA CONTINUADA E É SEMPRE BILATERAL. NO NASCIMENTO, O GLOBO OCULAR É NORMAL, NÃO ESTANDO PRESENTE A DOENÇA. COM A EVOLUÇÃO DA MOLÉSTIA, PODE OCORRER MICROFTALMIA. PELO APRIMORAMENTO DA ATENÇÃO ATUALMENTE OFERECIDA AO RECÉM-NATO, ESSA CONDIÇÃO PATOLÓGICA TENDE A SER CADA VEZ MAIS RARA (BISHOP & MADSON, 1975; FARKAS, 1977).

SEGUNDA: DOENÇA DE COATS - É UMA CONDIÇÃO PATOLÓGICA UNILATERAL NA MAIORIA DAS VEZES. OCORRENDO COM FREQUÊNCIA MAIOR NO SEXO MASCULINO, ENTRE UM ANO E MEIO E 18 ANOS. CARACTERIZA-SE POR UM QUADRO DE TELANGIECTASIA DA RETINA, COM "LEAK SERUM". O ACÚMULO DE FLUIDO POR TRÁS DA RETINA PODE CAUSAR SEU DESCOLAMENTO.

TERCEIRA: PERSISTÊNCIA HIPERPLÁSICA PRIMÁRIA DE VÍTRIO - É UMA AFECÇÃO CONGÊNITA E QUASE SEMPRE UNILATERAL. O INDIVÍDUO AFETADO APRESENTA UM GLOBO OCULAR MICROFTÁLMICO,



Fig. 5 - Foto de um paciente de nossa casuística evidenciando o ponto branco "leucocoria" no olho E, "olho de gato amaurótico".

COM O PROCESSO CILIAR VISÍVEL ENVOLVENDO O CRISTALINO. A CÂMARA ANTERIOR É RASA.

QUARTA: DISPLASIA DE RETINA - QUANDO EM SUA FORMA BILATERAL, ESTÁ ASSOCIADA COM A TRISSOMIA DO GRUPO CROMOSSÔMICO D (13 - 15), SENDO OBSERVADAS AINDA OUTRAS ANOMALIAS SISTÊMICAS MÚLTIPLAS. EM SUA FORMA UNILATERAL, NÃO SE OBSERVAM ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS. O GLOBO OCULAR APRESENTA-SE MICROFTÁLMICO E A CÂMARA ANTERIOR É RASA, PODENDO ESTAR PRESENTES, AINDA, CATARATA E COLOBOMA NO TRATO UVEAL.

QUINTA: DOENÇA DE NORRIE - ESSA AFECÇÃO É DETERMINADA GENETICAMENTE POR UM PADRÃO RECESSIVO LIGADO AO SEXO. É CARACTERIZADA POR SURDEZ, RETARDO MENTAL E LEUCOCORIA BILATERAL.

SEXTA: INCOTINÊNCIA PIGMENTOSA - AFECÇÃO QUE SE INICIA NA INFÂNCIA, CAUSANDO ANORMALIDADES OCULARES E NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, ALÉM DE ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS E DENTÁRIAS. NO QUE SE REFERE AOS SINAIS E SINTOMAS OCULARES, APARECEM NISTAGMO, ESTRABISMO, ESCLERA AZULADA, MIOPIA E LEUCOCORIA.

SÉTIMA: MEDULO-EPITELIOMA EMBRIONÁRIO (DICTIOMA) - É UMA NEOPLASIA UNILATERAL A QUAL SE ENCONTRA RODEANDO O CRISTALINO, TENDO SUA ORIGEM NO EPITÉLIO NÃO PIGMENTADO. GLAUCOMA PODE OCORRER COMO INTERCORRÊNCIA DESSA CONDIÇÃO PATOLÓGICA.

OITAVA: LEUCOCORIA - CONDIÇÕES OUTRAS QUE PODEM LEVAR À LEUCOCORIA SÃO, AINDA, A CATARATA CONGÊNITA, A RETINOSCHISIS JUVENIL, O DESCOLAMENTO DA RETINA E A FALTA CONGÊNITA DE ADERÊNCIA DA RETINA.

BISHOP & MADSON (1975), APRESENTAM, AINDA, EM SUA TABELA II, OUTRAS PATOLOGIAS A SEREM LEMBRADAS: CATARATA POSTERIOR, COLOBOMA DE CORÓIDE, UVEÍTE, GRANULOMATOSE LARVAL, HEMORRAGIA ORGANIZADA DE HUMOR VÍTREO, ENDOFTALMITE E OUTRAS MENOS COMUNS.

III-3 IDADE AO DIAGNÓSTICO

É DE HIRSCHBERG, EM 1869, CITADO EM FARKAS (1977), A PRIMEIRA AFIRMAÇÃO DE SER O R UMA DOENÇA DA PRIMEIRA INFÂNCIA.

À MEDIDA EM QUE ESSA AFIRMAÇÃO FOI SENDO CONFIRMADA, VÁRIAS FORAM AS ESTATÍSTICAS PUBLICADA A ESSE RESPEITO, SENDO QUE AS MAIS RECENTES FAZEM UMA DIFERENCIAÇÃO ENTRE A INCIDÊNCIA DO R E O ACOMETIMENTO UNILATERAL OU BILATERAL.

NÃO HÁ DÚVIDAS DE QUE ESTA PREOCUPAÇÃO SE FAZ NECESSÁRIA, POIS DE FATO SÃO RAROS OS CASOS DESCRITOS DO R COM INÍCIO NA VIDA ADULTA, E, COMO O PROGNÓSTICO DEPENDE MUITO DA PRECOCIDADE DO DIAGNÓSTICO E SUBSEQÜENTE TRATAMENTO, NÃO DEVEM SER MEDIDOS ESFORÇOS PARA UM DIAGNÓSTICO O MAIS PRECOCE POSSÍVEL.

HIX & DANIELSON (1952) DESCREVEM O NASCIMENTO DE UMA CRIANÇA PREMATURA PESANDO 1.750 GRAMAS A QUAL DESENVOLVEU R DURANTE SUA PERMANÊNCIA NA ENFERMARIA DE PREMATUROS, SENDO QUE, PELA SUA PREMATURIDADE, FOI INICIALMENTE FEITO O DIAGNÓSTICO (ERRÔNEO) DE FIBROPLASIA RETROLENTAL.

FRANÇOIS E COLS. (1975) REFEREM-SE A UMA DIFERENÇA DE APROXIMADAMENTE 10 A 14 MESES ENTRE O MOMENTO DE OBSERVAÇÃO DO TUMOR EM CASOS UNILATERAIS E BILATERAIS. A IDADE MÉDIA AO DIAGNÓSTICO, EM SE TRATANDO DE TUMORES UNILATERAIS, É DE 32 MESES; PARA OS BILATERAIS, É, EM MÉDIA DE 15 MESES, COMO REFERE KNUDSON (1971).

PARA CARLSON E COLS. (1979), A MÉDIA DE IDADE AO DIAGNÓSTICO PARA OS CASOS UNILATERAIS E BILATERAIS É DE 24,2

MESES E 10 MESES RESPECTIVAMENTE.

ESSA DIFERENÇA É ACEITA POR KNUDSON (1971) COMO FA-
TO CORROBORANTE DE SUA HIPÓTESE SOBRE A ETIOLOGIA DO R (DOIS
EVENTOS MUTACIONAIS).

OS TUMORES BILATERAIS (HEREDITÁRIOS) REQUERERIAM
APENAS UM EVENTO MUTACIONAL SOMÁTICO PARA DETERMINAR A DOENÇA,
POR JÁ APRESENTAREM OS PACIENTES UMA MUTAÇÃO OCORRIDA NA FASE
EMBRIONÁRIA, FATOS QUE POSSIBILITARIAM A PRECOCIDADE DO APARE-
CIMENTO DO R. JÁ NO TUMOR UNILATERAL A OCORRÊNCIA DE PELO ME-
NOS DOIS EVENTOS MUTACIONAIS DEMANDARIA UM LAPSO DE TEMPO MA-
IOR PARA QUE O TUMOR FOSSE DETERMINADO, PROVOCANDO, ASSIM, SI-
NAIS E SINTOMAS MAIS TARDIAMENTE E, ENTÃO, SENDO DIAGNOSTICADO
MAIS TARDIAMENTE.

MATSUNAGA (1976) APRESENTA A SEGUINTE EXPLICAÇÃO EM
RELAÇÃO À IDADE AO DIAGNÓSTICO: NOS PAÍSES COMO O JAPÃO E DE-
MAIS PAÍSES DESENVOLVIDOS, A IDADE DO PACIENTE COM RETINOBLAS-
TOMA AO MOMENTO DE SEU APARECIMENTO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO
DEFINITIVO TENDE A SER MENOR NOS RECENTES ANOS, PRINCIPALMENTE
PELO APERFEIÇOAMENTO DOS CUIDADOS MÉDICOS GERAIS E PELO AUMEN-
TO DAS INFORMAÇÕES MÉDICAS PRESTADAS AO PÚBLICO.

AO ANALISAR 29 GENEALOGIAS DA LITERATURA JAPONESA, IN-
FORMA NÃO ENCONTRAR DIFERENÇA SIGNIFICATIVA ENTRE OS CASOS BI-
LATERAIS FAMILIAIS, ONDE A IDADE MÉDIA DE DIAGNÓSTICO FOI DE
10,2 MESES, E OS CASOS BILATERAIS ESPORÁDICOS, ONDE FOI DE 9,0
MESES. QUANTO AO TUMOR UNILATERAL, POR OUTRO LADO, A MÉDIA DE
IDADE AO DIAGNÓSTICO NOS CASOS FAMILIAIS FOI DE 8,5 MESES ;
NOS CASOS UNILATERAIS ESPORÁDICOS, FOI DE 19 MESES, HAVENDO UMA
DIFERENÇA SIGNIFICANTE ENTRE ELAS.

MATSUNAGA (1979), AO ANALISAR A IDADE AO DIAGNÓSTI-
CO, NOVAMENTE REFERENCIANDO SUA HIPÓTESE DE ETIOLOGIA DO R
(RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO), ENCONTROU 21,5 MESES PARA OS CA

SOS HEREDITÁRIOS UNILATERAIS, SE OS PAIS ERAM AFETADOS, E 15,7 MESES, SE UM DOS PAIS ERA AFETADO UNILATERALMENTE.

PARA FARKAS (1977), O TUMOR PODE TER, AO NASCIMENTO UM TAMANHO CONSIDERÁVEL. O DIAGNÓSTICO, NO ENTANTO, É MAIS FREQUENTE POR VOLTA DO SEGUNDO ANO DE VIDA, HAVENDO UM GRANDE DECLÍNIO APÓS OS 4 ANOS. É RARÍSSIMA A OCORRÊNCIA DO TUMOR APÓS OS 7 ANOS DE IDADE; MESMO ASSIM, JÁ FOI DESCRITO O R EM ADULTOS.

VERHOEFF (1920) DESCREVE UM CASO DE R DIAGNOSTICADO EM UM PACIENTE COM 48 ANOS DE IDADE.

MEHRA & HAMID (1961) FAZEM REFERÊNCIA A UM PACIENTE EM QUE SÓ NA IDADE ADULTA TERIA SIDO DIAGNOSTICADO O R.

É EM MAKLEY (1963) QUE VAMOS ENCONTRAR O DIAGNÓSTICO DO R EM PACIENTE COM IDADE MAIS AVANÇADA, POIS FOI REALIZADO AOS 52 ANOS DE IDADE.

III-4 PATOLOGIA, ESTADIAMENTO E VIAS DE DISSEMINAÇÃO

OS ASPECTOS HISTOLÓGICOS DO R, NO QUE DIZ RESPEITO A QUE GRUPO DE CÉLULAS RESPONSABILIZAR COMO SÍTIO DE ORIGEM DESTA AFECÇÃO, TRAZEM EM SEU CONTEXTO UMA ÍNTIMA RELAÇÃO COM A EVOLUÇÃO DA MICROSCOPIA.

FOI EM 1836 QUE LANGENBECK DESCREVEU E CARACTERIZOU AS CÉLULAS CIRCULARES. ACREDITAVA LANGENBECK OCORRER UMA HIPERTROFIA MALIGNA DE TODA A RETINA. EM 1854, CHARLES ROBIN FAZ UMA DETALHADA DESCRIÇÃO HISTOLÓGICA E SUSTENTA SER O TUMOR ORIGINÁRIO DO INTERIOR DA CAMADA GRANULOSA DA RETINA. APÓS DEZ ANOS, EM 1864, VON GRAEFE, POR CAUSA DA SEMELHANÇA DAS CÉLULAS CIRCULARES COM AS DO SARCOMA, ATRIBUI-LHES A MESMA ORIGEM. NESSE MESMO ANO É CRIADO O TERMO "GLIOMA DE RETINA", POR VIRCHOW, ACREDITANDO SER O TUMOR DE ORIGEM DE CÉLULAS GLIAIS, AS QUAIS DAVAM SUPORTE À RETINA, E COMPARANDO-O AOS GLIOMAS DO CÉREBRO (DUNPHY, 1964).

FORAM OS TRABALHOS DE SIMON FLEXNER, EM 1891, AO DESCREVER A PRESENÇA DAS "ROSETAS", E OS DE WINTERSTEINER EM 1897, AO CONFIRMAR TAL PRESENÇA, SUGERINDO O NOME DE NEUROEPITELIOMA POR ACREDITAR TER O TUMOR ORIGEM NOS CONES E BASTONETES, QUE DERAM NOVO IMPULSO AO CONHECIMENTO DESTA PATOLOGIA (DUNPHY, 1964).

EM 1941, QUANDO AS TÉCNICAS DE MICROSCOPIA JÁ SE ENCONTRAVAM EM FRANCO PROGRESSO, PARKHILL E BENEDICT, PARTINDO DE ESTUDOS HISTOLÓGICOS, DIVIDEM OS TUMORES NEUROECTODÉRMICOS EM TRÊS TIPOS (CF. DUNPHY, 1964):

PRIMEIRO: RETINOBLASTOMA - TUMOR ALTAMENTE INDIFERENCIADO, ASSEMELHANDO-SE AO NEUROBLASTOMA DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

SEGUNDO: NEUROEPITELIOMA - TUMOR APRESENTANDO UMA DIFERENCIAÇÃO PARCIAL QUE É INDICADA PELA PRESENÇA DE ROSETAS, E CUJAS CÉLULAS SE ASSEMELHAM A ESPONGIOBLASTO.

TERCEIRO: ASTROCITOMA - RARO TUMOR QUE SURGE A PARTIR DOS ASTRÓCITOS.

BOGLIOLO (1972), REFERINDO-SE AO R, EXPÕE:

"SÃO FORMAÇÕES TUMORAIS MALIGNAS RARAS, FREQUENTEMENTE CONGÊNITAS, ÀS VEZES FAMILIAIS, DERIVADAS DA VESÍCULA ÓPTICA EMBRIONÁRIA IMPERFEITAMENTE DIFERENCIADA, APRESENTANDO NUMEROSAS MITOSSES E PEQUENAS ÁREAS DE NECROSE. EM SUA FORMA DE 'ROSETAS VERDADEIRAS' (MENOR MALIGNIDADE PELA MAIOR DIFERENCIAÇÃO CELULAR) COMPORTAM-SE, ESTAS ROSETAS, COMO ESTRUTURAS ARREDONDADAS DELIMITADAS POR CÉLULAS CILÍNDRICAS, COM NÚCLEO OVAL E MEMBRANA LIMITANTE DELGADA, A QUAL MARCA O CONTOURNO DA CAVIDADE. POR OUTRO LADO, AS 'ROSETAS - FALSAS OU PSEUDO-ROSETAS' APRESENTAM-SE COMO ACÚMULO DE CÉLULAS TUMORAIS CIRCUNDANDO UM CANAL VASCULAR".

FARKAS (1977) POR OUTRO LADO, APRESENTA A SEGUINTE DESCRIÇÃO HISTOLÓGICA DO R: AS CÉLULAS DO R SÃO PEQUENAS, POLIGONAIS, TENDO ESCASSO CITOPLASMA E UM GRANDE NÚCLEO RICO EM CROMATINA MOSTRANDO GRANDE ATIVIDADE MITÓTICA. SÃO CÉLULAS BEM COMPACTADAS NA REGIÃO PRINCIPAL DA TUMORAÇÃO, MAS POUCO ADERENTES UMAS ÀS OUTRAS. A NECROSE INDICA UM RÁPIDO CRESCIMENTO E SUPRIMENTO SANGUÍNEO DIMINUÍDO PELA EXTENSÃO DO TUMOR. EM MUITOS CASOS, OCORRE QUE APENAS AS CÉLULAS PERIVASCULARES SÃO VIÁVEIS EM TAIS MASSAS NECRÓTICAS. ESSA DISPOSIÇÃO DAS CÉLULAS VIÁVEIS, PERIVASCULARES, TEM SIDO DESCRITA COMO "PSEUDO-ROSETAS".

QUANTO ÀS "ROSETAS", CONCORDA COM A DESCRIÇÃO DE

FLEXNER, ACRESCENTANDO SEREM ESTAS UM GRUPO DE CÉLULAS COLUNARES COM NÚCLEO CLARAMENTE DEMARCADO, APRESENTANDO UM ARRANJO CIRCULAR ENVOLVENDO UMA CAVIDADE CENTRAL POR ONDE SÃO PROJETADOS, DE CADA UMA DAS CÉLULAS, PROCESSOS SIMILARES A CÍLIOS, SENDO A CAVIDADE CENTRAL DA ROSETA PREENCHIDA POR MATERIAL MUCÓIDE, HIALURONIDASE RESISTENTE.

A CONFIRMAÇÃO À LUZ DA ULTRA-ESTRUTURA POR POPOFF & ELLSWORTH, CITADOS EM BISHOP & MADSON (1975), REAFIRMA A ORIGEM NEUROBLÁSTICA DO R, E OS "FLEURETES" SÃO CONSIDERADOS COMO A ESTRUTURA CELULAR MAIS DIFERENCIADA ENCONTRADA NO R.

