

OFTALMOLOGÍA

RETINOBLASTOMA

Marcia Espinoza Sanabria*

SUMMARY

Retinoblastoma is the most common primary intraocular tumor in children. Due to advances in diagnosis and treatment, more than 90% of children are treated prior to extraocular extension or metastatic disease. Early diagnosis and recent advances in the management of Retinoblastoma particularly the use of chemotherapy have improved the prognosis of this fatal disease.^{11,12}

ABREVIATURAS:

Retinoblastoma

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma (RB) es el tumor, más común y maligno, que aparece en la retina y representa alrededor del 4% de todas las malignidades pediátricas, se produce en aproximadamente 1 de cada 20 000 recién nacidos vivos.^{1,2,6,8,10} Se estima que la incidencia anual es alrededor de 4 casos por cada millón de niños. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, se presenta con mayor frecuencia en preescolares en un 90% de los casos diagnosticados antes de la edad de 5 años.^{1,8} Entre 250 o 300 casos nuevos de Retinoblastoma son diagnosticados en un año en USA y 5000 casos a nivel mundial. La mayoría de

los niños con Retinoblastoma (> 95%) en USA sobreviven a su malignidad, mientras que alrededor del mundo solo un 50%. La pobre sobrevivencia se debe a la detección tardía; a menudo con invasión a orbita o metástasis.

CLÍNICA

El retinoblastoma, clásicamente aparece como una masa nodular gris translúcida o una masa blanca opaca, a menudo con líquido subretiniano.² Las manifestaciones clínicas varían según la etapa de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes del RB pueden variar en cada paciente, sin embargo se debe descartar o corroborar ante la presencia del signo de pu-

pila blanca o leucocoria, estrabismo, dolor o enrojecimiento ocular y cambios en la agudeza visual. A menudo la detección precoz de la enfermedad puede evitar que los síntomas de este se manifiesten.^{1,9} Los niños con retinoblastoma están en riesgo de sufrir tres situaciones que ponen en peligro su vida; metástasis, tumor intracraneal neuroblástico y cáncer secundario. Típicamente, la metástasis de retinoblastoma se desarrolla dentro del primer año del diagnóstico del tumor intraocular. La mayoría de los pacientes con RB presentan enfermedad extensa dentro del ojo, al momento del diagnóstico, con tumores masivos que afectan más de la mitad de la retina, tumores múltiples que afectan difusamente la retina, o impregnación obvia del humor vítreo.^{1,2} El tumor puede ser unilateral un 75% de los casos o bilateral 25%. El RB trilateral en un síndrome bien reconocido que consiste en RB germinolínear unilateral o bilateral asociado a un tumor neuroblástico intracraneal.¹

GENÉTICA

El RB deriva de la transformación maligna de las células retinianas primitivas antes de la diferenciación final. Estas células desaparecen durante los primeros años de

vida, por lo que el tumor raramente se va después de los tres años de edad.⁶ El RB se presenta como línea germinal en un 40% o esporádico 60%. La enfermedad germinolínear corresponde a aquellos pacientes con historial familiar con individuos positivos a esta enfermedad, y aquellos pacientes que han heredado una mutación germinolínear de uno de los padres no afectados. Solo 6%-10% de los pacientes afectados tienen historia familiar con RB, el resto con genotipos hereditario o no hereditarios, han surgido de nuevas mutaciones. Los niños con RB germinolínear tienen particularmente una alta incidencia de RB trilateral, el cual es casi siempre mortal. También se ha descubierto que los pacientes que son asintomáticos al momento de ser diagnosticados con tumor intracraneal, gozan de una mejor supervivencia en sentido general, que aquellos pacientes sintomáticos.^{1,5,13} Cuando el RB es hereditario, la primera mutación se hereda de uno de los padres, mientras que la segunda se produce durante el desarrollo de la retina. Cuando el RB es esporádico ambas mutaciones se producen durante el desarrollo de la retina. En el RB aparece una delección visible en el cariotipo de parte del brazo largo del cromosoma 13 en el 3%-7% de todos los

casos de RB. Cuanto mayor sea esta delección, mas grave será el síndrome fenotípico, que incluye retraso mental y del desarrollo, microcefalia, malformaciones de manos y pies y genitales ambiguos. Aunque el patrón hereditario del RB familiar es el de una mutación autosómica dominante, el defecto es recesivo a nivel celular. La predisposición del RB está producida por hemicegocidad del locus Rb de la banda 13q14 del cromosoma humano. Aproximadamente 5% de los niños afectados son portadores de tumores bilaterales y de herencia autosómica dominante.^{1,5,10}

