



Actualización sobre retinoblastoma: tumor ocular en edad pediátrica

Retinoblastoma update: pediatric eye tumor



¹ **Maripaz Castro González**

Hospital San Rafael de Alajuela. Alajuela, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-1807-5978>

² **Tatiana Recinos Coreas**

Investigadora independiente. San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-4946-7763>

³ **María Fernanda Sanabria Quesada**

Hospital Clínica Bíblica. San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5041-2826>

Recibido
24/01/2023

Corregido
06/02/2023

Aceptado
10/02/2023

RESUMEN

El retinoblastoma es un tumor intraocular maligno más frecuente a nivel global, derivado del tejido neuroectodérmico, que ocurre entre el nacimiento y los seis años de edad. Se origina en la retina neural y puede ser unilateral (60%) o bilateral (40%). Se asocia a factores genéticos hereditarios como la mutación de ambos alelos en el gen RB1.

Su signo distintivo es la leucocoria, seguido de estrabismo y en casos avanzados proptosis.

Su diagnóstico se realiza por medio de fondo de ojo, pero estudios como ultrasonido ocular, tomografía o resonancia magnética ayudan a evaluar su extensión. El tratamiento se basa según el estadiaje, valorando así su lateralidad, ubicación, tamaño y extensión. Entre los principales métodos están la quimioterapia, terapias locales, radioterapia y enucleación.

PALABRAS CLAVE: Retinoblastoma; neoplasia; tumor; quimioterapia.

ABSTRACT

Retinoblastoma is the most common malignant intraocular tumor globally, derived from neuroectodermal tissue, occurring between birth and six years of age. It originates in the neural retina and can be unilateral (60%) or bilateral (40%). It is associated with hereditary genetic factors such as the mutation of both alleles in the RB1 gene.

Its distinctive sign is leukocoria, followed by strabismus and in advanced cases proptosis.

Its diagnosis is made by eye fundus but studies such as ocular ultrasound, tomography or magnetic resonance help to evaluate its extension. The treatment is based on staging, thus assessing its laterality, location, size and extension, among the main methods are chemotherapy, local therapies, radiotherapy and enucleation.

KEY WORDS: Retinoblastoma; neoplasms; tumor; chemotherapy.



¹ Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17151](#). Correo: paz.cg08@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17714](#). Correo: tatiana_recinos1897@gmail.com

³ Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17621](#). Correo: mesquesada@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es un tumor intraocular derivado del tejido neuroectodérmico que representa un 2-4% de los cánceres a nivel pediátrico. Este se desarrolla entre el nacimiento y los seis años de edad, y presenta una alta tasa de mortalidad si no se recibe el tratamiento necesario. Su origen se debe a la mutación de ambos alelos del gen RB1, ubicado en el cromosoma 13q14, lo que genera alteración del ciclo celular.

Se presenta tanto de forma no hereditaria como hereditaria, y a su vez como retinoblastoma unilateral, bilateral o trilateral. Su signo distintivo es la leucocoria, seguido de estrabismo y proptosis en casos donde el tumor es de gran tamaño y protruye el ojo. En estadios avanzados puede afectar zonas cercanas como el nervio óptico, el tracto uveal, la esclerótica y la conjuntiva, o bien, diseminar a médula ósea, cerebro o hueso.

Su diagnóstico suele darse por parte de los padres al notar un ojo blanco y uno rojo, razón por la cual consultan a un servicio de salud. El paciente debe de ser referido para poder realizar exámenes más específicos como fondo de ojo, ultrasonido, tomografía axial computarizada o resonancia magnética.

El tratamiento se basa en proteger la vida del paciente y prevenir la enfermedad metastásica, seguidos de la preservación del globo ocular y preservar la agudeza visual.

Este artículo tiene el fin de reunir evidencia científica actualizada sobre la epidemiología, presentación clínica, métodos de diagnóstico y manejo del retinoblastoma.

MÉTODO

Esta revisión surge con el fin de actualizar conocimientos sobre el retinoblastoma, como sus manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico y terapéuticos, con ayuda de quince artículos publicados entre 2018 y 2022.

Se realizó una revisión bibliográfica por medio de consulta a diversas bases de datos tanto en el idioma español e inglés, como lo son PudMED, SciELO y Elsevier, donde se tomaron en cuenta palabras clave como “retinoblastoma”, “cáncer”, “neoplasia”, “tumor”, “quimioterapia”, “enucleación” y “leucocoria”, en ambos idiomas, con el fin de ubicar los artículos o revistas más atinentes al tema. Posteriormente, se tomó como filtro para los artículos la mayor relevancia científica y el nivel de actualización sobre métodos diagnósticos y terapéuticos.