A REGRESSÃO DO TUMOR É FATO OBSERVADO EM ALGUNS PACIENTES, NÃO SE TENDO RAZÕES ESTABELECIDAS PARA TAL FATO, TENDO-SE IMPUTADO ORA À NECROSE, ORA A PROCESSOS AUTO-IMUNES A RESPONSABILIDADE POR ESSA REGRESSÃO.

O ESTADIAMENTO DO R JÁ FOI POR DIVERSOS AUTORES PROPOSTO. AQUI REUNIMOS O ESTADIAMENTO CLÍNICO E HISTOLÓGICO PROPOSTO POR AHERNE & ROBERTS (1975), E TAMBÉM O ESTADIAMENTO UTILIZADO NO HOSPITAL "A.C. CAMARGO" DA FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE, SÃO PAULO (ERWENNE, 1981; ERWENNE & PACHECO, 1984).

ESTADIAMENTO CLÍNICO SEGUNDO AHERNE & ROBERTS (1975):

0- FUNDO DE OLHO NORMAL

1- TUMOR ÚNICO MENOR QUE 1 DIÂMETRO PAPILAR (DP), NÃO ESTANDO JUNTO À PÁPILA.

2- TUMOR MÚLTIPLO NO QUAL O MAIOR É MENOR QUE 1 DP

3- TUMOR ÚNICO MAIOR QUE 1 DP, BEM DEFINIDO, NÃO INCLUINDO A PÁPILA.

4- TUMOR MÚLTIPLO, NO QUAL O MAIOR É ESTADIO 3

5- GRANDE TUMOR PROJETANDO-SE PARA DENTRO DO VÍTREO

6- TUMOR DE QUALQUER TAMANHO INCLUINDO A PÁPILA OU MUITO PERTO DELA.

- 6- DESCOLAMENTO DE VITREO
- 7- DISSEMINAÇÃO LOCAL SITUANDO-SE NO VÍTREO, NA ÚVEA E ESPALHANDO-SE PARA A PÁPILA
- 8- TUMOR ENVOLVENDO A REGIÃO CILIAR
- 9- DISSEMINAÇÃO LOCAL E ALÉM DO GLOBO
- 10- METÁSTASES

ESTADIAMENTO HISTOLÓGICO SEGUNDO AHERNE & ROBERTS (1975):

- 0- NÃO ENCONTRADO TECIDO TUMORAL EM ESPÉCIME
- 1- TUMOR NÃO ENVOLVENDO NERVO ÓPTICO OU OUTRO TECIDO EXTRA RETINA
- 2- COTO DISTAL DO NERVO ÓPTICO INVADIDO, MAS O RESTANTE DE VEIAS LIVRES DO TUMOR
- 3- TUMOR PRESENTE NO COTO DISTAL DO NERVO ÓPTICO
- 4- DISSEMINAÇÃO NO HUMOR VÍTREO
- 5- DISSEMINAÇÃO NO APARELHO CILIAR OU ESCLERA
- 6- DISSEMINAÇÃO LOCAL E ALÉM DO GLOBO
- 7- METÁSTASES

ESTADIAMENTO SEGUNDO ERWENNE & PACHECO (1984):

TUMORES INTRA-OCULARES (IO)

- 1- TUMOR SOLITÁRIO OU MÚLTIPLOS TUMORES MENORES DO QUE 4 DIÂMETROS PAPILARES LOCALIZADOS ATRÁS DO EQUADOR DO GLOBO OCULAR
- 2- TUMOR SOLITÁRIO OU MÚLTIPLOS TUMORES DE 4 A 10 DP LOCALIZADOS ATRÁS DO EQUADOR DO GLOBO OCULAR
- 3- QUALQUER TUMOR SITUADO À FRENTE DO EQUADOR OU QUALQUER TUMOR DE MAIS DE 10 DP ATRÁS DO EQUADOR DO GLOBO OCULAR
- 4- MÚLTIPLOS TUMORES, ALGUNS MAIORES DO QUE 10 DP, OU QUALQUER LESÃO NA ORA SERRATA
- 5- TUMOR MACIÇO ENVOLVENDO METADE DA RETINA OU PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS NO VÍTREO

TUMORES EXTRA-OCULARES (EO)

- 1- PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS NAS EMISSÁRIAS DA ESCLERA OU EM QUALQUER TECIDO EPISCLERAL NO MOMENTO DA ENUCLEAÇÃO
- 2- PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS A NÍVEL DA SECÇÃO CIRÚRGICA DO NERVO ÓPTICO
- 3- TUMOR ORBITÁRIO COMPROVADO POR BIÓPSIA
- 4- CÉLULAS TUMORAIS NO LIQUOR OU EVIDÊNCIA DE INFILTRAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
- 5- METÁSTASES EM MEDULA ÓSSEA, NÓDULOS CERVICAIS, OU EM QUALQUER OUTRO ÓRGÃO

É IMPORTANTE OBSERVAR QUE HÁ UMA DIFERENÇA ENTRE O ESTADIAMENTO PROPOSTO POR AHERNE & ROBERTS (1975) E O PROPOSTO POR ERWENNE & PACHECO (1984), MAS AMBOS SÃO USADOS SEM PREJUÍZO PARA O PACIENTE. É INTERESSANTE NOTAR, AINDA, QUE A SEVERIDADE CLÍNICA MUITAS VEZES PODE SER ENGANOSA, POIS, EM CASOS DE EXTREMA GRAVIDADE CLÍNICA, ALGUNS A PONTO DE MANIFESTAR O GLAUCOMA, O EXAME HISTOLÓGICO MOSTRA QUE O TUMOR ESTAVA CONFINADO À RETINA, SEM EVIDÊNCIA DE DISSEMINAÇÃO PELO NERVO ÓPTICO, PELA CORÓIDE OU POR OUTROS TECIDOS, APESAR DE SEU TAMANHO.

É OPORTUNO LEMBRAR QUE O DIAGNÓSTICO E O ESTADIAMENTO CLÍNICO SÃO DE SUMA IMPORTÂNCIA QUANDO SE PENSA EM TRATAMENTO CLÍNICO INICIAL CONSERVADOR, QUE DELES DEPENDERÃO. A SEQUÊNCIA DO TRATAMENTO IRÁ DEPENDER DO DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO.

A DISSEMINAÇÃO DO R SEGUE O PERCURSO DA MAIORIA DOS TUMORES. QUANTO ÀS SUAS VIAS DE DISSEMINAÇÃO, PODEMOS TOMAR POR BASE OS TRABALHOS DE AHERNE & ROBERTS (1975), AO ESTUDAREM PACIENTES EM QUE OBSERVARAM O SEGUINTE:

PRIMEIRO: DISSEMINAÇÃO INTRACRANEANA POR EXTENSÃO DIRETA. OCORRE QUANDO, O TUMOR JÁ ENVOLVENDO O NERVO ÓPTICO, A ENUCLEAÇÃO NÃO FOR REALIZADA. NO CASO, HÁ DISSEMINAÇÃO POR EX

TENSÃO DIRETA DA PRÓPRIA ÓRBITA (PROPTOSE) E EM SEGUIDA COM EXTENSÃO INTRACRANEANA, COM SINTOMAS TAIS COMO SONOLÊNCIA, VÔMITOS, DIÁSTESE DE SUTURA, CONVULSÕES, DESCEREBRAÇÃO, RIGIDEZ E PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS NO LIQUOR.

SEGUNDO: DISSEMINAÇÃO INTRACRANEANA, PROVAVELMENTE VIA NERVO ÓPTICO. A ANATOMIA PATOLÓGICA DO OLHO ENUCLEADO MOSTRA INVASÃO DO NERVO ÓPTICO, MAS, O COTO TERMINAL INTACTO. NESSE CASO, OS AUTORES ENCONTRARAM, DEZ MESES APÓS, A CRIANÇA DESENVOLVENDO SINTOMAS DE COMPROMETIMENTO CEREBRAL COM DOR DE CABEÇA, VÔMITOS, SONOLÊNCIA E CEGUEIRA. FOI ENCONTRADA, AINDA, PRESENÇA DE CÉLULAS TUMORAIS NO LIQUOR E, ALÉM DA DISSEMÍNAÇÃO, UMA DIMINUIÇÃO DA PRESSÃO DO LIQUOR. AO EXAME RADIOLÓGICO (ANGIOGRAFIA CEREBRAL), EVIDENCIARAM-SE GRANDES ESPAÇOS OCUPADOS PELA LESÃO NA REGIÃO DO QUIASMA ÓPTICO.

TERCEIRO: DISSEMINAÇÃO HEMATOGÊNICA PELA VEIA ÓPTICA. OS AUTORES OBSERVARAM, NESSE CASO, APÓS A ENUCLEAÇÃO, O EXAME HISTOLÓGICO MOSTRANDO O TUMOR OBSTRUINDO A CABEÇA DO NERVO ÓPTICO, E A POSSÍVEL INVASÃO HEMATOGÊNICA FOI ENTÃO SUGERIDA. HOVE RECORRÊNCIA, APÓS DOIS MESES, NA ÓRBITA, E APÓS 11 MESES SOBREVEIO O ÓBITO. DURANTE A AUTÓPSIA, CONSTATARAM-SE METÁSTASES EM COSTELAS DO LADO DIREITO, NO MEDIASTINO POSTERIOR, NO ESTERNO, NO CRÂNIO, EM OSSOS DA ÓRBITA DO OLHO SAUDO, EM NODOS MESENTÉRICOS, NA CAUDA DO PÂNCREAS, EM NODOS ABDOMINAIS, NO FÍGADO E EM AMBOS OS OVÁRIOS.

PELO OBSERVADO, AS 3 VIAS DE DISSEMINAÇÃO ENCONTRADAS POR ESSES AUTORES SÃO TAMBÉM AS CABÍVEIS PARA O R EM SUA TOTALIDADE.

III-5 ASSOCIAÇÃO DE RETINOBLASTOMA A OUTRAS ENTIDADES MÓRBIDAS

UMA PREOCUPAÇÃO PARA AQUELES QUE ESTUDAM O R É A ASSOCIAÇÃO DESTA CONDIÇÃO PATOLÓGICA COM OUTRAS CONDIÇÕES MALIGNAS OU NÃO.

FRANÇOIS E COLS. (1975a), CITAM A OCORRÊNCIA DE OUTROS TUMORES EM PACIENTES AFETADOS PELO R OS QUAIS NÃO TIVERAM A INTERFERÊNCIA DE IRRADIAÇÃO COMO FORMA DE TRATAMENTO, COMO SÃO OS CASOS VERIFICADOS POR SAGERMAN. AQUELE AUTOR ENCONTROU EM UM PACIENTE AFETADO UNILATERALMENTE PELO R A PRESENÇA DE OSTEOSARCOMA DE FÊMUR, E EM UM AFETADO BILATERALMENTE, A PRESENÇA DE LEUCEMIA.

BONATTI-PELLIÉ & BRIARD-GUILLEMOT (1981), AO ESTUDAREM UM GRUPO DE 308 AFETADOS PELO R, OBSERVARAM O EXCESSO DE MORTALIDADE POR CÂNCER EM PARENTES DESSES PACIENTES (AVÓS), SENDO QUE NÃO FOI POSSÍVEL UMA NÍTIDA SEPARAÇÃO QUANTO À LATERALIDADE E AO FATO DE SER FAMILIAL OU ESPORÁDICO. A EXPLICAÇÃO DESSA OBSERVAÇÃO É DADA PELOS AUTORES COMO SENDO UMA SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA AO CÂNCER, ISSO ACONTECENDO TAMBÉM A NÍVEL DE RETINA.

KITCHIN & ELLSWORTH (1974) PROPÕEM O EFEITO PLEIOTRÓPICO DO GENE DO R ASSOCIADO A OUTROS TUMORES.

MATSUNAGA (1980), EM SEU ESTUDO DE 26 CASOS DE OSTEOSARCOMA NÃO RADIOGÊNICO, ASSOCIA O EFEITO PLEIOTRÓPICO À RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO, QUE AGORA PASSA A SER CHAMADA "TECIDO ESPECÍFICO" (EFEITO DO GENE), OU SEJA, VERIFICA QUE NÃO HÁ A MESMA LABILIDADE DAS CÉLULAS RETINIANAS E DAS CÉLULAS ÓSSEAS

PARA UMA TRANSFORMAÇÃO TUMORAL. ISSO VEM REAFIRMAR A SUA HIPÓTESE DE RESISTÊNCIA TISSULAR DO R, COMO JÁ FOI DESCRITO NO TÓPICO "FATORES ETIOLÓGICOS".

R. NEIL SCHIMKE, CITADO EM FRANÇOIS E COLS. (1975b) RELATA O CASO DE 2 IRMÃOS AFETADOS DE R BILATERAL OS QUAIS DESENVOLVERAM, SUBSEQUENTEMENTE, SARCOMA OSTEOGÊNICO DE FÊMUR. EM SUA REFERÊNCIA À ONCOGÊNESE - GENE INDUZIDA RESSALTA A IMPORTÂNCIA DO EXAME PREVENTIVO DOS FAMILIARES DE PACIENTES ACOMETIDOS POR R, POIS O RISCO DE TUMORES EM LOCAIS DISTANTES DA ÁREA OCULAR ESTÁ AUMENTANDO.

ORYE E COLS. (1982) RELATAM UM CASO ÚNICO NA LITERATURA ONDE HOVE A ASSOCIAÇÃO DE R E HISTIOCILOSE X, ESTANDO O R PRESENTE NESTE PACIENTE ONDE FOI VERIFICADO UM MOSAICISMO CROMOSSÔMICO COM DELEÇÃO 13q14 \longrightarrow q22.

ALÉM DA ASSOCIAÇÃO, OUTRO ASPECTO INTERESSANTE É QUE JÁ PROPORCIONOU DEZENAS DE PUBLICAÇÕES É A LIGAÇÃO GÊNICA QUE OCORRE ENTRE ESTERASE D E O R HEREDITÁRIO.

A ESTERASE D É UMA ENZIMA QUE NÃO APRESENTA UMA FUNÇÃO BIOLÓGICA CONHECIDA, MAS SABEMOS ESTAR PRESENTE NA MAIORIA DAS CÉLULAS HUMANAS EXIBINDO UM POLIMORFISMO ELETROFORÉTICO COM DOIS ALELOS, TENDO ENTÃO O TIPO 1 E O TIPO 2. ESTÁ MAPEADA NA BANDA CROMOSSÔMICA 13q14 (MUKAI E COLS., 1984).

O INTERESSE DESSA ASSOCIAÇÃO DEVE-SE AO FATO DE QUE A LIGAÇÃO GÊNICA - LIGAÇÃO ESTA DE CAPITAL IMPORTÂNCIA NO MAPEAMENTO GENÉTICO - SE FOR CONFIÁVEL, MUITO BENEFICIARÁ O ACONSELHAMENTO GENÉTICO COM SEU ESTUDO QUANTITATIVO E QUALITATIVO (CHAUTARD-FREIRE MAIA, 1980).

SPARKES E COLS. (1980) ESTUDARAM QUANTITATIVA E QUALITATIVAMENTE A ESTERASE D EM 5 PACIENTES PORTADORES DE DELEÇÃO PARCIAL OU DUPLICAÇÃO DO CROMOSSOMO 13. DE SEUS ESTUDOS, CONCLUEM QUE O "LOCUS" DESSA ENZIMA SE LOCALIZA NA BANDA 13q14. DOS

5 PACIENTES, 4 ERAM AFETADOS PELO R.

A LIGAÇÃO GÊNICA RETINOBLASTOMA E ESTERASE D, COM DELEÇÃO DO CROMOSSOMO 13 E MESMO EM CROMOSSOMO NÃO DELETADO - ONDE ALTERAÇÕES SUBMICROSCÓPICAS CAUSARIAM O R - (SPARKES E COLS. 1983) É TAMBÉM OBSERVADA POR RIVERA E COLS. (1981) JUNIEN E COLS. (1982) E FUNDERBURK E COLS. (1980), SENDO AINDA CLÁSSICAS AS OBSERVAÇÕES DE GRACE E COLS. (1971).

III-6 TRATAMENTO

A CONDUTA TERAPÊUTICA DIANTE DE UM CASO DE R DEVE SER CONSIDERADA DE ACORDO COM O ACOMETIMENTO TUMORAL (UNILATERAL OU BILATERAL) E O ESTADIAMENTO (FRANÇOIS, 1977a; ERWENNE & PACHECO, 1984).

ENUCLEAÇÃO - A RETIRADA DO GLOBO OCULAR TEM SUA INDICAÇÃO NOS CASOS UNILATERAIS.

NOS CASOS BILATERAIS, A CONDUTA É ENUCLEAÇÃO DO OLHO MAIS AFETADO, SENDO QUE, NO OUTRO OLHO, O TRATAMENTO CONSERVADOR DEVE SER REALIZADO QUANDO PERMANECER ALGUMA FUNÇÃO VISUAL OU, ENTÃO, A REGIÃO FUNCIONAL DA RETINA ESTIVER INTACTA. PORÉM, SE O ACOMETIMENTO BILATERAL ESTIVER EM ESTADO AVANÇADO, É PREFERÍVEL ENUCLEAÇÃO BILATERAL, POIS OS RISCOS DE METÁSTASES SÃO GRANDES.

FOTOCOAGULAÇÃO - A FOTOCOAGULAÇÃO COM XÊNONIO É A MAIS USADA; SUA APLICAÇÃO DÁ-SE AO REDOR DO TUMOR, OBLITERANDO OS VASOS NUTRIENTES PARA QUE HAJA INVOLUÇÃO TUMORAL. A FOTOCOAGULAÇÃO PODE SER USADA ISOLADAMENTE OU ASSOCIADA COM RADIOTERAPIA, CRIOTERAPIA ETC, OU, ALÉM DISSO, EM CASOS DE RESCÍDIVA PÓS-RADIOTERAPIA.

