

Características clínicas y tratamiento del retinoblastoma

Dr. José Fernando Pérez-Pérez, Dra. Ma. Estela Arroyo-Yllanes, Dra. Ana Ayón-Cárdenas, Dr. Pedro Acevedo-González

RESUMEN

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente de la infancia. Aparece antes de los 2 años de edad y 95% se diagnostica antes de los 5 años. El pronóstico está directamente relacionado con la edad al diagnóstico. En etapas tempranas la sobrevida alcanza 85 a 98%.

Objetivo: Evaluar la experiencia en el manejo de los pacientes con retinoblastoma en la Clínica de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo del Hospital General de México.

Materiales y métodos: Revisión retrospectiva entre los años 1998 y 2004. Características y tratamiento para cada caso, definiendo la evolución bajo los parámetros de vivo sin actividad tumoral, vivo con actividad tumoral o fallecido por actividad tumoral.

Resultados: 42 pacientes con edad promedio al diagnóstico de 2 años. Retinoblastoma unilateral en 66.6% de los casos. El signo más frecuente fue la leucocoria. Un caso con antecedente familiar. Enucleación en 36 pacientes, siendo curativa en 22. Todos los casos bilaterales requirieron terapia coadyuvante sistémica y local. Un paciente falleció por actividad tumoral.

Conclusiones: La enucleación continúa siendo el tratamiento más usado, con alta tasa de curación en casos unilaterales. Las terapias coadyuvantes permiten preservar el globo y su función, especialmente en casos bilaterales.

Palabras clave: Retinoblastoma, diagnóstico, tratamiento.

SUMMARY

Retinoblastoma is the most common intraocular tumor of the childhood. It appears before the 2 years of age and 95% of it is diagnosed before the age of 5 years. The prognosis is directly related with age at the time of diagnosis. In early stages the survival rate reaches 85 to 98%.

Objective: To evaluate the experience in the management of the patients with retinoblastoma in the Clinic of Pediatric Ophthalmology and Strabismus of the General Hospital of Mexico.

Materials and methods: Retrospective review among the years 1998 and 2004. Characteristic and treatment for each case, defining the evolution under the parameters of alive without tumor activity, alive with tumor activity or died by tumor activity.

Results: 42 patients with age average of 2 year-old at diagnosis. Unilateral retinoblastoma in 66.6%. The most frequent sign was leukocoria. One case with familiar history. Enucleation was made in 36 patients, being curative in 22 patients. All bilateral cases required systemic and local therapy. One patient died because of tumor activity.

Conclusions: Enucleation continues being the used treatment, with high curative rate in unilateral cases. Alternative therapies allow us to preserve the globe and their function, especially in bilateral cases.

Key words: Retinoblastoma, diagnostic, treatment.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el tumor intraocular más frecuente en la infancia, aunque es relativamente infrecuente pues representa aproximadamente 3% de todos los cánceres presentes en niños menores de 15 años (1). El tumor resulta de la mutación o delección del gen RB1 localizado en el cromosoma 13, con 60% de los casos de forma esporádica y 40% germinal (25% con historia familiar positiva) (1, 2). Unilateral, bilateral e incluso trilateral, generalmente aparece antes de

los 2 años de edad y 95% de los casos se diagnostican antes de los 5 años. Aproximadamente 60 a 70% de los casos son unilaterales y unifocales (3), mientras que 30 a 45% presenta una enfermedad bilateral multifocal.

El pronóstico está directamente relacionado con la edad al momento del diagnóstico, razón por la cual se recomiendan diferentes pruebas de tamizaje en todo niño recién nacido hasta los 5 años de edad (1).

Los hallazgos más frecuentes son la leucocoria (50-60%), el estrabismo y los signos inflamatorios (4). A pesar de encontra-

se comúnmente intraocular, cerca de 50% de los pacientes pueden presentar síntomas o signos de enfermedad extraocular. Desde el punto de vista oftalmológico la clasificación más usada es la desarrollada por Reese-Ellsworth (1), y la de Howard para extensión extraocular. Complementariamente podemos usar la ecografía ocular, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética de alta resolución de órbitas y cráneo para determinar las características y extensión del tumor (5). Además, sistémicamente se realiza en algunos casos biopsia de médula ósea, búsqueda de células tumorales en líquido cefalorraquídeo y serie ósea metastásica. Histológicamente el tumor está compuesto por células anaplásicas indiferenciadas originadas en la capa nuclear de la retina, siendo característico el hallazgo de las rosetas de Flexner-Wintersteiner.