CLASIFICACIÓN

A pesar de que existen varios sistemas de clasificación actualmente disponibles para RB, para los fines de tratamiento, el RB se categoriza como enfermedad intraocular y extraocular. El RB intraocular se localiza en el ojo y puede limitarse a la retina o puede extenderse afectando el globo ocular; sin embargo, no se extiende más allá del ojo en los tejidos de alrededor del ojo o a otras partes del cuerpo. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años plazo es mayor al 90%. El RB extraocular se ve extendido más allá del ojo, puede limitarse a tejidos alrededor del ojo o puede haberse

diseminado típicamente al sistema nervioso central o a otras partes del cuerpo. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años plazo es menor del 10%. ¹. Desde 1960 la clasificación de Reese-Ellsworth

se ha utilizado para clasificar los RB intraoculares., diseñada en el tiempo en que la terapia de radiación con haz externo era la primera opción del tratamiento conservador de RB. (Figura 1).

En la mitad de los años 90 el paradigma de tratamiento de RB, pasó de utilizar de primera línea terapia de radiación de haz externo y enucleación a utilizar quimio-reducción y consolidación focal.⁴.

Clasificación Reese–Ellsworth para el tratamiento conservador de Retinoblastoma

Grupo I Muy Favorable	A	Tumor solitario, menos de 4 diámetros discales, localizado en o detrás del Ecuador.
	B	Tumores múltiples, ninguno mayor de 3 diámetros discales, localizados en o detrás del Ecuador.
Grupo II Favorable	A	Tumor solitario, de 4-10 diámetros discales en tamaño, localizados en o detrás del ecuador
	B	Tumores múltiples, de 4 diámetros discales en tamaño, localizados detrás del ecuador
Grupo III Dudoso	A	Cualquier lesión anterior al ecuador
	B	Tumor solitario mayor a 10 diámetros discales detrás del ecuador
Grupo IV Desfavorable	A	Tumores múltiples, algunos mayores de 10 diámetros discales
	B	Cualquier lesión que se extiende anteriormente a la ora serrata
Grupo V Muy desfavorable	A	Tumores masivos que afectan mas de la mitad de la retina
	B	Diseminación vítrea

Figura 1 Clasificación Reese-Ellsworth para el tratamiento conservador del Retinoblastoma. Tomado de la referencia 1.

En el 2003, un grupo de expertos en RB, diseñaron un nuevo sistema de clasificación, para predecir

el éxito del tratamiento con quimiorreducción y consolidación focal como primera elección;

Clasificación Internacional de RB.
³ (Figura 2)

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE RETINOBLASTOMA

GRUPO	SUBGRUPO	REFERENCIA	FUNCIONES ESPECIFICAS
A	A	Tumor pequeño	Retinoblastoma < 3mm
B	B	Tumor grande	Retinoblastoma > 3 mm
		Macula	Localización macular(<3mm a la fóvea)
		Yuxtapapilar	Localización yuxtapapilar (< 1.5 mm al disco)
		Líquido subretinal	Líquido subretinal claro < 3mm del margen
C		Diseminación focal	Retinoblastoma con
	C1		Diseminación subretineal < 3mm del retinoblastoma
	C2		Diseminación vítrea < 3 mm del retinoblastoma
	C3		Diseminación subretineal y vítrea < 3 mm del retinoblastoma
D		Diseminación difusa	Retinoblastoma con
	D1		Diseminación subretineal > 3 mm del retinoblastoma
	D2		Diseminación vítrea > 3 mm del retinoblastoma
	D3		Diseminación subretineal y vítrea > 3 mm del retinoblastoma
E	E	Retinoblastoma extenso	Retinoblastoma con mas del 50% del globo ocular Glaucoma Hemorragia en cámara anterior, vítreo o espacio subretineal. Invasión del nervio óptico, corioide, esclera, orbita o cámara anterior