RADIOTERAPIA - POR SER O R UM TUMOR RADIOSSENSÍVEL, A RADIOTERAPIA É DE GRANDE VALIA NO TRATAMENTO CONSERVADOR, ISOLADAMENTE OU ASSOCIADA. A DOSE TOTAL VARIA, DE ACORDO COM O PROTOCOLO DE REESE CITADO EM BISHOP & MADSON (1975), ENTRE 4.500 E 6.000r, SENDO QUE ENTRE 3.500 A 4.500r NO PRÓPRIO TUMOR.

QUIMIOTERAPIA - A CICLOFOSFAMIDA, A AMETOPTERINA, A VINCRISTINA E A ADRIAMICINA SÃO OS MEDICAMENTOS DE ESCOLHA, VARIANDO DOSES E EXTENSÃO DO TRATAMENTO DE ACORDO COM O NECESSÁRIO.

O CLORIDRATO DE p-(N- (METILHIDRAZINOMETIL) N- ISO-PROPIL-BENZAMIDA) NATULANAR (ROCHE), TEM SIDO USADO COM SUCESSO NO SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE.¹

¹ COMUNICAÇÃO PESSOAL DA DR^A. MARIA DO CARMO LIMA RODRIGUES VIEIRA.

III-7 ACONSELHAMENTO GENÉTICO

À MEDIDA EM QUE É O R CONHECIDO COMO HEREDITÁRIO , SURGEM CONDUTAS MÉDICAS AS MAIS DIVERSAS, ORA A FAVOR DE UM DIAGNÓSTICO PRECOCE E SUBSEQÜENTE TRATAMENTO, ORA EM FORMA DE UMA TENTATIVA DE EUGENIA.

WELLER (1941) E FALLS (1947), NA DÉCADA DE 40 , PROPÕEM AS SEGUINTE CONDUTAS DIANTE DE UM AFETADO DE R:

PRIMEIRO: ESTERILIZAR OU USAR MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO EM AFETADOS PELO R.

SEGUNDO: IMPEDIR QUE OS PAIS DE UM AFETADO VENHAM A AUMENTAR SUA PROLE, APÓS SER DIAGNOSTICADO O R.

REESE (1949) OBSERVA QUE DUAS SÃO AS QUESTÕES MAIS FREQUENTEMENTE LEVADAS AO OFTALMOLOGISTA POR PARENTES DE INDIVÍDUOS AFETADOS PELO R. EM PRIMEIRO LUGAR: "QUANDO OCORREU O R EM UMA CRIANÇA COM PAIS SAUDÁVEIS, QUAL É A PROBABILIDADE DE OUTRA CRIANÇA VIR A SER AFETADA?". A SEGUNDA QUESTÃO: "SERÁ ACONSELHÁVEL PARA UM ADULTO SOBREVIVENTE DE R TER FILHOS?".

COMO É OBSERVADO, NÃO SÓ A ETIOLOGIA DO R É POLÊMICA, MAS O ACONSELHAMENTO GENÉTICO TAMBÉM O É. PARA TANTO, COLOCAMOS AS SEGUINTE CONDUTAS DE RENOMADOS ESTUDIOSOS DO ASSUNTO:

AHERNE & ROBERTS (1975) PROPÕEM OS SEGUINTE RISCOS:

PRIMEIRO: PARA A PROLE DE UM AFETADO UNILATERALMENTE ONDE A HISTÓRIA FAMILIAL É CLARAMENTE NEGATIVA E ANTES QUE QUALQUER CRIANÇA AFETADA TENHA NASCIDO, É DE 1 EM 20.

SEGUNDO: PARA OS IRMÃOS DE UM ÚNICO AFETADO UNILATERALMENTE ONDE A HISTÓRIA FAMILIAL É CLARAMENTE NEGATIVA, É TAMBÉM DE 1 EM 20.

TERCEIRO: PARA A PROLE DE UM AFETADO BILATERALMENTE ONDE A HISTÓRIA FAMILIAL É POSITIVA OU NEGATIVA, É DE 2 EM 5.

QUARTO: PARA OS IRMÃOS DE UM ÚNICO AFETADO BILATERALMENTE ONDE A HISTÓRIA FAMILIAL É CLARAMENTE NEGATIVA É DE 1 EM 10.

QUINTO: PARA MAIS IRMÃOS DE UM AFETADO UNI-OU BILATERALMENTE COM HISTÓRIA FAMILIAL CLARAMENTE NEGATIVA, ONDE UM SEGUNDO MEMBRO DESTA IRMANDADE É TAMBÉM AFETADO UNI OU BILATERALMENTE, É DE 2 EM 5.

OBSERVAM AINDA ESSES AUTORES, EM RELAÇÃO À IDADE AO TEMPO DO DIAGNÓSTICO, SER DE BOM ALVITRE CALCULAR A PROBABILIDADE DE VIR A SER O TUMOR BILATERAL, POIS QUE O ACONSELHAMENTO SERÁ MODIFICADO SEGUNDO O CASO. ASSIM SENDO, NA TABELA 3 OBSERVAMOS A IDADE DE APARECIMENTO DO PRIMEIRO TUMOR E A PROBABILIDADE DE VIR A SER ESTE TUMOR BILATERAL.

CARLSON & DESNICK (1979) E CARLSON E COLS.(1979), APÓS O ESTUDO DE 55 FAMÍLIAS COM PELO MENOS UM AFETADO DE R E COM BASE NO MODELO DE MOSAICISMO MUTACIONAL, APRESENTAM CINCO POSSIBILIDADES DE SER AVALIADO O ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA O R.

PRIMEIRO (BILATERAL FAMILIAL): UM PAI AFETADO QUE TENHA UM FILHO AFETADO BILATERALMENTE PELO R, CORRE O RISCO DE 50% DE VIR A TER OUTRO FILHO AFETADO.

TABELA 3- PROBABILIDADE DE UM TUMOR VIR A SER BILATERAL, EM RE-
LAÇÃO À IDADE DE APARECIMENTO, SEGUNDO AHERNE & RO-
BERTS (1975)

IDADE AO SURGIR O PRIMEIRO TUMOR	PROBABILIDADE DE O TUMOR VIR A SER BILATERAL
0 - 5 MESES	85%
6 - 11 MESES	82%
12 - 17 MESES	44%
18 - 23 MESES	41%
24	6%

A CRIANÇA AFETADA BILATERALMENTE, FILHA DE PAIS AFE-
TADOS, ATINGIDA A IDADE DE REPRODUÇÃO, APRESENTA TAMBÉM 50% DE
PROBABILIDADE DE VIR A TER FILHOS AFETADOS, EM CADA GRAVIDEZ.
A IRMANDADE NÃO AFETADA CORRE UM RISCO SEMELHANTE À POPULAÇÃO
DE VIR A TER FILHOS AFETADOS PELO RETINOBLASTOMA.

SEGUNDO (BILATERAL ESPORÁDICO): OS PAIS NORMAIS DE
UMA CRIANÇA COM R BILATERAL APRESENTAM 95% DE RISCO DE QUE A
MUTAÇÃO TENHA OCORRIDO DURANTE A ESPERMATOGÊNESE OU A OOGÊNESE;
ASSIM, A RECORRÊNCIA SERIA A MESMA DA POPULAÇÃO. COMO, EM MÉ-
DIA, 5% DE TAIS PAIS APRESENTAM UM PADRÃO DE MOSAICISMO CRÍPTI-
CO COM PARTE OU TODO O TECIDO REPRODUTIVO ENVOLVIDO, PARA ES-
SES PAIS O RISCO DE TER UMA CRIANÇA AFETADA PODE SER TÃO ALTO
COMO 50%. PELO FATO DE OS PAIS COM UM PADRÃO DE MOSAICISMO CRÍ-
PTICO NÃO PODEREM SER DISTINGUIDOS DE PAIS COM MUTAÇÃO ESPORÁ-
DICA VERDADEIRA, O RISCO GERAL É MENOR QUE 5%.

TERCEIRO (UNILATERAL ESPORÁDICO COM INÍCIO TARDIO):

SE A CRIANÇA DESENVOLVE R UNILATERAL APÓS OS DOIS ANOS DE IDADE, A PROVÁVEL ORIGEM DA MUTAÇÃO SERIA NA PÓS-CLIVAGEM DO EMBRIÃO. DESSA MANEIRA, OS PAIS TÊM UM RISCO DESPREZÍVEL DE RECORRÊNCIA NOS PRÓXIMOS FILHOS. A CRIANÇA AFETADA, QUANDO NA IDADE DE REPRODUÇÃO, APRESENTA UM RISCO DE 1 A 5% DE TRANSMITIR O R.

QUARTO (UNILATERAL ESPORÁDICO COM INÍCIO PRECOCE): SE O R OCORRE ANTES DA IDADE DE DOIS ANOS A PROVÁVEL ORIGEM DA MUTAÇÃO TERIA OCORRIDO NOS PRIMEIROS ESTÁGIOS DA CLIVAGEM. OS PAIS DESSA CRIANÇA APRESENTAM TAMBÉM RISCO DESPREZÍVEL DE RECORRÊNCIA NOS PRÓXIMOS FILHOS. A CRIANÇA AFETADA DESSA MANEIRA IRÁ APRESENTAR, QUANDO NA IDADE DE REPRODUÇÃO, UM RISCO DE APROXIMADAMENTE 25% DE TRANSMITIR O R.

QUINTO (FAMILIAL COLATERAL): AQUI OCORRE PENETRÂNCIA INCOMPLETA E EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL (UNILATERAL OU BILATERAL). QUALQUER MEMBRO AFETADO APRESENTA 50% DE RISCO DE TRANSMITIR O GENE DO R, MAS IRMÃOS NÃO AFETADOS APRESENTAM UM RISCO MÁXIMO DE 25% DE TRANSMITIR ESSE GENE.

FRANÇOIS E COLS. (1975b) INCLUEM NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO OS CASOS EM QUE O AFETADO APRESENTA ANORMALIDADE CROMOSSÔMICA ($Dq-$ OU O Dr), RESSALTANDO QUE O RISCO PARA IRMÃOS SUBSEQUENTES, TEORICAMENTE, DEPENDE DO FATO DE O R SER OU NÃO CAUSADO PELA DELEÇÃO POR SI SÓ, OU PELA HEMIZIGOSIDADE DO GENE EM UM CROMOSSOMO ANORMAL. NO PRIMEIRO CASO, SE O IRMÃO APRESENTA CROMOSSOMO NORMAL, O RISCO SERÁ ZERO.

O MOTIVO DE APRESENTARMOS A CONDUTA DE VÁRIOS AUTORES DIANTE DE UM CASO DE R LIGA-SE AO FATO DE ACREDITARMOS EM ACONSELHAMENTO INDIVIDUAL. MESMO NÃO HAVENDO UMA ETIOLOGIA DEFINIDA, TORNA-SE NECESSÁRIO LEVARMOS EM CONTA AS VÁRIAS HIPÓTESES ETIOLÓGICAS, POIS SOMENTE DESSA MANEIRA PODEREMOS

TER CONDIÇÕES DE FAZER UM ASSESSORAMENTO GENÉTICO CADA VEZ
MAIS EFICIENTE, QUANDO DEPARARMOS UM CASO DE R.

- OBJETIVO

ESTE TRABALHO TEVE POR OBJETIVO FAZER UM ESTUDO GENÉTICO E CITOGENÉTICO DE UMA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS AFETADOS PELO RETINOBLASTOMA, PROCEDENTES DO ESTADO DE MINAS GERAIS.

ESTUDARAM-SE 12 PACIENTES, DOS QUAIS APENAS UM APRESENTAVA O RETINOBLASTOMA NA FORMA BILATERAL ATÉ O MOMENTO DO TÉRMINO DA PESQUISA.

O ESTUDO PROCUROU EVIDENCIAR OS CASOS ESPORÁDICOS E OS HEREDITÁRIOS, SENDO QUE O ACONSELHAMENTO GENÉTICO FIRMOU-SE NESSES ACHADOS.

O ESTUDO CITOGENÉTICO BUSCOU CARACTERIZAR A FORMA CITOGENÉTICA DO R; PARA TANTO, USOU-SE TÉCNICA QUE POSSIBILITOU OBTENÇÃO DE CROMOSSOMOS ALONGADOS, NA EXPECTATIVA DE OBSERVAR DELEÇÕES DA REGIÃO q14 DO CROMOSSOMO 13.

TANTO PARA O ESTUDO GENÉTICO COMO PARA O CITOGENÉTICO, PROCURARAM-SE EVIDÊNCIAS SOBRE A HEREDITARIEDADE DO TUMOR.

V- MATERIAL

FORAM ESTUDADOS 12 PACIENTES AFETADOS PELO RETINOBLASTOMA QUE PERTENCEM AOS ARQUIVOS DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE E DO HOSPITAL "SÃO GERALDO" DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.

ESTES PACIENTES FORAM ENCAMINHADOS AOS SERVIÇOS ACIMA REFERIDOS, PARA CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA E/OU SEQUENCIA DE TRATAMENTO INICIADO NO LOCAL DE ORIGEM.

A TABELA 4 RELACIONA OS PACIENTES, SUA PROCEDÊNCIA, BEM COMO FAMILIARES QUE CONCORDARAM COM O ESTUDO CITOGENÉTICO.

POR OCASIÃO DO ESTUDO CITOGENÉTICO, 5 PACIENTES FORAM CONSIDERADOS "CASOS VIRGENS", OU SEJA, NENHUM TRATAMENTO RADIOTERÁPICO OU QUIMIOTERÁPICO HAVIA SIDO INICIADO; 7 PACIENTES JÁ HAVIAM REALIZADO UM OU AMBOS OS TIPOS DE TRATAMENTO, ALÉM DE ENUCLEAÇÃO.

A FIGURA 6, ESQUEMATIZANDO O MAPA DO ESTADO DE MINAS GERAIS, APRESENTA AS CIDADES DE ORIGEM DOS PACIENTES ESTUDADOS.

PARA O ESTUDO CITOGENÉTICO FOI UTILIZADO SANGUE PERIFÉRICO DOS INDIVÍDUOS AFETADOS E TAMBÉM DOS FAMILIARES QUE CONCORDARAM COM O MESMO.

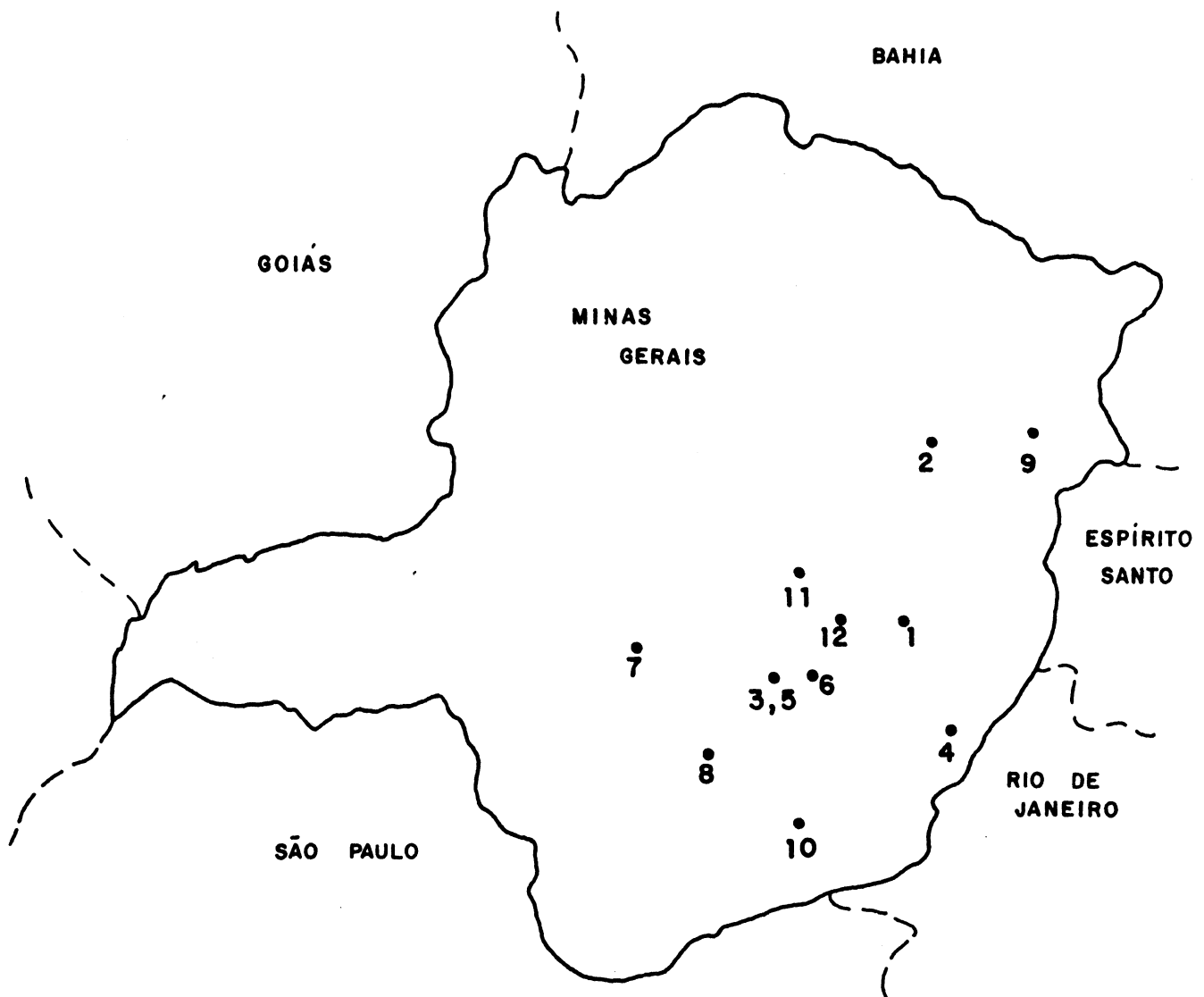


Fig. 6 - Mapa esquemático do Estado de Minas Gerais, ilustrando as localidades de procedência dos pacientes correspondendo o número à ordem da tab. 5

TABELA - 4- RELAÇÃO DE PACIENTES E ALGUNS PAIS ESTUDADOS
NO PRESENTE TRABALHO.