EPIDEMIOLOGÍA

Este tumor representa un 2-4% de los cánceres pediátricos. Se presenta tanto en hombres como en mujeres, con una incidencia de 1:15,000-1:20,000 nacidos vivos (1-3). Su tasa de mortalidad sin tratamiento alcanza hasta un 99% en los primeros 2 años de edad (4); no obstante, con tratamiento varía según el desarrollo del país; por ejemplo, la tasa de mortalidad más alta se encuentra en Asia y África, con un 40-70%, mientras que, en Europa, Canadá y EE. UU. es de un 3-5% (5,6); esto se puede deber a un retraso en el diagnóstico y falta de acceso al tratamiento (3,5,7).

La mayoría son de tipo no hereditario (75%), donde un 80% de estos son unilaterales debido a mutaciones, el otro 25% son de origen hereditario asociados a mutaciones de la línea germinal; de estos, un 80% son bilaterales, un 15% son unilaterales y un 5%

son bilaterales (asocian un tumor neuroectodérmico, principalmente de glándula pineal) (1,4,8,9). La forma no hereditaria se presenta a mayor edad en comparación la hereditaria (4).

FISIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

El retinoblastoma es una enfermedad autosómica dominante donde el gen RB1, ubicado en el cromosoma 13q14, sufre la inactivación mutacional de ambos alelos, lo que genera que no actúe como supresor tumoral y restrinja a la célula de progresar de la fase G1 a la fase S del ciclo celular (2,4,10). Este proceso se da en la capa nuclear interna de la retina, lugar donde se ubican las células bipolares, horizontales, amacrinas, gliales de Müller y conos retinianos (8).

Por otro lado, se han descrito genes como Orthodenticle Homeobox 2 y Cone-Rod Homeobox, que participan en la determinación, la diferenciación y el mantenimiento de estas células (8).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El signo más frecuente es la leucocoria (brillo blanco dentro de la pupila causada por una decoloración blanquecina ante el crecimiento y calcificación del tumor que posteriormente adquiere coloración rosada

por la dilatación de los vasos sanguíneos) (4,5) (figura 1), seguido del estrabismo por la privación visual causada por el tumor intraocular (1).

Otros signos que pueden estar presentes son signos de inflamación intraocular como ojo rojo, hifema o neovascularización del iris (1,4,8) y proptosis o bftalmos. Los últimos dos son comunes cuando el diagnóstico es tardío, generalmente en países de bajo nivel de desarrollo, ya que el crecimiento tumoral general que el ojo sobresalga de la órbita (7,10,11).

Los tumores más avanzados producen semillas que se desprenden y se adhieren por debajo de la retina (semillas subretinianas) o flotan en el humor vítreo (semillas vítreas) (10); también pueden llegar a invadir cámara anterior, aumentar la presión intraocular, generar desprendimiento de retina o bien una celulitis orbitaria aséptica con oclusión de la arteria central de la retina, causando necrosis oftálmica (9).

Una vez establecida la lesión tumoral, puede llegar a invadir en zonas cercanas como el nervio óptico, el tracto uveal, la esclerótica y la conjuntiva, o bien, diseminarse a través del espacio subaracnoideo hacia cerebro y médula espinal o por vía hematogena a hueso; por lo tanto, un diagnóstico tardío aumenta la mortalidad (4,8,9).

Figura 1. Fotografía de leucocoria en retinoblastoma unilateral izquierdo



Fuente. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. Indian J Ophthalmol. 2020;68:2356-65

DIAGNÓSTICO

La leucocoria suele llamar la atención de los padres, razón por la cual consultan al médico. Lo primero que se debe realizar es un fondo de ojo para evaluar las lesiones internas, en él se pueden observar tanto el tumor como las semillas (8); no obstante, se deben realizar más estudios complementarios.

El ultrasonido ayuda a detectar masas intraoculares redondeadas e irregulares y a su vez las calcificaciones, las cuales están presentes en un 95% de los retinoblastomas (5,8). Estas calcificaciones se observan mejor mediante una tomografía axial computarizada (figura 2), ya que por el uso de medio de contraste genera un reforzamiento del tumor; sin embargo, tiene alto nivel de radiación. Es por esto que se prefiere realizar una resonancia magnética (1). Esta, además de detectar la lesión tumoral, ayuda a visualizar si hay invasión del nervio óptico, y bien la existencia de un retinoblastoma trilateral (5,6,10).

No se recomienda realizar biopsia por aspiración con aguja fina debido a su alto

riesgo de diseminación tumoral sistémica (9), a excepción de los casos de enfermedad extraocular (8).

Actualmente, se está dando una nueva línea de investigación llamada radiogenómica o imagen genómica, la cual combina fenotipos por imagen y predice características moleculares, como pérdida de fotorreceptores, localización, márgenes y patrones de crecimiento tumoral (1).