El tratamiento depende de la lateralidad, localización intraocular y extensión del tumor (5). En la década pasada la radioterapia externa demostró tener un riesgo de hasta 30% en el desarrollo de tumores secundarios extraoculares, razón por la cual se han desarrollado nuevas terapias. Además de la enucleación en casos avanzados, actualmente se cuenta con la poliquimioterapia sistémica, periocular, radioterapia con placas, fotocoagulación, crioterapia y termoterapia transpupilar (1, 5, 6) así como la implementación de terapias conjugadas y multidisciplinarias que preserven el globo ocular y la visión. Con las medidas preventivas y técnicas actuales, la sobrevida de estos pacientes con tumor intraocular unilateral o bilateral alcanza el 85 a 98% a 5 años. El compromiso extraocular reduce la sobrevida a menos de 10% a 5 años.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de pacientes con diagnóstico de retinoblastoma en el período de 1998 a 2004 de la Clínica de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo del Servicio de Oftalmología del Hospital General de México.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, se excluyeron aquellos pacientes en los que no se corroboró el diagnóstico.

Se recabó la siguiente información: edad, sexo, lugar de residencia, edad al momento del diagnóstico, presentación inicial, lateralidad, antecedentes familiares de retinoblastoma, procedimiento quirúrgico realizado, procedimiento oftalmológico agregado, procedimiento oncológico agregado y evolución del padecimiento, indicando una de tres posibilidades:

1. Vivo sin actividad tumoral.
2. Vivo con actividad tumoral.
3. Fallecido por actividad tumoral.

Se documentaron aquellos pacientes de retinoblastoma bilateral en los que se logró mantener el globo ocular y visión útil.

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo, con toma de agudeza visual con cartilla de Snellen en niños verbales; en pacientes preverbales se



Fig. 1. Exploración bajo sedación con oftalmoscopia indirecta para determinar adecuadamente las características de la tumoración.

anotó el patrón de fijación clasificándolo en: central estable, central inestable o excéntrico. Se determinó la presencia o ausencia de estrabismo asociado y, en los pacientes que por edad y colaboración lo permitían, se practicó biomicroscopía en lámpara de hendidura. La exploración de fondo de ojo se realizó siempre bajo sedación y dilatación pupilar, con el oftalmoscopio indirecto (figura 1).

Se estadificó el tumor intraocular según la clasificación de Reese-Ellsworth y, desde el punto de vista sistémico, se usó la clasificación del hospital San Judas en Memphis, Tennessee. Se realizó ultrasonido modo B y tomografía axial computarizada de cráneo y órbitas como parte del protocolo de estudio (figura 2). Los estudios de aspirado de médula ósea y líquido cefalorraquídeo se realizaron en aquellos casos con tumor extraocular en etapa II en adelante, por el oncólogo pediatra. Los pacientes fueron evaluados en conjunto con el Servicio de Oncología Pediátrica y de Radioterapia del Hospital General de México.

RESULTADOS

Se recolectaron en un periodo de 6 años un total de 42 pacientes con diagnóstico de retinoblastoma. 26 pacientes fueron del sexo femenino (62%) y 16 del sexo masculino (38%). El rango de edad al momento de la primera consulta fue desde los 2 meses hasta los 16 años; la edad al momento del diagnóstico tuvo un rango desde los 2 meses hasta los 9 años con un promedio de 24 meses.

Se encontró retinoblastoma unilateral en 28 pacientes (66.6%) y bilateral en los 10 restantes (33.3%) (figura 3).

Los pacientes fueron originarios del DF en 13 casos, Estado de México en 10 casos; Veracruz, 4 casos; Oaxaca, Puebla, Guerrero, Morelos e Hidalgo con 2 casos cada uno, de origen desconocido 2 casos, y con un caso, Michoacán, Chiapas y un paciente originario de Colombia.

El signo de presentación, motivo de la consulta inicial, se distribuyó de la siguiente manera: Leucocoria en general