CASO	IDENTIFICAÇÃO	DIAGNÓSTICO
01	E.A.P. -SANTA CASA	RETINOBLASTOMA O.E.
02	J.A.S. -HOSP. SÃO GERALDO	RETINOBLASTOMA A.O.
03	G.A.D. -HOSP. SÃO GERALDO	RETINOBLASTOMA O.D.
04	E.G.S. -SANTA CASA	RETINOBLASTOMA O.D.
05	A.P.S. -HOSP. SÃO GERALDO	RETINOBLASTOMA O.D.
06	L.G.S. -SANTA CASA	RETINOBLASTOMA O.E.*
07	R.C.S. -HOSP. SÃO GERALDO	RETINOBLASTOMA O.E.
08	A.C.F. -HOSP. SÃO GERALDO	RETINOBLASTOMA O.E.
09	M.R.X. -HOSP. SÃO GERALDO	RETINOBLASTOMA O.E.
10	E.P.A.F. -SANTA CASA	RETINOBLASTOMA O.E.
11	D.A.S.M. -SANTA CASA	RETINOBLASTOMA O.E.
12	C.M.L. -HOSP. SÃO GERALDO	RETINOBLASTOMA O.D.
13	E.M.P.S. -MÃE DE 05
14	A.M.S. -MÃE DE 07
15	E.P.A. -PAI DE 10
16	M.L.S.A. -MÃE DE 10
17	N.M. -PAI DE 11
18	D.S.M. -MÃE DE 11
19	V.G.S. -PAI DE 04
20	E.S.S. -MÃE DE 04

* ESTUDO CITOGENÉTICO NÃO REALIZADO POR ÓBITO DA PACIENTE.

VI- MÉTODOS

VI-1 ESTUDO CITOGENÉTICO EM SANGUE PERIFÉRICO.

O ESTUDO CITOGENÉTICO POR MEIO DE CULTURA TEMPORÁRIA DE LINFÓCITOS EM SANGUE PERIFÉRICO FOI REALIZADO EM TODOS OS PACIENTES DO PRESENTE TRABALHO, EXCETO UMA PACIENTE QUE , TEVE ÊXITO LETAL, QUANDO SE IRIA REPETIR A CULTURA DE LINFÓCITOS , PORQUE A PRIMEIRA NÃO SE DESENVOLVEU SATISFATORIAMENTE. O ESTUDO FOI EXTENSIVO AOS PAIS, QUANDO ESTES ESTIVERAM PRESENTES E CONCORDARAM COM O MESMO.

A COLETA DE SANGUE OCORREU NAS DEPENDÊNCIAS DA ENFERMARIA INFANTIL (3º ANDAR) DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE BELO HORIZONTE E NO HOSPITAL "SÃO GERALDO" DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS OU, ENTÃO, NO PRÓPRIO LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DA MESMA FACULDADE, ONDE FORAM REALIZADOS OS EXAMES.

VI-1-1 TÉCNICA DE CULTURA TEMPORÁRIA DE LINFÓCITOS

O ESTUDO CITOGENÉTICO FOI REALIZADO EM CULTURAS TEMPORÁRIAS DE LINFÓCITOS DE SANGUE PERIFÉRICO, SEGUNDO MODIFICAÇÃO DA TÉCNICA DE MOORHEAD E COLS. (1960) E RONNE E COLS. (1979), CULTURAS ESSAS FEITAS NO LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.

FEITA COLETA DE SANGUE POR PUNÇÃO VENOSA OU ARTERIAL,

COM SERINGA ESTÉRIL DESCARTÁVEL HEPARINIZADA (LIQUEMINE ROCHE 5.000 U/ml) - COM A SERINGA NA VERTICAL - OBTIVE-SE O PLASMA RICO EM LINFÓCITOS, APÓS A SEDIMENTAÇÃO.

A SEMEADURA DE 1 ml DE PLASMA FOI REALIZADA EM VIDROS DE CULTURA PREVIAMENTE PREPARADOS COM 8 ml DE MEIO DE CULTURA, TC 199, ADQUIRIDO DO INSTITUTO "ADOLPHO LUTZ", SUPLEMENTADO COM 20% DE SORO BOVINO FETAL (INTERLAB), ACRESCIDO DE 0,4 ml DE FITOHEMAGLUTININA, GENTILMENTE CEDIDA PELO LABORATÓRIO DE GENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO, NA DILUIÇÃO PRECONIZADA POR AQUELE LABORATÓRIO.

OS FRASCOS DE CULTURA FORAM INCUBADOS EM ESTUFA A 38°C, POR 46 HORAS. DECORRIDO ESSE TEMPO, ADICIONOU-SE COLCHICINA A UMA DILUIÇÃO FINAL DE 0,1 ug/ml (COLCHICINA ENILA, S. K. ENILA LTDA). NOVAMENTE OS FRASCOS FORAM INCUBADOS A 38°C, POR 1 HORA E 30 MINUTOS. APÓS ESSE TEMPO, OS FRASCOS DE CULTURA FORAM LEVADOS À GELADEIRA A 0°C POR 30 MINUTOS, COMPLETANDO, ASSIM, 48 HORAS.

O CONTEÚDO DO FRASCO FOI AGORA TRANSFERIDO PARA TUBOS DE CENTRÍFUGA E SUBMETIDO A CENTRIFUGAÇÃO DURANTE 5 MINUTOS, A 1.000 r.p.m. .APÓS A CENTRIFUGAÇÃO, DESPREZOU-SE O SOBRENADANTE, DEIXANDO NO TUBO 1 ml DO MATERIAL CENTRIFUGADO. ADICIONOU-SE, PARA HIPOTONIA, SOLUÇÃO DESESPERALIZANTE DE OHNUKI, QUE É UMA MISTURA DE 10:5:2 DE 0,055 EQUIMOLAR DE CLORETO DE POTÁSSIO, CITRATO DE SÓDIO E ACETATO DE SÓDIO. A MISTURA, APÓS LIGEIRA AGITAÇÃO, FOI DEIXADA AO ABRIGO DA LUZ POR 60 A 100 MINUTOS, SENDO RESSUSPENDIDO A CADA 20 MINUTOS.

AO TÉRMINO DESSE TEMPO, ADICIONOU-SE A CADA FRASCO 1 ml DE SOLUÇÃO FIXADORA DE CARNNOY (METANOL ACIDO ACÉTICO 3:1). COM HOMOGENEIZAÇÃO SUAVE, FOI O MATERIAL DEIXADO À TEMPERATURA AMBIENTE POR 20 MINUTOS.

SEGUIU-SE CENTRIFUGAÇÃO POR 5 MINUTOS A 1.000 r.p.m;

DESPREZOU-SE PARTE DO SÓLIDO ADANTE, ACRESCENTANDO-SE, EM SEGUIDA, 4 ml DE SOLUÇÃO FIXADORA, A QUAL FOI TROCADA POR DUAS VEZES, DEIXANDO-SE, EM CADA TROCA, O MATERIAL EM SUSPENSÃO POR 30 MINUTOS, À TEMPERATURA AMBIENTE.

POSTERIORMENTE ÀS DUAS TROCAS DA SOLUÇÃO FIXADORA, O MATERIAL FOI LEVADO À GELADEIRA A 4°C, ONDE PERMANECEU POR 18 A 20 HORAS. EM SEGUIDA, DUAS NOVAS TROCAS DA SOLUÇÃO FIXADORA FORAM REALIZADAS, ACOMPANHADAS, CADA UMA DAS TROCAS, DE REPOUSO POR 30 MINUTOS À TEMPERATURA AMBIENTE, FICANDO O MATERIAL PRONTO PARA A PREPARAÇÃO DAS LÂMINAS.

PARA O PREPARO DAS LÂMINAS (PREVIAMENTE DEIXADAS NO FREEZER EM SOLUÇÃO FIXADORA), UTILIZOU-SE UM SUPORTE DE MADEIRA DE 76 cm DE ALTURA. DESSA ALTURA, SOBRE AS LÂMINAS QUE SE ENCONTRAVAM A 45°C COM A HORIZONTAL, FORAM ESTILADAS 2 OU 3 GOTAS DO MATERIAL ANTERIORMENTE PREPARADO, MANTENDO-SE A PIPETA DE PASTEUR NA HORIZONTAL.

A SECAGEM DAS LÂMINAS FOI FEITA EM CHAMA DE LAMPARINA A ÁLCOOL.

A COLORAÇÃO CONVENCIONAL, PARA UMA PRIMEIRA ANÁLISE NUMÉRICA E ESTRUTURAL DOS CROMOSSOMOS, FOI REALIZADA UTILIZANDO-SE GIEMSA GURR (MERCK) A 4% EM SOLUÇÃO TAMPONADA DE SÖRENSEN, PH 6.8, COM AS LÂMINAS NA HORIZONTAL POR 10 MINUTOS, LAVADAS A SEGUIR EM ÁGUA CORRENTE.

AS LÂMINAS DESTINADAS AO BANDAMENTO FORAM LEVADAS, EM RECIPIENTE FECHADO, À GELADEIRA NA TEMPERATURA DE 4°C, POR 7 A 14 DIAS.

VI-1-2 TÉCNICA DE BANDAMENTO G POR TRIPSINIZAÇÃO
SEABRIGHT (1971).

APÓS ENVELHECIMENTO DAS LÂMINAS POR 7 A 14 DIAS NA

GELADEIRA, ELAS FORAM LEVADAS À ESTUFA A 37°C, POR 24 HORAS, ESTANDO, ENTÃO, PRONTAS PARA O BANDAMENTO.

REALIZOU-SE A EXPOSIÇÃO DAS LÂMINAS A UMA SOLUÇÃO DE TRIPSINA (DIFCO 1.250), A 0,02% EM TAMPÃO SØRENSEN, PH 6.8, A INTERVALOS DE 1 A 10 SEGUNDOS; EM SEGUIDA, FORAM ELAS LAVADAS EM TAMPÃO, POR 2 A 3 VEZES E, A SEGUIR, POSTAS A SECAR AO AR AMBIENTE.

PARA COLORAÇÃO, FOI USADO GIEMSA GURR (MERCK) A 4% EM TAMPÃO SØRENSEN, 6.8, COM AS LÂMINAS NA HORIZONTAL DURANTE 10 MINUTOS; A SEGUIR, FORAM ELAS LAVADAS EM ÁGUA CORRENTE E SECADAS AO AR AMBIENTE.

VI-1-3 TÉCNICA DE BANDAMENTO G, EM TAMPÃO BORATO.

SEGUINDO OS PROCEDIMENTOS DE ENVELHECIMENTO E SECAGEM ANTERIORMENTE DESCRITOS, AS LÂMINAS FICARAM PRONTAS PARA RECEBER ESSE TIPO DE BANDAMENTO G.

AS LÂMINAS FORAM EXPOSTAS DURANTE 10 MINUTOS A UMA SOLUÇÃO TAMPÃO BORATO (SULFATO DE SÓDIO, BORATO DE SÓDIO) PH 9.2, À TEMPERATURA DE 65°C, E LAVADAS POR 2 OU 3 VEZES EM ÁGUA DESTILADA.

SECADAS AO AR AMBIENTE, AS LÂMINAS FORAM, ENTÃO, COLORADAS EM CORANTE WRIGHT/GIEMSA, EM TAMPÃO BORATO A UMA CONCENTRAÇÃO DE 25% DE CORANTE, 37,5% DE TAMPÃO BORATO E 37,5% DE ÁGUA DESTILADA, DURANTE 5 MINUTOS E MANTIDA A POSIÇÃO HORIZONTAL; A SEGUIR, AS LÂMINAS FORAM LAVADAS EM ÁGUA CORRENTE E SECADAS AO AR AMBIENTE.

VI-1-4 ANÁLISE

PARA A SELEÇÃO DAS CÉLULAS, USOU-SE MICROSCÓPIO ÓPTICO COM AUMENTO DE 10 X 40. A ANÁLISE REALIZOU-SE EM IMERSÃO COM AUMENTO DE 10 X 100, NO MESMO TIPO DE MICROSCÓPIO, DE ONDE FORAM ENTÃO DESENHADOS E CLASSIFICADOS OS CROMOSSOMOS.

EMBORA A ATENÇÃO TENHA SIDO VOLTADA PARA OS CROMOSSOMOS DO GRUPO D, A ANÁLISE FOI REALIZADA EM PELO MENOS 11 CÉLULAS, OBSERVANDO-SE NÃO APENAS POSSÍVEIS ALTERAÇÕES NUMÉRICAS GLOBAIS, MAS, TAMBÉM, ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DESSE GRUPO CROMOSSÔMICO.

EXCETO A PACIENTE DO CASO 06, QUE FALECEU, E A DO CASO 07, EM TODOS OS OUTROS PACIENTES FOI POSSÍVEL A OBTENÇÃO DOS CROMOSSOMOS ALONGADOS, SENDO QUE OS CROMOSSOMOS PROMETAFÁSICOS FORAM OS DE MELHOR ANÁLISE.

PARA A ANÁLISE, SEGUIU-SE A NOMENCLATURA DA CONFERÊNCIA DE PARIS (1971) E A NOMENCLATURA PROPOSTA PELO ISCN (1981).

AS FOTOGRAFIAS FORAM REALIZADAS EM FOTOMICROSCÓPIO ZEISS UNIVERSAL III (LABORATÓRIO DE PATOLOGIA NEURO-ENDÓCRINA DO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINA LEGAL DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS), EM IMERSÃO (10 X 100), UTILIZANDO-SE FILME PANATOMIC X; PARA AS CÓPIAS, USOU-SE PAPEL FOTOGRÁFICO KODACROMIC F3 E F4.

VI-2 ESTUDO GENÉTICO CLÍNICO

A UNIFORMIZAÇÃO DO ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO TORNOU-SE IMPOSSÍVEL PELA FALTA DE DADOS, ORA PELA AUSÊNCIA DE PARENTES PARA ENTREVISTA (ALÉM DE HAVER UMA PACIENTE ORFÃ, A MAIORIA

DOS PACIENTES PROVINHA DE FAMÍLIAS DE BAIXO PODER AQUISITIVO, O QUE VEIO A DIFICULTAR SUA PRESENÇA NA CIDADE PARA TAL ESTUDO), ORA POR HISTÓRIA CLÍNICA REDUZIDA, NOS PRONTUÁRIOS DE O RIGEM.

FORAM ENTÃO CONSIDERADOS, EM RELAÇÃO AOS PROPÓSITOS E/OU A SEUS PARENTES E PRONTUÁRIOS MÉDICOS, ALGUNS PARÂMETROS TAIS COMO:

- DATA DE NASCIMENTO
- SEXO
- IDADE DO PACIENTE QUANDO DO APARECIMENTO DOS PRIMEIROS SINAIS "NOTADOS PELOS PARENTES", MOTIVO QUE OS LEVOU A PROCURAR ESCLARECIMENTO MÉDICO
- OLHO OU OLHOS AFETADOS
- PRESENÇA DE MÁ-S-FORMAÇÕES CONGÊNITAS
- RECORRÊNCIA FAMILIAL DA DOENÇA
- MOTIVO DO INTERVALO ENTRE A VERIFICAÇÃO DOS PRIMEIROS SINAIS E O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA.
- PRESENÇA OU NÃO DE METÁSTASES

AS TABELAS 5 E 6 CONTÊM O SUMÁRIO DE TAIS OBSERVAÇÕES.

TABELA - 5 - DADOS COLETADOS RELATIVOS AOS PACIENTES.

CASO	SEXO	OLHO AFEIADO	PRIMEIROS SINAIS OBSERVADOS	NATURALIDADE	TRATAMENTO	METÁSTASES
01	F	O.E.	MANCHA BRANCA	IAPU	CASO VIRGEM	PULMÃO
02	M	A.O.	ESTRABISMO	NOVO CRUZEIRO	CASO VIRGEM	-
03	M	O.D.	MANCHA BRANCA	BELO HORIZONTE	ENUCLEAÇÃO QT + RXT	-
04	M	O.D.	"INCHAÇO"	MANHUAÇU	ENUCLEAÇÃO QT + RXT	-
05	M	O.D.	PONTO BRANCO	BELO HORIZONTE	ENUCLEAÇÃO QT + RXT	-
06	F	O.E.	MANCHA BRANCA	IBIRITÉ	ENUCLEAÇÃO QT + RXT	(ÓBITO)
07	F	O.E.	MANCHA BRANCA	DORES DO INDAÍÁ	ENUCLEAÇÃO QT	-
08	M	O.E.	PONTO BRANCO	S. ANTÔNIO DO AMPARO	CASO VIRGEM	GÂNGLIOS CERVICAIS
09	M	O.E.	PONTO BRANCO	CENTRAL DE MINAS	CASO VIRGEM	-
10	M	O.E.	ESTRABISMO	BARBACENA	ENUCLEAÇÃO QT + RXT	-
11	M	O.E.	BRILHO NO OLHO	S. BÁRBARA	ENUCLEAÇÃO QT + RXT	-
12	F	O.D.	BRILHO NO OLHO	ITABIRA	CASO VIRGEM	-

TABELA - 6 - DADOS COLETADOS RELATIVOS AOS PACIENTE.