Figura 2. Clasificación Internacional de Retinoblastoma. Tomado de referencia 3

DIAGNÓSTICO

La exactitud del diagnóstico del RB ha sido un tema de preocupación debido a las consecuencias de un mal diagnóstico. El RB continúa siendo un dilema en el diagnóstico como hace 15 años; por la dificultad para examinar a los pacientes pediátricos. Hay ciertas características clínicas y demográficas que ayudan a diferenciar un RB; historia familiar positiva es altamente sugestiva de RB. Leucocoria está más relacionado con RB que con otras lesiones, lo mismo que la disminución de la agudeza visual. La lateralidad también es importante, las lesiones bilaterales se deben considerar RB hasta que se demuestre lo contrario. Finalmente la edad es un factor de ayuda para el diagnóstico. La edad promedio de presentación de RB bilateral es en pacientes de 9 meses.⁷

TRATAMIENTO

Los niños con RB típicamente sobreviven su cáncer debido a los avances en un precoz diagnóstico y tratamiento. Aunque el RB es una de las neoplasias con más alta tasa de curación entre los tumores malignos, es casi siempre fatal si no se trata.^{11,12} La quimioterapia sistémica se ha convertido en la piedra angular de la terapia del RB, y es actualmente la modalidad más importante para salvar el

globo ocular en estos pacientes. Las modalidades de tratamiento disponibles en la actualidad para RB pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Terapia focal que incluye: crioterapia, fotocoagulación convencional con laser, termoterapia transpupilar, terapia fotodinámica y radioterapia.
- Radioterapia con haz externo.
- Quimioterapia sistémica.
- Enucleación.¹¹

RESUMEN

El RB es el tumor intraocular primario más común en niños. Debido a los avances en diagnóstico y tratamiento, más del 90% de los niños son tratados antes de extensión extraocular o enfermedad metastásica. El diagnóstico temprano y el manejo del RB, particularmente; la quimioterapia han mejorado el pronóstico de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arévalo J. Fernando, et all. Retina médica temas selectos primera edición Caracas Venezuela, Amolca 2007, capítulo 6:114-116.
2. Biswas Jyotimay et all, Retinoblastoma in adults report of three cases and review of the literature, Surv Ophthalmol 44:409-414,2000.
3. Cibis Gerhard W. et all, Fundamentos y principios de oftalmología, curso de ciencias básicas y clínicas, sección 2, Asociación Americana de oftalmología, 2007-2008, El servier, Barcelona España, página 253-254.
4. Finger Paul T. et all, Risk Factors for

metastasis in retinoblastoma Surv Ophthalmol 47:1-16,2002.

5. Jasso Gutiérrez Luis, Neonatología, séptima edición, México, Ed Manual Moderno, 2008, capítulo 7:289.
6. Kanski Jack J, oftalmología clínica, 5ta edición, Barcelona España, El Servier, 2008, capítulo 11:342-347.
7. Leiderman Yannek I, et all, Molecular genetics of RB1-The retinoblastoma gene, Seminars in ophthalmology, 22:247-254,2007.
8. Maki Jesse L. et all, Diagnosis of retinoblastoma: How good are referring physicians. Ophthalmic Genetics 30 (4), 199-205,2009.
9. Novetsky Danielle E., Published International classification of retinoblastoma (ICRB), Definitions contain inconsistencies genetics, 30:40-44,2009.
10. Rodríguez Rodríguez Carlos, et all, Retinoblastoma: revisión y reporte de un caso, Acta pediátrica costarricense v.17 n.2 San José 2005.
11. Shadsavari Mohsen, Mashayekhi Arman, Pharmacotherapy for retinoblastoma, J Ophthalmic Vis Res, 4 (3):169-173, 2009.
12. Shields Carol L., et all, The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success, American academy of ophthalmology, j.opththa 113:2276-2280, 2006.
13. Shields Carol L., Forget-me-nots in the care of children with retinoblastoma, Seminars in ophthalmology, 23:324-334,2008.