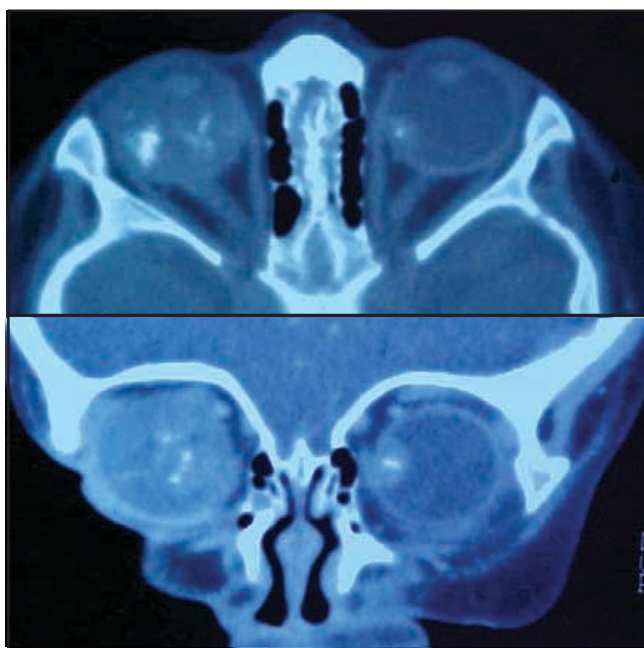


Fig. 2. Tomografía axial computarizada (TAC) de un paciente de un año de edad con diagnóstico de retinoblastoma bilateral en la donde se aprecia masa tumoral que ocupa la totalidad de la cavidad vítrea del ojo derecho con múltiples calcificaciones, en el ojo izquierdo se observa masa más pequeña también calcificada.

45%, aislada en 15 pacientes (36%) y leucocoria asociada con glaucoma en 3 casos (7%); estrabismo aislado en un caso y asociado con leucocoria en un caso (5%) (figura 4), glaucoma aislado en 2 casos (5%), hifema espontáneo, masa orbitaria, uveítis y celulitis orbitaria con un caso cada uno (2%). En 15 casos no se conoce el signo inicial de presentación (36%). Solamente dos casos del total de los 42 pacientes (3.12%) presentó antecedente familiar positivo con uno de los padres enucleado por retinoblastoma.

La enucleación se practicó en 36 de los 42 pacientes. Cinco casos fueron referidos por presentar retinoblastoma con extensión orbitaria (figura 5). En el caso de retinoblastoma

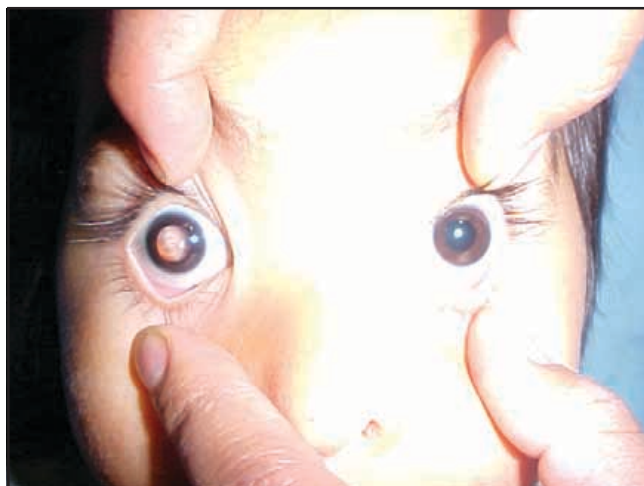


Fig. 3. Paciente con retinoblastoma unilateral durante la exploración bajo sedación inicial.



Fig. 4. Leucocoria por retinoblastoma, donde se aprecia la masa tumoral por detrás del cristalino que levanta la retina.

unilateral, 22 de los 28 pacientes sólo requirieron de enucleación y los 6 pacientes restantes necesitaron tratamiento adicional con quimioterapia y/o radioterapia por extensión extraocular. De las complicaciones del tratamiento tuvimos un caso de necrosis retiniana post radioterapia.

Todos los casos con tumores bilaterales requirieron de quimioterapia, radioterapia y terapia coadyuvante local. De los 14 casos bilaterales, en dos se realizó enucleación bilateral, en otros cuatro casos se logró la conservación del globo ocular y su función, dos casos están actualmente en protocolo de quimiorreducción y en los 5 casos restantes se desconoce su evolución ya que fueron referidos a otra institución.

Se requirió tratamiento oftalmológico adicional en 6 casos, en 2 de los cuales se aplicó láser de argón, 2 casos se aplicó arco de xenón y en otros dos con tumores por delante



Fig. 5. Paciente con retinoblastoma con extensión orbitaria donde se aprecia la infiltración de los tejidos perioculares con pérdida del segmento anterior y un gran adelgazamiento de la esclerótica en su parte anterior

del ecuador se aplicó crioterapia como métodos adyuvantes para intentar preservar el órgano y su función. Los 6 casos correspondieron al grupo de retinoblastoma bilateral.

Actualmente, de los 42 pacientes recolectados, sólo un paciente falleció con actividad tumoral en mayo del 2002 por retinoblastoma orbitario con metástasis a SNC. Seis pacientes en su última revisión se catalogaron como vivos con actividad tumoral y 12 casos se reportaron sin actividad tumoral antes de 2004. Durante 2004 y 2005 se han revisado a 23 pacientes: 18 están vivos sin actividad tumoral y otros dos ya mencionados se encuentran con actividad tumoral y en proceso de tratamiento con quimiorreducción.

DISCUSIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de reportar la experiencia en el diagnóstico y tratamiento del retinoblastoma en la Clínica de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo del Hospital General de México, desde que ésta empezó a funcionar como tal en 1998. La frecuencia de presentación por año es de aproximadamente 5 a 6 casos, algunos de los cuales recibieron el tratamiento inicial en otra institución, fueron captados posteriormente y están en protocolo de revisión periódica, mientras otros fueron tratados primariamente en nuestra institución, apoyados en algunas ocasiones por otros hospitales de acuerdo con las necesidades de cada caso en particular.

Es importante mencionar que hasta hace poco tiempo (2 años) en muchos casos no se ejercía un adecuado seguimiento de los pacientes, desconociendo su evolución posterior al tratamiento. Actualmente, gracias al esfuerzo del Grupo Mexicano de Retinoblastoma, se tiene una mejor cooperación tanto entre oftalmólogos y oncólogos pediatras, como entre las instituciones que manejan este tipo de pacientes a nivel nacional para el diagnóstico oportuno, tratamiento y seguimiento adecuados de los diferentes casos.

En el presente reporte encontramos una proporción discretamente mayor en mujeres, fortuita seguramente, ya que lo reportado no muestra ninguna tendencia (1).

El promedio de edad hallado al momento del diagnóstico (2 años), nos muestra el retraso que existe en la detección del problema, que podría considerarse adecuado de acuerdo al tiempo de presentación para los casos unilaterales, pero definitivamente tardío en los casos bilaterales. Este problema radica en la falta de educación entre pediatras y médicos de primer contacto con el infante, así como de oftalmólogos para el examen del fondo de ojo en neonatos.

La proporción entre retinoblastoma unilateral y bilateral estuvo de acuerdo con lo reportado, con una mayor frecuencia de casos unilaterales (2/3 partes) (1). Por el tipo de pacientes que acude a nuestra institución, la mayoría de los casos fueron originarios del Distrito Federal, seguidos por pacientes del Estado de México.

La leucocoria sigue siendo el signo de alerta que con mayor frecuencia se presenta; en nuestro caso casi la mitad de

los pacientes presentaron leucocoria como signo inicial, pero queda otro 50% que puede manifestarse con otro tipo de alteraciones como estrabismo y glaucoma que pueden, confundir o retrasar el diagnóstico (incluso se presentó un paciente cuya manifestación inicial fue hifema espontáneo).

A pesar de que la mayor parte de los casos se envían al Servicio de Genética, sólo se identificó dos casos con antecedentes familiares positivos, con lo que prácticamente todos los casos correspondieron a nuevas mutaciones que, dada la sobrevida elevada actual de estos, este panorama puede cambiar en un futuro (2).

Desafortunadamente, la enucleación sigue siendo el tratamiento más frecuentemente utilizado, con una alta tasa de curación en los casos unilaterales diagnosticados a tiempo; sin embargo, la quimioterapia y las modalidades locales de tratamiento han permitido que veamos una tendencia a tratar de salvar el globo ocular y su función sobre todo en aquellos casos con tumor bilateral en los que ya ha sido enucleado uno de ellos (6). En esta serie tenemos cuatro casos con salvamento del globo ocular y su función, y dos que están actualmente en protocolo oncológico. La tasa de mortalidad de esta serie fue de un caso entre 42 pacientes (2%); no podemos asegurar categóricamente que este resultado sea cierto, ya que en algunos de los casos que fueron referidos a otras instituciones desconocemos su estado actual.

CONCLUSIONES

El enfoque actual, tanto diagnóstico como terapéutico, del retinoblastoma es totalmente diferente al que existía hace 10 años; la cooperación fundamental entre médicos oftalmólogos y oncólogos pediatras de las diversas instituciones de México permitirá una mejor calidad de vida a nuestros pacientes y sus familiares.

REFERENCIAS

1. National Cancer Institute – U.S. National Institutes of Health. www.cancer.gov. Última actualización. Mayo de 2004.
2. Smith JH, Hasenyager J, Murray TG, O'Brien JM. Siblings of retinoblastoma patients: Are we underestimating their risk? *Am J Ophthalmol* 2000; 129 (3):396.
3. Fraundfelder F, Hampton R. *Current Ocular Therapy*. WB Saunders Company. 2000. Pg 262.
4. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P y cols. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics* 2003; 112 (6):1248.
5. Schueler AO, Hosten N, Bechrakis NE y cols. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. *Brit J Ophthalmol* 2003; 87(3):330.
6. Abramson DA, Scheffler A. Termoterapia transpupilar como tratamiento inicial para el retinoblastoma intraocular pequeño. Técnica y predictores de éxito. *Ophthalmology* 2004; 111(5):984-990.