CASO	LATERALIDADE	DATA DE NASCIMENTO	IDADE - AOS PRIMEIROS SINAIS	IDADE - AO DIAGNÓSTICO	INTERVALO ENTRE TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E ESTUDO CITOGENÉTICO
01	U	16-06-81	4 MESES	46 MESES	-
02	B	05-12-82	27 MESES	29 MESES	-
03	U	12-03-81	24 MESES	25 MESES	14 DIAS
04	U	07-06-82	24 MESES	29 MESES	30 DIAS
05	U	22-07-80	46 MESES	49 MESES	20 DIAS
06	U	20-09-81	29 MESES	36 MESES	(ÓBITO)
07	U	15-06-81	5 MESES	23 MESES	30 DIAS
08	U	28-11-81	8 MESES	45 MESES	-
09	U	27-09-82	30 MESES	35 MESES	-
10	U	15-11-79	2 MESES	5 MESES	36 MESES
11	U	11-05-78	41 MESES	45 MESES	24 MESES
12	U	21-11-82	30 MESES	33 MESES	-

VII - RESULTADOS

- ESTUDO CITOGENÉTICO EM SANGUE PERIFÉRICO

A ANÁLISE CITOGENÉTICA FOI REALIZADA EM 11 CASOS DOS 12 PERTENCENTES AO PRESENTE ESTUDO, POIS O CASO 06 COM DIAGNÓSTICO DE R DE O.E. REALIZOU EXENTERAÇÃO EM SETEMBRO DE 1984, FOI SUBMETIDO A QT E RXT, VINDO A FALEGER EM ABRIL DE 1985, ÉPOCA EM QUE SE IRIA REPETIR O SEGUNDO EXAME CITOGENÉTICO.

DOS 11 CASOS ESTUDADOS, EM APENAS 1, O CASO 07, EMBO- RA UTILIZANDO-SE A MESMA TÉCNICA, NÃO FOI POSSÍVEL CONSEGUIR CRO- MOSSOMOS ALONGADOS. A PACIENTE ESTAVA SENDO SUBMETIDA A TRATA- MENTO QUIMIOTERÁPICO, E O ÚLTIMO CICLO FOI APLICADO 30 DIAS AN- TES DO EXAME CITOGENÉTICO; AINDA ASSIM, UM BOM NÚMERO DE METÁ- FASE FOI VERIFICADO.

ENTRE OS 11 CASOS ESTUDADOS CITOGENETICAMENTE, 5 ERAM VIRGENS, ISTO É, SEM TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA OU RADIOTERA- PIA; 2 CASOS HAVIAM RECEBIDO QT E/OU RXT HÁ MAIS DE 6 MESES; 2 CASOS, SUBMETIDOS A QT E RXT HÁ 30 DIAS; 1 CASO COM TRATAMENTO DE QT E RXT HÁ 20 DIAS, E 1 CASO QUE RECEBEU TRATAMENTO COM QT HAVIAM DECORRIDO APENAS 14 DIAS.

A TABELA 7 RESUME O RESULTADO DO ESTUDO CITOGENÉTICO; NELA SE OBSERVA QUE NÃO FORAM DETECTADAS ALTERAÇÕES DO CROMOSSO- MO 13 EM FORMA DE DELEÇÃO NOS PACIENTES ESTUDADOS, EMBORA ALTE- RAÇÕES CROMOSSÔMICAS TENHAM SIDO OBSERVADAS NAS CÉLULAS ANALISA- DAS DOS PACIENTES 01, 02, 05, 07, 08, 10 E 12.

A TABELA 8 RESUME O RESULTADO DOS EXAMES CITOGENÉTICI -

COS DOS FAMILIARES NOS QUAIS SE REALIZOU TAL ESTUDO.

EMBORA ALTERAÇÕES NO CROMOSSOMO 13 NÃO TENHAM TAMBÉM SIDO VERIFICADAS, NESSES PACIENTES ALGUMAS ALTERAÇÕES NUMÉRICAS PODEM SER OBSERVADAS NAS CÉLULAS DOS CASOS 13, 14, 17, 19 E 20.

VII- 2 ESTUDO GENÉTICO CLÍNICO

NA MEDIDA DO POSSÍVEL, ALGUNS PARÂMETROS AQUI APARECEM SOB FORMA DE PORCENTAGEM; ISSO, EVIDENTEMENTE, NÃO INDICA QUE PRETENDAMOS REALIZAR TRABALHO ESTATÍSTICO: O PRESENTE ESTUDO - COMO TEMOS FRISADO - CARACTERIZA-SE PELA ANÁLISE DE AMOSTRA DE PACIENTES AFETADOS POR R, COM INTERESSE NOS ASPECTOS CITOGENÉTICOS.

A TABELA 9, EM PORCENTAGEM, MOSTRA QUE APENAS 1 DOS 12 CASOS ERA BILATERAL, E SE, PARA KNUDSON (1971), TODOS OS CASOS BILATERAIS SÃO HEREDITÁRIOS, ESTE SERIA O ÚNICO CASO A SER CONSIDERADO COMO HEREDITÁRIO, EMBORA NA HISTÓRIA FAMILIAL NÃO TENHA SIDO OBSERVADA RECORRÊNCIA.

TODOS OS OUTROS CASOS PODEM SER CONSIDERADOS COMO ESPORÁDICOS, POIS, ALÉM DE SEREM UNILATERAIS, ATÉ O MOMENTO DO ESTUDO NÃO FOI OBSERVADA RECORRÊNCIA EM SUAS FAMÍLIAS, NEM DETECTADA AO EXAME CLÍNICO OU PELA ANAMNESE.

A TABELA 10 RESUME AS PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES OBSERVADAS PELOS PARENTES, E SUAS PORCENTAGENS; O ESTRABISMO FOI ENCONTRADO EM 16,6%; O BRILHO NOS OLHOS, REFERIDO TAMBÉM COMO MANCHA BRANCA OU PONTO BRANCO ("LEUCOCORIA"), FOI OBSERVADO EM 75%, SENDO O EDEMA OU TUMEFAÇÃO ("INCHAÇO") OBSERVADO EM 8,3%.

EM 91,6% DOS CASOS O DIAGNÓSTICO OCORREU ANTES DE 48 MESES DE IDADE.

A TABELA 11 RESUME A MÉDIA DE IDADE QUANDO FORAM OBSERVADAS AS PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES, E NA ÉPOCA EM QUE FOI REALIZADO O DIAG

TABELA - 7 - RESULTADO DA ANÁLISE CITOGENÉTICA DOS PACIENTES DO PRESENTE ESTUDO.

CASO	Nº DE CÉLULAS E Nº DE CROMOSSOMOS ENCONTRADOS			TOTAL DE CÉLULAS ANALISADAS	OBSERVAÇÃO
	45	46	47		
01	3	10	2	15	VIRGEM
02	2	13	-	15	VIRGEM
03	-	16	-	16	QT + RXT
04	-	14	-	14	QT + RXT,
05	1	12	-	13	QT + RXT
07	4	8	-	12	QT
08	1	12	-	13	VIRGEM
09	-	19	1	20	VIRGEM
10	3	11	-	14	QT + RXT
11	-	13	-	13	QT + RXT
12	2	11	1	14	VIRGEM

TABELA - 8 - RESULTADO DA ANÁLISE CITOGENÉTICA RELATIVA AOS PAIS ESTUDADOS.

CASO	Nº DE CÉLULAS E Nº DE CROMOSSOMOS ESTUDADOS			TOTAL DE CÉLULAS ANALISADAS
	45	46	47	
13	1	10	-	11
14	1	10	-	11
15	-	12	-	12
16	-	15	-	15
17	5	9	-	14
18	-	12	-	12
19	1	10	-	11
20	2	13	-	15

NÓSTICO.

FOI OBSERVADA, NO CASO 01, METÁSTASE PULMONAR QUE REGREDIU APÓS O PRIMEIRO CICLO DE QT, FATO ESSE AINDA NÃO DESCRITO NA LITERATURA. NO CASO 08, OBSERVARAM-SE METÁSTASES NOS GÂNGLIOS CERVICAIS, QUE FORAM RETIRADOS CIRURGICAMENTE DURANTE O ATO DE ENUCLEAÇÃO.

OBSERVOU-SE 1 ÓBITO, O QUE CORRESPONDE A 8,3% NO TOTAL DE 12 PACIENTES ESTUDADOS.

VII - 3 ANÁLISE DA TÉCNICA DE CULTURA DE LINFÓCITOS MODIFICADA PELO AUTOR

O USO DE TÉCNICAS QUE POSSIBILITAM O ESTUDO DOS CROMOSSOMOS EM SEUS PRIMEIROS ESTÁGIOS DE DIVISÃO CELULAR MUITO TEM CONTRIBUÍDO PARA SE DETECTAREM PEQUENAS ALTERAÇÕES ANTES NÃO OBSERVADAS COM O CROMOSSOMO METAFÁSICO.

YUNIS (1976), USANDO A SINCRONIZAÇÃO DA CULTURA DE LINFÓCITOS PELO MTX, OBTEVE CROMOSSOMOS EM PRÓFASE E PROMETÁFASE A QUE CHAMOU "ALTA RESOLUÇÃO". RONNE E COLS. (1979), USANDO CONCENTRAÇÃO DE COLCHICINA A 0,1ug/ml , OBTIVERAM, TAMBÉM, CROMOSSOMOS ALONGADOS.

FUNDAMENTANDO-NOS NA TÉCNICA DE RONNE E COLS. (1979), INTRODUZIMOS PARA HIPOTONIA A SOLUÇÃO DESISPIRALIZANTE DE OHNUK DIVERSIFICANDO O TEMPO, ALÉM DE FAZER UMA INTERRUÇÃO NO PROCESSO DE DESISPIRALIZAÇÃO GRADUAL, OU SEJA, ACRESCENTANDO A ESSA SOLUÇÃO APENAS 1ml DE SOLUÇÃO FIXADORA, DEIXANDO EM REPOUSO POR 15 MINUTOS E PROCEDENDO AOS TEMPOS DE FIXAÇÃO NORMAL INDICADOS POR AQUELES PESQUISADORES.

OS RESULTADOS OBTIDOS COM A TÉCNICA DE CULTURA DE LINFÓCITOS MODIFICADA FORAM SATISFATÓRIOS.

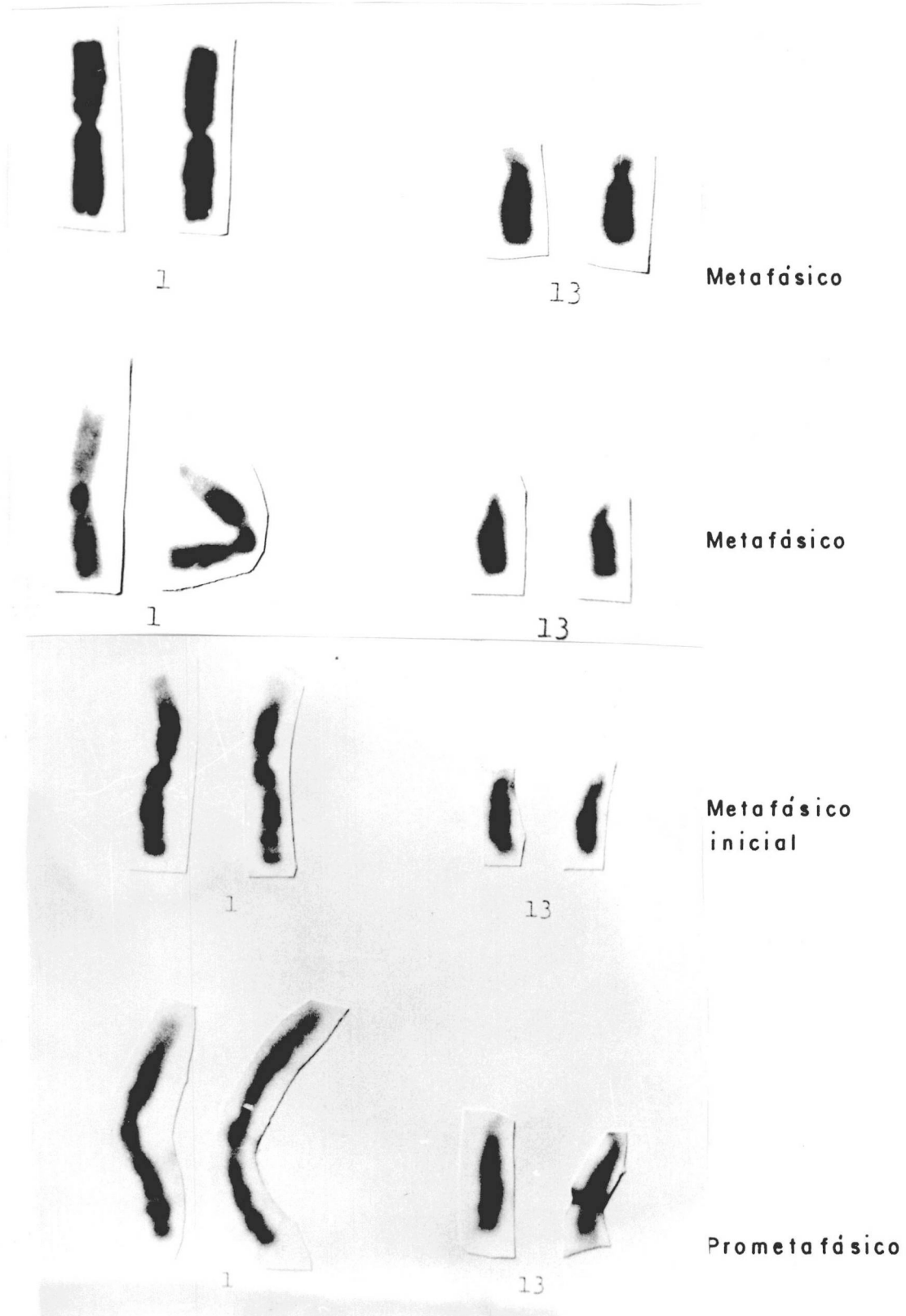


Fig. 7 - Padrões de divisão celular obtidos com a técnica modificada pelo autor. Pares cromossômicos 1 e 13, ao alto com coloração convencional e a seguir com bandas G.

TABELA - 9 - ANÁLISE REFERENTE À SIMETRIA DE ACOMETIMENTO DO
RETINOBLASTOMA NOS PACIENTES ESTUDADOS.

	UNILATERAL	BILATERAL	TOTAL
NÚMEROS ABSOLUTOS	11	1	12
PORCENTAGEM	91,6%	8,3%	99,9%

TABELA - 10 - PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES OBSERVADAS PELOS FAMILIARES,
RELACIONADAS SOB FORMA DE PORCENTAGEM.

	ESTRABISMO	BRILHO NO OLHO	INCHAÇO	TOTAL
NÚMEROS ABSOLUTOS	2	9	1	12
PORCENTAGEM	16,6%	75,0%	8,3%	99,9%

TABELA - 11 - DADOS SOBRE A IDADE MÉDIA - EM MESES - À
OBSERVAÇÃO DAS PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES E AO
DIAGNÓSTICO FIRMADO.

	PRIMEIROS SINAIS	DIAGNÓSTICO
UNILATERAL	22,0 MESES	33,7 MESES
BILATERAL	27,0 MESES	29,0 MESES

FOI POSSÍVEL O ESTUDO DOS CROMOSSOMOS NOS ESTÁGIOS DE METÁFASE, PROMETÁFASE E PRÓFASE, E ALCANÇOU-SE BOM PADRÃO DE ANÁLISE MICROSCÓPICA E FOTOGRÁFICA NOS CROMOSSOMOS PROMETAFÁSICOS OBTIDOS COM ALTA FREQUÊNCIA POR ESSA TÉCNICA.

DOS 19 CASOS ESTUDADOS FOI POSSÍVEL OBTER CROMOSSOMOS ALONGADOS EM 18; APENAS NO CASO 07, TAIS CROMOSSOMOS NÃO FORAM OBTIDOS, E A ANÁLISE PROCEDEU-SE COM CROMOSSOMOS METAFÁSICOS.

A FIGURA 7 MOSTRA A COMPARAÇÃO DOS CROMOSSOMOS 1 E 13 OBTIDOS EM UM MESMO PACIENTE - O CASO 08. NO ALTO, PODEM-SE OBSERVAR 2 PADRÕES DE CROMOSSOMOS METAFÁSICOS. ABAIXO, OBSERVAM-SE, INICIALMENTE, CROMOSSOMOS EM METÁFASE INICIAL E, LOGO ABAIXO, PODEM SE VER OS CROMOSSOMOS PROMETAFÁSICOS OBTIDOS.

A FIGURA 8 MOSTRA A MONTAGEM FOTOGRÁFICA DE 4 CÉLULAS EM DIVISÃO, SENDO 2 EM METÁFASE, UMA EM METÁFASE INICIAL E UMA EM PROMETÁFASE, OBSERVANDO-SE UMA BOA DISPERSÃO DOS CROMOSSOMOS, O QUE FACILITA A ANÁLISE.

OBTVEU-SE COM O USO DA TÉCNICA MODIFICADA, EM MÉDIA 5% DE CROMOSSOMOS PROFÁSICOS, 20% DE CROMOSSOMOS PROMETAFÁSICOS, 35% DE METÁFASE INICIAL E 40% DE METÁFASE.