Por último, se deben descartar diagnósticos diferenciales, principalmente de leucocoria, entre los que destacan las calcificaciones de Drunsen, ptisis bulbi, vitreo hiperplásico primario, enfermedad de Coats, toxocariasis, entre otros (1,8).

MANEJO

El tratamiento se basa en proteger la vida del paciente, seguido de prevenir la enfermedad metastásica, preservar el globo ocular y finalmente preservar la agudeza visión (6,9); para ello, se deben tomar en cuenta características como el estadiaje, la lateralidad, la ubicación, el tamaño y la extensión (4).

Figura 2. Tomografía axial computarizada transversal de órbitas con retinoblastomas en ojo izquierdo



Fuente. Pérez MA, Domínguez PM. El retinoblastoma: un tumor de ojo frecuente en la infancia. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2019;62:4.

Existen múltiples técnicas de tratamiento, entre las cuales están:

- **Terapias locales** (crioterapia, termoterapia transpupilar o fotocoagulación con láser): se realiza en conjunto con quimioterapia en tumores bilaterales menores a 6 mm (1,8). Su principal función es interrumpir el flujo sanguíneo del tumor, por lo que se realizan después de la quimioterapia, para un interrumpir el acceso de la misma a la lesión (9).
 - **Crioterapia:** ideal para tumores pequeños y semillas. Se recomienda realizar el mismo día de la quimioterapia, para brindar mayor concentración del fármaco en el espacio intraocular.
 - **Termoterapia:** indicada en tumores peripapilares o en la mácula (12).
- **Enucleación:** es el tratamiento definitivo en casos unilaterales avanzados con siembres vítreas o desprendimientos de retina. En casos de bilateralidad, se realiza en el ojo más afectado que no responda a otras terapias o presente afectación de cámara anterior o glaucoma, también para tumores masivos o con mala visualización del tumor, invasión del nervio óptico o coroides y en falla a otras terapias (1,6). Si posterior a la cirugía quedan márgenes positivos o si hay presencia de semillas, se añade quimioterapia (4,9). Por último, se coloca un implante orbital (4).
- **Quimioterapia:** está indicada en enfermedad extraocular, bilateralidad o unilateralidad que desea preservar el ojo (1). Por sí sola no es curativa, así que se añade otro tipo de terapias adyuvantes

(11). Existen varios tipos, entre los que destacan (6):

- **Quimioterapia intravenosa:** previene segundos cánceres a largo plazo, metástasis y pineoblastoma. Los principales agentes son vincristina, etopósido y carboplatino.
- **Quimioterapia intraarterial:** se realiza por medio de angiografía, introduciendo un microcatéter hasta la arteria oftálmica. Es eficaz contra las semillas.
- **Quimioterapia intravítrea:** se utilizan para semillas vítreas refractarias o recurrentes después de otros tratamientos fallidos.
- **Quimioterapia intracameral:** llega directamente a cámara anterior.
- **Radioterapia:** se realiza en casos que no han tenido respuesta a la quimioterapia o terapias locales (1).
 - **Radioterapia de haz externo:** se considera como terapia de rescate para tumores refractarios a las demás terapias (6,9).
 - **Braquiterapia:** se utiliza como tratamiento secundario para tumores de tamaño mediano o quimiorresistentes (Ancona).
- **Otras**
 - **Vitrecomía:** técnica reciente que se utiliza únicamente si no hay afectación del nervio óptico (9).
 - **Inmunoterapia:** actualmente, se están desarrollando estrategias que recluten las células inmunitarias y ayuden en la proliferación de células retinianas, esto con el fin de generar respuesta inmunitaria contra la inflamación retiniana; no obstante, aún está en estudio (13).

COMPLICACIONES

La principal complicación que presenta el retinoblastoma es el desarrollo de neoplasias secundarias como osteosarcoma, leiomiomas, melanoma, cáncer de vejiga o de pulmón o cerebral (2,4,9,10). Entre los principales factores que llevan a metástasis están: enfermedad avanzada con invasión coroidea de más de 3 mm, compromiso del nervio óptico más allá de la lámina cribosa, y compromiso escleral u orbitario (11).

Estas complicaciones aumentan con el retraso del diagnóstico y del tratamiento, el cual se puede deber a la falta de acceso a servicios de atención médica adecuados, condiciones socioeconómicas deficientes (7), falta de conocimiento por parte de la población o trabajadores de salud (3,14), o más recientemente a la pandemia COVID-19, debido a la falta de personal, lugar o equipo médico por las restricciones dadas durante los últimos 2 años (15).

PRONÓSTICO

La mortalidad se basa en el desarrollo de metástasis en los primeros 5 años (8). La afectación del sistema nervioso central tiene un peor pronóstico en comparación con otras zonas, como ganglios linfáticos, hueso y médula ósea (7).