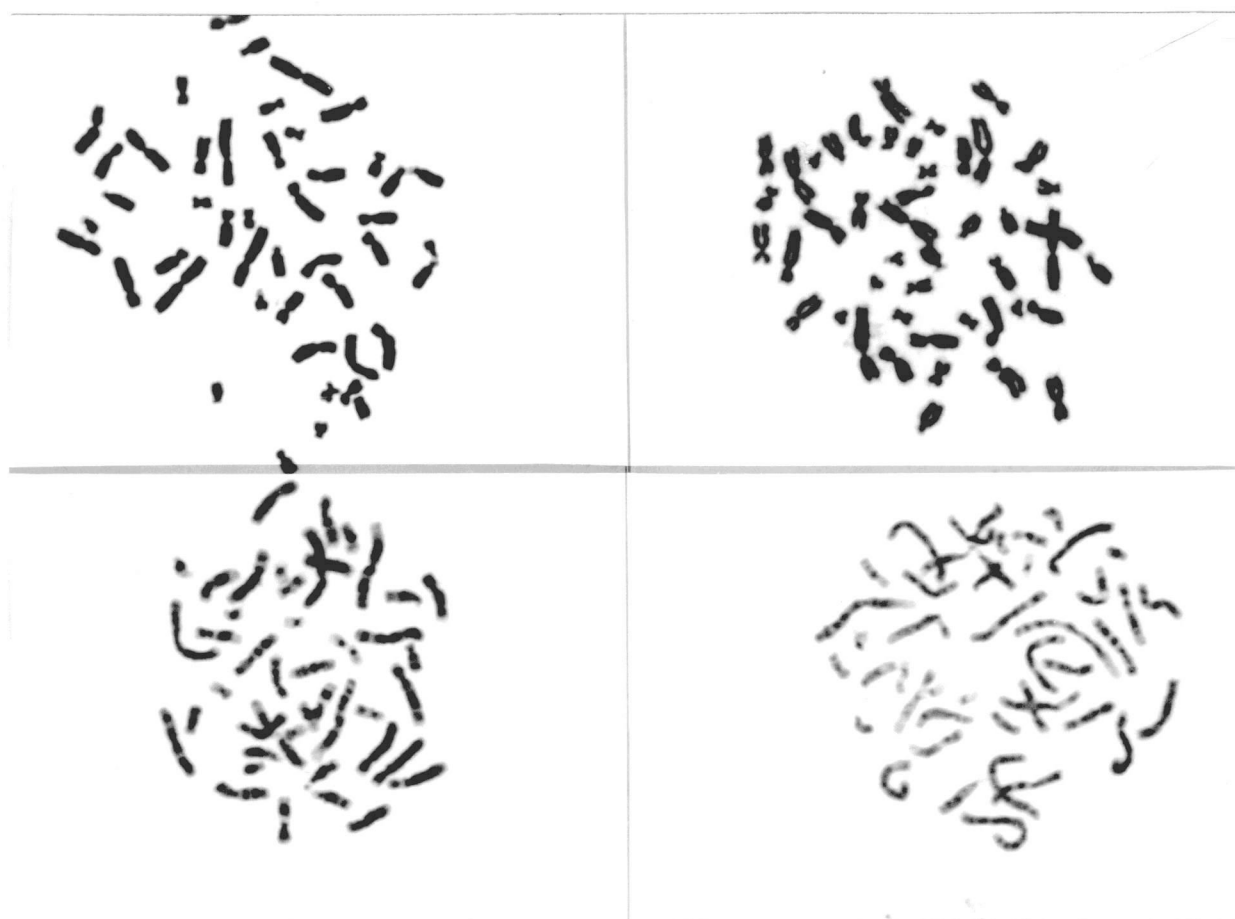


Fig. 8 - Montagem fotográfica de quatro divisões celulares de um paciente. À esquerda, célula contendo cromossomos metafásicos; à direita, abaixo, contendo cromossomos prometafásicos, e à direita, acima, outra metáfase.

VIII- DISCUSSÃO

- CONSIDERAÇÕES SOBRE OS MODELOS PROPOSTOS PARA A ETIOLOGIA DO RETINOBLASTOMA.

MESMO SENDO O RETINOBLASTOMA CONHECIDO HÁ LONGO TEMPO, SEU DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO, EPIDEMIOLOGIA E PROGNÓSTICO JÁ ESTAREM DE HÁ MUITO ESTABELECIDOS, PERMANECE AINDA A ETIOLOGIA NO CAMPO DAS PESQUISAS.

TRÊS SÃO OS MODELOS ETIOLÓGICOS MAIS ESTUDADOS ATUALMENTE, OS QUAIS SÃO CONCORDANTES EM RELAÇÃO AOS TIPOS DE APRESENTAÇÃO DO R: O ESPORÁDICO, QUE NA MAIORIA DAS VEZES É UNILATERAL, O HEREDITÁRIO, COMO ACEITA KNUDSON (1971), QUE REÚNE PARTE DOS CASOS UNILATERAIS E A TOTALIDADE DOS BILATERAIS, E AINDA O TIPO CITOGENETICAMENTE DETECTÁVEL NO CROMOSSOMO 13, FATO QUE VEM GANHANDO IMPORTÂNCIA ENTRE OS PESQUISADORES.

O MODELO APRESENTADO POR KNUDSON, EM 1971, ONDE DOIS OU MAIS EVENTOS MUTACIONAIS SÃO NECESSÁRIOS PARA O APARECIMENTO DA DOENÇA, É HOJE MUITO DISCUTIDO, POIS, A TAXA MUTACIONAL PARA O R SENDO BAIXA, A VERIFICAÇÃO DOS DOIS EVENTOS MUTACIONAIS TORNA-SE DIFÍCIL. MESMO ACEITANDO-SE QUE, NOS CASOS HEREDITÁRIOS, A PRIMEIRA MUTAÇÃO SEJA GERMINAL, POR CAUSA DA PRESENÇA DE MÚLTIPLOS FOCOS NA MAIORIA DOS TUMORES - COMO SE LÊ EM ERWENNE & PACHECO (1984) - SERIA QUASE IMPOSSÍVEL TÃO ELEVADO NÚMERO DE MUTAÇÕES OCORRER EM UM MESMO INDIVÍDUO AO MESMO TEMPO.

MATSUNAGA (1976), INICIALMENTE PROPONDO O MODELO

RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO E POSTERIORMENTE A RESISTÊNCIA TECIDUAL, ASSOCIA OS FATORES HEREDITÁRIOS E OS FATORES AMBIENTAIS. TAL PROPOSTA VEM GANHANDO TERRENO ENTRE OS PESQUISADORES, POIS PREENCHE VAZIOS, OU SEJA, CONSEGUE EXPLICAR ALGUNS CASOS A MAIS DO QUE O MODELO PROPOSTO POR KNUDSON.

CARLSON & DESNICK (1979) PROPÕEM O "MOSAICISMO MUTACIONAL", CASO EM QUE A MUTAÇÃO OCORRERIA EM DIFERENTES FASES DA EMBRIOGÊNESE. QUANDO A MUTAÇÃO OCORRE AFETANDO APENAS O PÓLO CEFÁLICO DO EMBRIÃO (MAIORIA DAS VEZES), O R PODERÁ SER UNILATERAL OU BILATERAL, MAS SEM SER TRANSMITIDO À PROLE. SE A MUTAÇÃO OCORRER NA FASE INICIAL DA GAMETOGÊNESE, AFETANDO TODAS AS CÉLULAS RETINIANAS E PARTE DAS CÉLULAS GERMINATIVAS, O R TERÁ SEU INÍCIO PRECOCE, PODENDO, ENTÃO, SER TRANSMITIDO À PROLE. PODE OCORRER AINDA A MUTAÇÃO EM FASE PRECOCE DA EMBRIOGÊNESE, QUANDO TANTO O PÓLO CEFÁLICO COMO AS CÉLULAS GERMINATIVAS PODEM RECEBER A MUTAÇÃO; ESTANDO PRESENTE O R, A PROLE DESSE INDIVÍDUO PODERÁ HERDAR TAL MUTAÇÃO.

NO CASO DO R CITOGENÉTICO - JÁ AVENTARAM - FRANÇOIS E COLS. (1975a) - TODO O R TERIA UMA DELEÇÃO NO CROMOSSOMO 13, MESMO QUE SUBMICROSCÓPICA. AQUI, A OCORRÊNCIA DO R SERIA DEVIDA À MONOSSOMIA 13q14, FATO OBSERVÁVEL CITOGENETICAMENTE NESSES CASOS.

SÃO TRÊS HIPÓTESES E UMA OBSERVAÇÃO; PORTANTO, DIANTE DE UM CASO DE R, A HISTÓRIA CLÍNICA, A GENÉTICA, OS EXAMES CLÍNICO E CITOGENÉTICO SÃO IMPERIOSOS, TANTO PARA O AFETADO COMO PARA SEUS FAMILIARES DIRETOS, POIS ASSIM ESTAREMOS CONSCIENTES DO TRABALHO REALIZADO.

VIII - 2 ESTUDO CITOGENÉTICO EM SANGUE PERIFÉRICO.

EM NOSSA CASUÍSTICA, NÃO FORAM OBSERVADAS, AO EXAME CLÍNICO, ANOMALIAS CONGÊNITAS OU SINAIS DE QUALQUER TIPO DE RETARDO MENTAL OU PSICOMOTOR NOS PACIENTES, ASSIM COMO NOS PAIS ESTUDADOS.

A DELEÇÃO CROMOSSÔMICA 13q14 ESTÁ BEM DOCUMENTADA NA LITERATURA, E EXPONENCIAL É O TRABALHO DE YUNIS & RAMSAY (1978). OBSERVA-SE, PORÉM, QUE EXISTE UMA RELAÇÃO ENTRE SEGMENTO DELETADO, RETINOBLASTOMA E ANOMALIAS CONGÊNITAS, PODENDO ESTAR PRESENTE, AINDA, RETARDO NEURO-PSICOMOTOR.

MENKS RIBEIRO (1984) OBSERVOU, EM SUA CASUÍSTICA, UTILIZANDO TÉCNICA DE ALTA RESOLUÇÃO, A PRESENÇA DE MOSAICISMO CELULAR, ONDE A DEFICIÊNCIA PARCIAL DO CROMOSSOMO 13 ENCONTRA-SE EM 65% DAS CÉLULAS, DELEÇÃO ESTA ENVOLVENDO AS BANDAS q12 e q21.2. APRESENTAVA, PORÉM, ESSE PACIENTE, RETARDO NEURO-PSICOMOTOR ALÉM DE OUTRAS ANOMALIAS CONGÊNITAS.

O USO DE TÉCNICAS REFINADAS PARA O ESTUDO CROMOSSÔMICO MUITO TEM AUXILIADO A ESSE TIPO DE PESQUISA. A SINCRONIZAÇÃO DA CULTURA DE LINFÓCITOS, BASICAMENTE PELO MTX (YUNIS 1976) , TEM SIDO USADA COM BONS RESULTADOS NESSE SENTIDO.

RONNE E COLS. (1979) CONSEGUIRAM RESULTADOS SATISFATÓRIOS COM A TÉCNICA POR ELES PROPOSTA.

LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO AS VÁRIAS DIFICULDADES TÉCNICAS ENCONTRADAS NO USO DA SINCRONIZAÇÃO DA CULTURA PELO MTX, E APLICANDO A TÉCNICA PROPOSTA POR RONNE E COLS. (1979a) FORAM POR NÓS DESENVOLVIDAS MODIFICAÇÕES EM TAIS TÉCNICAS, O QUE POSSIBILITOU NOSSO ESTUDO CITOGENÉTICO COM OS CROMOSSOMOS LONGOS EM NÍVEL BASTANTE SATISFATÓRIO.

NO ESTUDO CITOGENÉTICO, DE ACORDO COM AS TABELAS 7 E

8, ENCONTRAMOS ALGUMAS ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS, TANTO EM CASOS VIRGENS, COMO EM CASOS SUBMETIDOS A QT OU RXT, ASSIM COMO NOS PAIS. NO CASO 01, FORAM ENCONTRADAS DUAS CÉLULAS 45,XX,C- E UMA 45,XX,G-; NO CASO 02, ENCONTROU-SE UMA CÉLULAS 45,XY,C- E OUTRA 45,XY,A-; NO CASO 05, UMA CÉLULA 45,XY,C-; NO CASO 7, DUAS CÉLULAS 45,XX,E- E UMA 45,XX,A-; NO CASO 08, UMA CÉLULA 45,XY,E-; NO CASO 10, TRÊS CÉLULAS 45,XY,C-, E NO CASO 12 ENCONTROU-SE UMA CÉLULA 45,XX,E- E OUTRA 45,XX,G-.

ENTRE OS PAIS, OBSERVOU-SE, NO CASO 13, UMA CÉLULA 45,XX,E-; NO CASO 14, UMA 45,XX,C-; NO CASO 17, DUAS CÉLULAS 45,XY,C-, UMA 45,XY,B-, UMA 45,XY,D- OUTRA 45,XY,E-; NO CASO 19, UMA CÉLULA 45,XY,E-, E, FINALMENTE, NO CASO 20, DUAS CÉLULAS 45,XX,G-.

ESSAS DIVERSAS ANOMALIAS, CONSIDERADAS COMO ROTURA CELULAR, FORAM ENCONTRADAS TANTO EM CASOS VIRGENS, COMO NOS CASOS SUBMETIDOS A QT OU RXT E, AINDA, EM FAMILIARES; DAÍ TERMOS ENQUADRADO NO CONCEITO DE CARIÓTIPO NORMAL OS INDIVÍDUOS QUE AS APRESENTARAM.

VIII - 3 ESTUDO GENÉTICO CLÍNICO.

COMO JÁ REFERIDO ANTERIORMENTE, NOSSA CASUÍSTICA NÃO APRESENTAVA, AO EXAME CLÍNICO, SINAIS OU SINTOMAS QUALIFICADOS COMO RETARDO MENTAL OU PSICOMOTOR, NEM MESMO MÁIS-FORMAÇÕES CONGÊNITAS DIAGNOSTICADAS NESSE TIPO DE EXAME.

A OBSERVAÇÃO DE UM ÓBITO ENTRE NOSSOS PACIENTES REPRESENTOU 8,3%, O QUE É CONSIDERADO SUPERIOR AO MENCIONADO NA LITERATURA; PORÉM, NESSE SENTIDO, SABEMOS SER O R DIFÍCIL DE SER CORRELACIONADO COM OS DADOS OBTIDOS NA LITERATURA, POIS, AQUI, QUANDO O PACIENTE CHEGA AO ESPECIALISTA, GERALMENTE JÁ

ESTÁ EM ESTÁGIO AVANÇADO DA DOENÇA, LIMITANDO SOBREMANEIRA A SO BREVIDA, FATOS ESSES RELACIONADOS COM AS CONDIÇÕES DA REGIÃO E O NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO DOS PACIENTES.

A TAXA DE MORTALIDADE POR NÓS APRESENTADA REFERE-SE AO ESPAÇO DE TEMPO DE 2 ANOS DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES, DURANTE OS QUAIS ESTAVAMOS EMPENHADOS NO ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO E CITOGENÉTICO DE NOSSOS CASOS, MANTENDO ASSIM, UM ACOMPANHAMENTO MAIS DE PERTO, POIS, COMO JÁ FOI REFERIDO INICIALMENTE, OS PACIENTES PERTENCIAM A SERVIÇOS DIFERENTES, NÃO SENDO UNÂNIMES AS CONDUAS OBSERVADAS.

É INTERESSANTE SALIENTAR O FATO DE TERMOS ENCONTRADO, ENTRE OS CASOS UNILATERAIS, UMA PROPORÇÃO DE 7 AFETADOS DE O.E. PARA 4 AFETADOS DE O.D., FATO ESSE TAMBÉM OBSERVADO POR ERWENNE (1981); MAS, COMO O SEU TRABALHO, O NOSSO NÃO TEM VALOR ESTADÍSTICO, POR CAUSA DO TAMANHO DA AMOSTRA, FICANDO ESSA "PREDILEÇÃO" PARA POSTERIORES ESTUDOS.

EM UMA PACIENTE FOI CONSTATADA, AO RAIOS X, PRESENÇA DE METÁSTASE APICAL DE PULMÃO E, A QUAL REGREDIU APÓS IMPLANTAÇÃO DO TRATAMENTO COM QT. ESSE FATO - METÁSTASE PULMONAR - É RARO, NÃO TENDO SIDO ENCONTRADOS RELATOS NA LITERATURA.

O INTERVALO POR NÓS OBSERVADO, NOS CASOS UNILATERAIS, ENTRE A IDADE MÉDIA AO APARECIMENTO DAS PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES (22,0 MESES) E A IDADE MÉDIA AO DIAGNÓSTICO (33,7 MESES) PODE REFLETIR OS NÍVEIS CULTURAL E ASSISTENCIAL PRÓPRIOS DESSA POPULAÇÃO, NA ÁREA DA SAÚDE. OBSERVOU-SE QUE O TRATAMENTO ÀS VEZES CASEIRO OU ATÉ PALIATIVO FOI REALIZADO EM ALGUNS CASOS, ANTES DE SER O PACIENTE ENCAMINHADO AO ESPECIALISTA.

ENTRE OS PACIENTES POR NÓS ESTUDADOS, APENAS TRÊS PROVINHAM DE FAMÍLIAS COM NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO BOM, SENDO OS RESTANTES PERTENCENTES A FAMÍLIAS MENOS FAVORECIDAS. CABE AQUI UMA PERGUNTA: ESTARIA O FATOR AMBIENTAL E NUTRICIONAL RELACIONADO

COM A HIPÓTESE DE MATSUNAGA (1976) SOBRE A RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO OU RESISTÊNCIA TECIDUAL? ESSE AUTOR LEMBRA, AINDA, QUE TANTO O DIAGNÓSTICO COMO O TRATAMENTO DO RETINOBLASTOMA REFLETEM O NÍVEL DE DESENVOLVIMENTO DE UM PAÍS (MATSUNAGA, 1979).

QUANTO AO TRATAMENTO, A CONDUTA OBSERVADA NOS PACIENTES POR NÓS ESTUDADOS FOI A DE INICIALMENTE REALIZAR UM DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL. APÓS ESSE DIAGNÓSTICO, TANTO NOS CASOS UNILATERAIS COMO NOS BILATERAIS, FOI REALIZADA A ENUCLEAÇÃO. A PARTIR DAÍ, A PEÇA FOI LEVADA A EXAME ANATOMOPATOLÓGICO, DANDO O DIAGNÓSTICO DE CERTEZA DA AFECÇÃO.

COM A COMPROVAÇÃO DIAGNÓSTICA, FOI ENTÃO REALIZADA A AVALIAÇÃO E PROPOSTO O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO E/OU RADIOTERÁPICO PARA OS CASOS INDICADOS.

TODOS ESSES CUIDADOS FORAM REALIZADOS, MUITO EMBORA ERWENNE (1981) AFIRME QUE, PARA OS CASOS UNILATERAIS, A ENUCLEAÇÃO APENAS SEJA SUFICIENTE PARA A CURA DO PACIENTE.

OS ASPECTOS GENÉTICOS FICARAM PREJUDICADOS, POR CAUSA DO DIFÍCIL ACESSO AOS FAMILIARES DOS CASOS ESTUDADOS.

A OBSERVAÇÃO DE UM CASO BILATERAL DURANTE A PESQUISA LEVOU-NOS A ENQUADRÁ-LO COMO HEREDITÁRIO, CONFORME PROPÕE KNUDSON (1971), MESMO NÃO TENDO SIDO OBSERVADA RECORRÊNCIA FAMILIAR NA HISTÓRIA CLÍNICA DESSE PACIENTE E NO EXAME CLÍNICO DE SEU GENITOR.

OS DEMAIS CASOS APRESENTAVAM-SE COMO ESPORÁDICOS ATÉ O MOMENTO DE TÉRMINO DE NOSSO ESTUDO; MAS NECESSÁRIO É QUE SIGAMOS COM UM PROGRAMA DE CONTROLE OFTALMOLÓGICO DESSES PACIENTES E, SE POSSÍVEL, CONVOQUEMOS OS PAIS E IRMÃOS PARA CONTROLE, POIS EXISTE A PROBABILIDADE DE ESSES CASOS VIREM A TER MANIFESTAÇÕES NO OLHO NÃO ACOMETIDO, TRANSFORMANDO-O EM CASOS BILATERAIS E HEREDITÁRIOS.

- CONCLUSÕES

EM NOSSO ESTUDO ENCONTRAMOS:

- AUSÊNCIA DE ABERRAÇÃO 13q-, NO GRUPO ESTUDADO; PORÉM, COMO JÁ REFERIDO EM OUTRAS PARTES DO TRABALHO, NÃO FORAM DIAGNOSTICADAS MÁIS-FORMAÇÕES CONGÊNITAS E/OU RETARDO NEURO-PSICOMOTOR, GERALMENTE ASSOCIADOS A ESTA ABERRAÇÃO.
- EMBORA COM UM CASO BILATERAL, NÃO FOI OBSERVADA RECORRÊNCIA FAMILIAL NO MATERIAL ESTUDADO.
- EM 91,6% DOS CASOS O DIAGNÓSTICO FOI REALIZADO ANTES DOS 48 MESES.
- OBSERVAMOS UM ÓBITO EM NOSSO ESTUDO, O QUE REPRESENTA 8,3%.
- FOI OBSERVADA EM UM PACIENTE A PRESENÇA DE METASTASE PULMONAR, FATO NÃO DESCRITO NA LITERATURA.
- O TRATAMENTO PODERIA TER SIDO LEVADO A CABO PRECOCAMENTE NA MAIORIA DOS PACIENTES, SE A GRAVIDADE DA DOENÇA ASSIM COMO SUAS PRIMEIRAS MANIFESTAÇÕES FOSSEM AMPLAMENTE DIVULGADAS A TODOS OS NÍVEIS - MÉDICO, ENFERMAGEM, CRECHES, EQUIPES DE POSTOS DE SAÚDE ETC. - POIS É O RETINOBLASTOMA UMA DOENÇA DE CUNHO GENÉTICO E TRATÁVEL.
- DIANTE DE UM CASO DE RETINOBLASTOMA, A HISTÓRIA CLÍNICA, O EXAME OFTALMOLÓGICO, O ESTUDO GENÉTICO - ONDE SE INCLUI O CITOGENÉTICO NÃO APENAS DO PACIEN

TE MAS TAMBÉM DE SEUS FAMILIARES DIRETOS - SÃO MANDATÓRIOS, POIS SÓ ASSIM PODE-SE MELHORAR O NÍVEL DE ATENDIMENTO A ESSES PACIENTES.

- A TÉCNICA DE CULTURA TEMPORÁRIA DE LINFÓCITOS POR NÓS MODIFICADA NO LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS FOI AMPLAMENTE SATISFATÓRIA PARA O TIPO DE ESTUDO PROPOSTO. POR SER DE FÁCIL PROCEDIMENTO, POUCO ONEROSO E CONSEGUIR CROMOSSOMOS EM METÁFASE, PROMETÁFASE E PRÓFASE EM BOM NÍVEL DE ANÁLISE, PODEMOS RECOMENDÁ-LA PARA USO CORRENTE NOS LABORATÓRIOS DE CITOGENÉTICA.
- PROSSEGUE NO LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA O ESTUDO CITOGENÉTICO DE INDIVÍDUOS AFETADOS PELO RETINOBLASTOMA, ALÉM DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA AQUELES QUE PROCURAM TAL SERVIÇO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHERNE, G.E.S. & ROBERTS, D.F. RETINOBLASTOMA: A CLINICAL SURVEY AND ITS GENETIC IMPLICATIONS. CLIN. GENET. 8:275-290, 1975.
- ALLDERDICE, P.W.; DAVIS, J.G.; MILLER, O.J.; KLINGER, H.P.; WARBURTON, D.; MILLER, D.A.; ALLEN JR., F.H.; ABRAMS, C.A. L.; MCGILVRAY, E. THE 13q- DELECTION SYNDROME. AM. J. HUM. GENET., 21:499-512, 1969.
- BAK, A.L.; JORGENSEN, A.L.; ZEUTHEN, J. CHROMOSOME BANDING AND COMPACTION. HUM. GENET., 57(2):199-202, 1981.
- BEIGUELMAN, B. CITOGENÉTICA HUMANA. RIO DE JANEIRO, GUANABARA-KOOGAN, 1982, 328p.
- BENEDICT, W.F. RETINOBLASTOMA IN HOMOLOGOUS EYES OF TWINS. ARCH. OPHTHAL., 2:545-548, 1929.
- _____.; MURPHREE, A.L.; BANERJEE, A.; SPINA, C A.; SPARKES, M. C. & SPARKES, R.S. PATIENT WITH 13 CHROMOSOME DELETION: EVIDENCE THAT THE RETINOBLASTOMA GENE IS A RECESSIVE CANCER GENE. SCIENCE., 219:973-975, 1983.
- BISHOP, J.O. & MADSON, E.C. RETINOBLASTOMA. REVIEW OF THE CURRENT STATUS. SURV. OPHTHAL., 19(6):342-366, 1975.

- BOCIAN, M. & MOHANDAS, R. RECENT CYTOGENETIC ADVANCES AND IMPLICATIONS FOR PEDIATRIC PRACTICE. PED. CLIN.NORTH. AM., 25:517-538, 1978.
- BOGLIOLO, L. TUMORES, ITENS 192,193, IN ____, PATOLOGIA, RIO DE JANEIRO, GUANABARA-KOOGAN, 1972, 1275P.
- BONAÏTI-PELLIÉ, C. & BRIARD-GUILLEMOT, M.L. EXCESS OF CANCER DEATHS IN GRANDPARENTS OF PATIENTS WITH RETINOBLASTOMA. J. MED. GENET., 17:95-101, 1981.
- BRIARD-GUILLEMOT M.L.; BONAÏTI-PELLIÉ, C.; FEINGOLD, J. & FRÉZAL, J. ÉTUDE GÉNÉTIQUE DU RÉTINOBLASTOME. HUMANGENETIK., 24:271-284, 1974.
- BROCKHURST, R.J. COMMENTS OF REGRESSED PROBABLE RETINOBLASTOMA. ARCH. OPHTHAL., 82:297, 1969.
- BUNDEY, S. RECENT VIEWS ON GENETIC FACTORS IN RETINOBLASTOMA. J. MED. GENET., 17(5):386-387, 1980.
- CAMARGO, M.; JOHNSON, M.P. & CERVENKA, J. DELINEATION OF 13q- DELETION BY REPLICATION BANDING IN RETINOBLASTOMA. CYTOGENET. CELL. GENET., 31(2):77-83, 1981.
- CARLSON, E.A. & DESNICK, R. J. MUTATIONAL MOSAICISM AND GENETIC COUNSELING IN RETINOBLASTOMA. AM. J. MED. GENET., 4: 365-381, 1979.
- ____.; LETSON, R.D.; RAMSAY, N.K.C.; FACTORS FOR GENETIC COUNSELING FOR RETINOBLASTOMA BASED ON A SURVEY OF 55 FAMILIES. AM. J. OPHTHAL., 87:449-459, 1979.
- CASARTELLI, C. CANCER AND CHROMOSOMES. A REVIEW. REV. BRASIL. GENET., 3:595-618, 1982.

- CHAUTARD-FREIRE MAIA, E.A. O MAPA GENÉTICO HUMANO. IN IV CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DA CEGUEIRA, BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, U.F.M.G., 1980.
- CHAVES, E., GRANVILLE, R.; OLIVEIRA, A. RETINOBLASTOMA ESTUDO ANATOMO-CLÍNICO DE 25 CASOS., JOÃO PESSOA, UNIV. FED. DA PARAIBA, 1974, 120p.
- COMINGS, D.E. MECHANISMS OF CHROMOSOME BANDING AND IMPLICATIONS FOR CHROMOSOME STRUCTURE. ANN. REV. GENET., 12:25-46, 1978.
- DAVISON, E.V.; GIBBONS, B.; AHERNE, G.E.S. & ROBERTS, D.F. CHROMOSOMES IN RETINOBLASTOMA PATIENTS. CLIN. GENET., 15:505-508, 1979.
- DAY, R.W.; WRIGHT, S.W.; KOUNS, A.; QUICLEY, M. XXY-21 TRISOMY AND RETINOBLASTOMA. LANCET., 11:154-155, 1963.
- DE GOUVÊA, H. L' HÉRÉDITÉ DES GLIOMES DE LA RÉTINE. ANN. D'OCUL., 143:32-35, 1910.
- DE GROUCHY, J.; TURLEAU, C.; CABANIS, M.O.; RICHARDET, J.M. RÉTINOBLASTOME ET DÉLÉTION INTERCALAIRE DU CHROMOSOME 13. ARCH. FR. PED., 37:531-535, 1980.
- DICKSON, D.A.; RAMSAY, M.S. & TONUS, J.G. SYNAPSE FORMATION IN RETINOBLASTOMA TUMOURS. BRIT. J. OPHTHAL 60:371-375, 1976.
- DUNPHY, E.B. THE STORY OF RETINOBLASTOMA. AM. J. OPHTHAL., 58 (4):539-552, 1964.
- EDAGAWA, J.; TANIWAKI, M.; SONADA, Y.; IDE, T.; MISAWA, S.;

- ABE, T.; TAKINE, T. DEMONSTRATION OF HIGH RESOLUTION CHROMOSOME BANDS USING METHOTREXATE SYNCHRONIZATION OF CULTURED LYMPHOCYTES. RINSHO BYORI., 29(3):316-318, 1981.
- EJIMA, Y. SASAKI, M.; KANPKO, A.; TANOOKA, H.; HARA, H.; HIDA, T.; & KINOSHITA, Y. POSSIBLE INACTIVATION OF PART OF CHROMOSOME 13 DUE TO 13qXp TRANSLOCATION ASSOCIATED WITH RETINOBLASTOMA. CLIN. GENET., 21:357-361, 1982.
- ERWENNE, C.M. RETINOBLASTOMA: ASPECTOS CITOLÓGICOS E GENÉTICOS. SÃO PAULO, 1981, 121P. TESE. MESTRE. ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA.
- _____.; SMIT, S.P.; CABRAL, M.S.; PACHECO, J.C.G. RETINOBLASTOMA. CONCEITOS ATUAIS E A IMPORTÂNCIA DE OBSERVAÇÃO PEDIÁTRICA NO DIAGNÓSTICO E NO TRATAMENTO. J. BRAS. MED., 44(4):26-30, 1983.
- _____.; MENKS RIBEIRO, M.C.; COSTANZI, E.; ANDRADE, J. A.D.; SILVA, M.E.; PACHECO, J.C.G. ESTUDO CROMOSSÔMICO E BIOQUÍMICO EM PACIENTES COM RETINOBLASTOMA - IMPORTÂNCIA CLÍNICA. REV. BRAS. OFTAL., 42(5):324-327, 1984.
- _____.; PACHECO, J.C.G. RETINOBLASTOMA. J. BRAS. MED., 47(2):79-85, 1984.
- FALLS, H.F. INHERITANCE OF RETINOBLASTOMA. J.A.M.A., 133:171-174, 1947.
- _____.; NEEL, J.V. GENETICS OF RETINOBLASTOMA. ARCH. OPHTHAL., 46:367-389, 1951.
- FARKAS, T.G. HEREDITARY TUMORS. IN: KRILL, A.E. HEREDITARY RE-

- TINAL AND CHOROIDAL DISEASES. HAGERSTOW, MARYLAND, HARPER & Row, 1977, P.1173-1189.
- FRANCKE, U. HIGH RESOLUTION IDEOGRAM OF TRYPSIN GIEMSA BANDED CHROMOSOME. CYTOGENET. CELL. GENET., 31(1) 24-32, 1981.
- FRANÇOIS, J.; MATTON, M.TH.; DE BIE, S.; TANAKA, Y. & VANDEBULCKE, D. GENESIS AND GENETICS OF RETINOBLASTOMA. OPHTHALMOL., 170:405-425, 1975.
- ____.; DE BIE, S.; MATTON, M. GENETIC ASPECTS OF CHILDHOOD TUMOURS. ACTA GENET. MED. GEMELLOL., 24:145-149, 1975.
- ____.; ____.; ____.; VANDENBULCKE, D. GENESIS AND GENETIC OF RETINOBLASTOMA. JPN. J. OPTHAL., 22:301-306, 1978.
- ____. CONSERVATIVE TREATMENT OF RETINOBLASTOMA. MOD. PROBL. OPTHAL., 18:113-117, 1977.
- ____: GENETICS OF RETINOBLASTOMA. MOD. PROBL. OPTHAL. 18:165-172, 1977.
- FUNDERBUK, S.J.; SPARKES, R.S.; SPARKES, M.C. & FIELD, L. LINKAGE ANALYSIS IN A RETINOBLASTOMA FAMILY POLYMORPHIC AT THE ESTERASE D LOCUS. AM. J. HUM. GENET. 32:107 A, 1980. RESUMO.
- GALLIE, B.L. GENE CARRIER DETECTION IN RETINOBLASTOMA. OPHTHALMOL. , 87(6):591-595, 1980.
- GORDON, H. FAMILY STUDIES IN RETINOBLASTOMA. BIRTH. DEFECT ORIG. ART., 10:185-190, 1974.
- GRACE, E. DRENNAN, J.; COLVER, D. & GORDON, R.R. THE 13q- DELETION SYNDROME. J. MED. GENET., 8:351-357, 1971.

GRIFFITH, A.D.; SORSBY, A. THE GENETICS OF RETINOBLASTOMA. BRI-
TH. J. OPHTHAL., 28:278-293, 1944.

HERBERT, A. HIGH RESOLUTION BANDING OF PROMETAPHASE CHROMOSOMES. HUM. GENET., 61:63-64, 1982.

HERNMAM, J. DELAYED MUTATION AS A CAUSE OF RETINOBLASTOMA. APPLICATION TO GENETIC COUNSELING. BIRTH DEFECT ORIG. ART., 12:79-90, 1976.

HETHCOTE, H.W. & KNUDSON, A.G. MODEL FOR THE INCIDENCE OF EMBRYONAL CANCER. APPLICATION TO RETINOBLASTOMA. PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., 75:2453-2457, 1978.

HIX, I.E. & DANIELSON, R.W. BILATERAL RETINOBLASTOMA IN A PREMATURE INFANT. AM. J. OPHTHAL., 35:1647-1652, 1952.

HOWARD, R.O.; ROY BREG, W.; ALBERT, D.M.; LESSER, R.L. RETINOBLASTOMA AND CHROMOSOME ABNORMALITY. ARCH. OPHTHAL., 92:490-493, 1974.

HSU, T.C.; PATHAK, S. & SHAFER, D.A. INDUCTION OF CHROMOSOME CROSSBANDING BY TREATING CELLS WITH CHEMICAL AGENTS BEFORE FIXATION. EXPEL. CELL. RES., 79:484-487, 1973.

HUNGERFORD, D.A. LEUKOCYTES CULTURED FROM SMALL INOCULA OF WHOLE BLOOD AND THE PREPARATION OF METAPHASE CHROMOSOME BY TREATMENT WITH HIPOTONIC KCl. STAIN TECHNOLOGY., 40(6):333-338, 1965.

I.S.C.N. AN INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE. HIGH RESOLUTION BANDING. CYTOGENET. CELL. GENET., 31:5-23, 1981.