Entre los factores de mal pronóstico es posible destacar el retraso en el diagnóstico de más de 6 meses, enfermedad extraocular, cataratas, invasión coroidea, al nervio óptico, esclera u zona orbitaria, anaplasia tumoral y uso de radioterapia de haz externo (7).

SEGUIMIENTO

Pacientes sobrevivientes de retinoblastoma deben seguir en control, principalmente

aquellos que asocian mutación de la línea germinal (6). El seguimiento debe iniciar a las 2-4 semanas posterior al tratamiento. Si se logra una erradicación completa, podrían continuar cada 3 meses por 2 años, luego cada 6 meses, y posteriormente seguimiento anual (1,4).

CONCLUSIONES

A pesar de los múltiples estudios e investigaciones sobre el retinoblastoma, se puede concluir que este continúa siendo uno de los más grandes desafíos, no solo en el campo de la oftalmología, sino también a nivel primario, donde se debe realizar un primer diagnóstico debido a que un diagnóstico precoz aumenta la tasa de supervivencia.

El tener avances terapéuticos como la quimioterapia, terapias focales o la combinación de estas, ha ayudado a disminuir la mortalidad principalmente en países desarrollados. Es por esto que países en vías de desarrollo deben optar por otros métodos, con el fin de prevenir enfermedades avanzadas y mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Varias investigaciones se están realizando en este momento para determinar nuevas alternativas terapéuticas, las cuales prometen tener un gran impacto en esta población. Esto genera gran inquietud y motivación por seguir investigando sobre este tema para futuras generaciones.

REFERENCIAS

1. Pérez MA, Domínguez PM. El retinoblastoma: un tumor de ojo frecuente en la infancia. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2019;62:4. DOI: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.05>

2. Gupta H, Malaichamy S, Mallipatna A, Murugan S, Jeyabalan N, Badu VS, et al. Retinoblastoma genetics screening and clinical management. *BMC Med Genomics*. 2021;14:188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01034-6>
3. Elfalah M, AlNawaiseh T, Atoum D, AlKhasawneh A, Mohammad M, AlNawaiseh I, et al. Improving medical students awareness about retinoblastoma: a practical strategy. *Clinical Ophthalmology*. 2022;16:1807-1814. DOI: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S355876>
4. Brenes N, Osejo MS, Cartín AC. Presentación del retinoblastoma en la edad pediátrica. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(5). DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i5.379>
5. Gu X, Xie M, Jia R, Ge S. Publication Trends of Research on Retinoblastoma During 2001–2021: A 20-Year Bibliometric Analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:675703. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.675703>
6. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:2356-65. DOI: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_721_20
7. Gündüz AK, Mirzayev I, Temel E, Ünal E, Taçyıldız N, Dinçaslan H, et al. A 20-year audit of retinoblastoma treatment outcomes. *The Royal College of Ophthalmologist*. 2020; *Eye* 34, 1916-1924. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0898-9>
8. Machín E, Bermúdez V, Garicano C, Ortega Á, Rojas M, Ramírez P. Retinoblastoma: un enfoque molecular, clínico y terapéutico. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2017;36(5):115-131. Disponible a partir de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55954942003>
9. AlAli A, Kletke S, Gallie B, Lam WC. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018;7:160-168. DOI: <https://doi.org/10.22608/APO.201870>
10. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. *Journal of Neuroscience Research*. 2018;1-16. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.24213>
11. Ossandón D, Zanolli M, Pérez V, Rojas T, Quijarro P, Kaban P, et al. Manejo multidisciplinario en retinoblastoma: experiencia en 37 ojos. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2015;90(2):55-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2014.09.015>
12. Reynolds M, Sein J, Hayashi R, Lueder G. Treatment of small and medium retinoblastoma tumors with Iris diode laser. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;31(6):3318-3323. DOI: <https://doi.org/10.1177/1120672121991390>
13. Sarver AL, Xie C, Riddle MJ, Forster CL, Wang X, Lu H, et al. Retinoblastoma tumor cell proliferation is negatively associated with an immune gene expression signature and increased immune cells. *Laboratory Investigation*. 2021;101:701–718. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00573-x>
14. Castela G, Providência J, Monteiro M, Silva S, Brito M, Sá J, et al. Characterization of the Portuguese population diagnosed with retinoblastoma. *Scientific Reports*. 2022;12:4378. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08326-6>
15. Ido Didi F, Stacey AW, Bowman R, Khetan V, Blum S, Keren-Froim N, et al. Retinoblastoma management during the COVID-19 pandemic: A report by the Global Retinoblastoma Study Group including 194 centers from 94 countries. *Pediatric Blood and Cancer*. 2020;e28584. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28584>