- JANEWSY, H.H. THE THERAPEUTIC USE OF RADIUM IN DISEASE OF THE EYE. ARCH. OPHTHAL., 49:156-174, 1920.
- JUNIEN, C.; DESPOISSE, S.; TURLEAU, C.; NICOLAS, H.; PICARD, F.; LEMAREC, B.; KAPLAN, J.C.; DE GROUCHY, J. RETINOBLASTOMA, DELETION 13q14, AND ESTERASE D: APPLICATION OF GENE DOSAGE EFFECT TO PRENATAL DIAGNOSIS. CANCER GENET. CYTOGENET., 6 (4):281-287, 1982.
- KATO, H. & MORIWAKI, K. FACTORS INVOLVED IN THE PRODUCTION OF BANDED STRUCTURES IN MAMMALIAN CHROMOSOMES CHROMOSOMA., 38: 105-120, 1972.
- KITCHIN, F.D. & ELLSWORTH, R.M. PLEIOTROPIC EFFECTS OF THE GENE FOR RETINOBLASTOMA. J. MED. GENET., 11:244-246, 1974.
- KNIGHT, L.A.; GARDNER, H.A.; GALLIE, B.L. SEGREGATION OF CHROMOSOME 13 IN RETINOBLASTOMA. LANCET., 1:989, 1978.
- ____.; ____.; ____ & PHILIPS, H.A. CHROMOSOME STUDIES IN RETINOBLASTOMA TUMORS. AM. J. HUM. GENET., 32(6):76 A, 1980. RESUMO.
- KNUDSON, A.G. MUTATION AND CANCER: STATISTICAL STUDY OF RETINOBLASTOMA. PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S.A., 68:820-832, 1971.
- KUPFER, C. RETINOBLASTOMA TREATED WITH INTRAVENOUS NITROGEN MUSTARD. AM. J. OPHTHAL., 36:1721-1723, 1953.
- KUSNETSOVA, L.E.; PRIGOGINA, E.L.; POGOSINZ, H.E. & BELKINA, B.M. SIMILAR CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN SEVERAL RETINOBLASTOMA. HUM. GENET., 61:201-204, 1982.
- LADDA, R.; ATKINS, L.; LITTLEFIELD, J.; PRUETT, R. RETINOBLAS

- TOMA: CHROMOSOME BANDING IN PATIENTS WITH HEREDITABLE TUMORS. LANCET., 11:506, 1973.
- LELÉ, K.P.; PENROSE, L.S. & STALLARD, H.B. CHROMOSOMAL DELETION IN CASE OF RETINOBLASTOMA. ANN. HUM. GENET., 27:171-174, 1963.
- LETCHWORTH, T.W. FOUR CASES OF GLIOMA RETINAE IN ONE FAMILY. BRIT. MED. J., 2:656, 1928.
- MACKLIN, M.T. A STUDY OF RETINOBLASTOMA IN OHIO. AM. J. HUM. GENET., 12:1-43, 1960.
- MACKUSICK, V.A. THE HUMAN GENE MAP. SEPARATA DE THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL. BULL. 22P. 1981.
- MAKLEY, T.A. RETINOBLASTOMA IN A 52 YEARS OLD MAN. ARCH. OPHTHAL., 69:325-327, 1963.
- MATSUNAGA, E. HEREDITARY RETINOBLASTOMA: PENETRANCE, EXPRESSIVITY AND AGE ONSET. HUM. GENET., 33:1-15, 1976.
- _____. HEREDITARY RETINOBLASTOMA: DELAYED MUTATION OR HOST RESISTANCE? AM. J. HUM. GENET., 30:406-424, 1978.
- _____. HEREDITARY RETINOBLASTOMA: HOST RESISTANCE AND AGE AT ONSET. J. NATL. CANCER INST., 63:933-939, 1979.
- _____. RETINOBLASTOMA: HOST RESISTANCE AND 13q- CHROMOSOMAL DELETION. HUM. GENET., 56:53-58, 1980.
- _____. ON ESTIMATING PENETRANCE OF THE RETINOBLASTOMA GENE. HUM. GENET., 56:127-128, 1980.
- _____. HEREDITARY RETINOBLASTOMA: HOST RESISTANCE AND SECOND PRIMARY TUMORS. J. NATL. CANCER INST., 65:47-51, 1980.

- _____. RETINOBLASTOMA: MUTATIONAL MOSAICISM OR HOST RESISTANCE?.
AM. J. MED. GENET., 8:375-387, 1981.
- MCKAY, R.D.G. THE MECHANISM OF G AND C BANDING IN MAMMALIAN METAPHASE CHROMOSOMES. CHROMOSOMA., 44:1-14, 1973.
- MEHRA, K.S. & HAMID, S. RETINOBLASTOMA IN A ADULT. AM. J. OPHTHAL., 52:405, 1961.
- MENKS RIBEIRO, M.C. ESTUDO CITOGENÉTICO DO RETINOBLASTOMA. SÃO PAULO. 1984, 102P. DISSERTAÇÃO. MESTRE. DEP. BIOLOGIA DO INST. DE BIOCIÊNCIA U.S.P.
- MICHALOVÁ, K.; KLOUCEK, F. & MUSILOVÁ, J. DELETION OF 13q IN TWO PATIENTS WITH RETINOBLASTOMA, ONE PROBABLY DUE TO 13q-MOSAICISM IN THE MOTHER. HUM. GENET. 61(3):264-266, 1982.
- MIHAIL, S & LUNGEANU, A. ÉTUDES CYTOGÉNÉTIQUES DE CERTAINS RÉTINOBLASTOMES. ARCH. OPHTHAL., 34(11):801-814, 1974.
- MILLER, R.W.J. FIFTH TWO FORMS OF CHILDHOOD CANCER: UNITED STATES MORTALITY EXPERIENCE, 1960-1966. J. PEDIAT., 75:685-689, 1969.
- MONSALVE, M.V. CLINICAL APPLICATION OF HIGH RESOLUTION CYTOGENETICS. A REVIEW. REV. BRAS. GENET. VIII(1):157-165, 1985.
- MOORHEAD, P.S.; NOWELL, P.C.; MELLMAN, W.J.; BATTIPS, D.M. & HUNGERFORD, D.A. CHROMOSOME PREPARATION OF LEUCOCYTES CULTURED FROM HUMAN PERIFERAL BLOOD. EXPEL. CELL. RES., 20:613-616, 1960.
- MORTEN, J.E.N.; HARNDEN, D.G. & TAYLOR, A.M.R. CHROMOSOME DAMAGE IN G_0X IRRADIATED LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH HERE

- DITARY RETINOBLASTOMA. CANCER RES. 41:3635-3638, 1981.
- ___.; ___ & BUNDEY, S. FAMILY STUDIES ON THE CHROMOSOMAL LOCATION OF THE RETINOBLASTOMA GENE (Rb-1). J. MED. GENET. 19 (2):120-124, 1982.
- MOTEGI, T. HIGH RATE OF DETECTION OF 13q14 DELETION MOSAICISM AMONG RETINOBLASTOMA PATIENTS. HUM. GENET., 61:95-97, 1982.
- MULLANEY, J. RETINOBLASTOMA WITH D.N.A. PRECIPITATION ARCH. OPHTHAL., 82:454-456, 1969.
- NEIL SCHIMKE, R.; LOWMAN, J.T.; COWAN, G.A.B. RETINOBLASTOMA AND OSTEOGENIC SARCOMA IN SIBLINGS. CANCER 34:2077-2079 , 1974.
- NITTA, H. ESTUDO DAS TÉCNICAS DE IDENTIFICAÇÃO DOS CROMOSSOMOS METAFÁSICOS HUMANOS. CURITIBA, 1979. 155p. DISSERTAÇÃO. MESTRADO. UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.
- O'GRADY, R.B.; ROTHSTEIN, T.B. & ROMANO, P.E. D GROUP DELETIONS SYNDROMES AND RETINOBLASTOMA. Am. J. OPHTHAL., 77:40-45, 1974.
- OHNUKI, Y. STRUCTURE OF CHROMOSOMES. CHROMOSOMA., 25:402-428 , 1968.
- ORYE, E.; DELBEKE, M.J. & VANDENABEELE, B. RETINOBLASTOMA AND D CHROMOSOME DELETIONS. LANCET., II:1976, 1971.
- ___.; ___.; ___ . RETINOBLASTOMA AND LONG ARM DELETION OF CHROMOSOME 13. ATTEMPTS TO DEFINE THE DELETED SEGMENT. CLIN. GENET., 5:457-464, 1974.

- ___.; BENOIT, Y.; COPPETERS, R.; JEANNIN, P.H. VERCRUYSE, C.; DELAEY, J. & DELBEKE, M.J. A CASE OF RETINOBLASTOMA ASSOCIATED WITH HISTIOCYTOSIS X AND MOSAICISM OF A DELETED D- GROUP CHROMOSOME (13q14q → q31). CLIN. GENET., 22(1):37-39, 1982.
- OTTO, P.A. & FROTA-PESSOA, O. ESTIMATIVA DE RIESGOS GENÉTICOS. SEPARATA DE ANAL. ACAD. CL. EX. FIS. NAT. BUENOS AIRES., 31:271-289, 1979.
- PARKHILL, E.M. & BENEDICT, W.L. GLIOMAS OF RETINA. AM. J. OPHTHAL., 24:1354-1373.
- PROP, F.J.A.; PROP, A.G.C.B. & EYGENSTEIN, L.H. A STUDY INTO THE POSSIBILITY OF DIFFERENTIATING HEREDITARY FROM NON-HEREDITARY RETINOBLASTOMA. OPHTHALMOL., 171:312, 1975.
- PRUETT, R.C. & ATKINS, L. CHROMOSOME STUDIES IN PATIENTS WITH RETINOBLASTOMA. ARCH. OPHTHAL., 82:177-181, 1969.
- RADOS, A. OCCURRENCE OF GLIOMAS OF RETINA AND BRAIN IN COLATERAL LINER IN SAME FAMILY. ARCH. OPHTHAL., 35:1-12, 1946.
- REESE, A.B. HEREDITY AND RETINOBLASTOMA. ARCH. OPHTHAL 42(2): 119-122, 1949.
- ___ . RETINOBLASTOMA. IN. ___. TUMORS OF THE EYE. PAUL B. HOEBER. INC. 1951, P.67-143.
- RETHORÉ, M.C.; SARAUX, H.; PRIEUR, M.; DUTRILLAUX, B.; MEER, J.J.; LEJEUNE, J. SYNDROME 48,XXY, + 21 ET RETINOBLASTOMA. ARCH. FR. PÉDIAT., 29:533-538, 1972.
- RICCARDI, V.M.; HITNER, H.M.; FRANCKE, U.; PIPPIN, S. HOLM-

- QUIST, G.P.; KRETZER, F.L. & FERRELL, R. PARTIAL TRIPICATION AND DELETION OF 13q: STUDY OF A FAMILY PRESENTING WITH BILATERAL RETINOBLASTOMA. CLIN. GENET., 15:332-345, 1979.
- RIVERA, H.; TURLEAU, C.; GROUCHY, J.; JUNIEN, C.; DESPOISSE, S.; ZUCKER, J.M. RETINOBLASTOMA DEL (13q14) REPORT OF TWO PATIENTS, ONE WITH A TRISOMIC SIB DUE TO MATERNAL INSERTION. GENE DOSAGE EFFECT FOR ESTERASE D. HUM. GENET., 59 (3):211-214, 1981.
- RONNE, M.; ANDERSEN, O. & ERLANDSEN, M. EFFECT OF COLCEMID EXPOSURE AND METHANOL ACETIC ACID FIXATION ON HUMAN METAPHASE CHROMOSOME STRUCTURE. HEREDITAS. 90:195-201, 1979.
- _____.; NIELSEN, K.V. & ERLANDSEN, M. EFFECT OF CONTROLLED COLCEMID EXPOSURE ON HUMAN METAPHASE CHROMOSOME STRUCTURE. HEREDITAS., 91:49-52, 1979.
- RUECKERT., R.R. & MULLER, G.C. STUDIES ON UNBALANCED GROWTH IN TISSUE CULTURE. CANCER RES., 20:1584 - 1591, 1960.
- SCHNEDL, W. ANALYSIS OF THE HUMAN KARYOTYPE USING A REASSOCIATION TECHNIQUE. CHROMOSOMA., 34:448-454, 1971.
- SCHOERBERG, M.J. REPORT ON A CASE OF BILATERAL GLIOMA OF THE RETINA CURED IN THE NON ENUCLEATED EYE BY RADIUM TREATMENT. ARCH. OPHTHAL., 56:221-228, 1927.
- SEABRIGHT, M. A RAPID BANDING TECHNIQUES FOR HUMAN CHROMOSOME. LANCET., 11:971-972, 1971.
- _____.; THE USE OF PROTEOLYTIC ENZYMES FOR THE MAPPING OF STRUC-

TURE REARRANGEMENTS IN THE CHROMOSOMES OF MAN. CHROMOSOMA,
36:204-210, 1972.

SERENA LUNGAROTT, M.; MARIOTTI, G.; QUARTA, C.; DELOGU, A.;
FIORE, C. CHROMOSOME 13 DELETION SYNDROME: REPORT OF A NEW
CASE AND DISCUSSION OF THE DIFFERENT ETIOLOGIC PATTERNS OF
RETINOBLASTOMA. OPHTHALMOL., 181:245-250, 1980.

SHAH, J.V.; VERMA, R.S. RODRIGUEZ, J. & DOSIK, H. A SIMPLE TE-
CHNIQUE FOR OBTAINING PROMETAPHASE CHROMOSOMES FORM LYMPHO
CYTES. J. MED. GENET., 20:452-453, 1983.

SMITH, S.M.; SORSBY, A. RETINOBLASTOMA: SOME GENETIC ASPECTS.
ANN. HUM. GENET., 23:50-58, 1958.

SOVIK, W.E. BILATERAL RETINOBLASTOMA IN SIX SIBLINGS. AM. J.
OPHTHAL., 35:1611-1618, 1952.

SPARKES, R.S.; SPARKES, M.C.; WILSON, M.C.; TOWNER, J. W.; BE
NEDICT, W.; MURPHREE, A.L.; YUNIS, J.J. REGIONAL ASSIGNMENT
OF GENES FOR HUMAN ESTERASE D AND RETINOBLASTOMA TO CHROMO
SOME BAND 13q14. SCIENCE., 208:1042-1044, 1980.

_____.; MURPHREE, A.L.; LINGUA, R.W.; SPARKES, M.C. FIELD, L.L.;
FUNDERBURK, S.J.; BENEDICT, W.F. GENE FOR HEREDITARY RETINO
BLASTOMA ASSIGNED TO HUAMN CHROMOSOME 13 BY LINKAGE TO ESTE
RASE D. SCIENCE., 219:971-973, 1983.

STRONG, L.C.; RICCARDI, V.M.; FERRELL, R.E.; SPARKES, R.S. FA
MILIAL RETINOBLASTOMA AND CHROMOSOME 13 DELETION TRANSMI-
TED VIA AN INSERTIONAL TRANSLOCATION. SCIENCE., 213:1501 -
1503, 1981.

STUBBLEFIELD, E. SYNCRONIZATION METHODS FOR MAMMALIAN CELL CUL

- TURES. METHODS CELL PHYS., 3:25-43, 1968.
- TEBBET, R.D.; VICKERY, R.D. OSTEOGENIC SARCOMA FOLLOWING IRRADIATION FOR RETINOBLASTOMA. AM. J. OPHTHAL., 35:811-818, 1952.
- VERHOEFF, F.H. RETINOBLASTOMA, REPORT OF A CASE IN A MAN AGED 48. ARCH. OPHTHAL., 2:643-650, 1920.
- VOGEL, F. GENETICS OF RETINOBLASTOMA. HUM. GENET., 52:1-54, 1979.
- WANG, H.C.; FEDOROFF, S. BANDING IN CHROMOSOMES TREATED WITH TRYPSIN. NATURE., 235:52-54, 1972.
- WARD, P.; PACKMAN, S. LOUGHMAN, W.; MACMAHON, A.; ABLIN, A. LOCATION OF THE RETINOBLASTOMA SUSCEPTIBILITY GENE. AM. J. HUM. GENET., 32:93A, 1980.
- WEICHSELBAUM, R.R.; NICHOLAS, Z.Z.; ALBERT, D.M.; FRIEDMAN, A. H.; NOVE, J.; LITTLE, J.B. NEW FINDINGS IN THE CHROMOSOME 13 LONG ARM DELETION SYNDROME AND RETINOBLASTOMA. OPHTHAL., 86:1191-1198, 1979.
- WELLER, C.V. INTRINSIC FACTORS IN THE ETIOLOGY OF NEOPLASMA. AM. J. CANCER., 30:39-46, 1937.
- _____. INHERITANCE OF RETINOBLASTOMA AND ITS RELATIONSHIP TO PRACTICAL EUGENIC. CANCER RES., 1:517-535, 1941.
- WILSON, M.G.; MELNYK, O.J. & TOWNER, J. RETINOBLASTOMA AND DELETION D(14) SYNDROME. J. MED. GENET., 6:322-327, 1969.
- _____.; TOWNER, J.W. & FUJIMOTO, A. RETINOBLASTOMA AND D CHRO-

MOSOME DELETIONS. AM. J. HUM. GENET., 25:57-61, 1973.

____.; EBBIN, A.J.; TOWNER, J.W. & SPENCER, W.H. HOROMOSOMAL ANOMALIES IN PATIENTS WITH RETINOBLASTOMA. CLIN. GENET., 12: 1-8, 1977.

YUNIS, E.; ZUNIGA, R. & RAMIREZ, E. RETINOBLASTOMA GROSS INTERNAL MALFORMATIONS AND DELETION 13q14 \longrightarrow q31. HUM. GENET., 56(3):283-286, 1981.

YUNIS, J.J. & SANCHEZ, O. G BANDING AND CHROMOSOME STRUCTURE. CHROMOSOMA., 44:15-23, 1973.

____.; _____. A SIMPLE G BANDING TECNIQUE. LANCET., II: 269, 1973.

_____. HIGH RESOLUTION OF HUMAN CHROMOSOMES. SCIENCE., 191:1268-1270, 1976.

_____. & RAMSAY, N. RETINOBLASTOMA AND SUB BAND DELETION OF CHROMOSOME 13. AM. J. DIS. CHILD., 132:161-163, 1978.

____.; SAWYER, J.R.; BALL, D.W. THE CHARACTERIZATION OF HIGH RESOLUTION G-BANDED CHROMOSOMES OF MAN. CHROMOSOMA., 67(4): 293-307, 1978.

____.; BALL, D.W. & SAWYER, J.R. G- BANDING PATTERNS OF HIGH RESOLUTION HUMAN CHROMOSOMES 6-22, X AND Y HUM. GENET., 49: 291-306, 1979.