



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

11216
1
28

ESTUDIO CLINICO-GENETICO
DEL RETINOBLASTOMA

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALISTA EN GENETICA MEDICA

P R E S E N T A

DRA. MA. DE LOURDES DIAZ MARES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SECRETARIA DE SALUD
SECRETARIA DE EDUCACION
SECRETARIA DE ECONOMIA
SECRETARIA DE ENERGIA
SECRETARIA DE FOMENTO ECONOMICO FEDERAL
SECRETARIA DE JUSTICIA FEDERAL
SECRETARIA DE LABORES
SECRETARIA DE MEDICINA PREVENTIVA Y PROMOCION DE LA SALUD
SECRETARIA DE TURISMO Y CULTURA
SECRETARIA DE VIVIENDA Y OBRAS PUBLICAS
SECRETARIA DE SERVICIOS PROFESIONALES
DEPARTAMENTO DE DOCUMENTACION

JUN 6 1992

MEXICO, D.F. 1989 - 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

El retinoblastoma es una neoplasia maligna que se presenta generalmente antes de los 5 años de edad, con una incidencia de 1 por cada 20,000 niños nacidos vivos, según reportes estadounidenses ¹. En México, no se conoce la frecuencia con la que se presenta este padecimiento. Sin embargo, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), centro de atención de tercer nivel, el retinoblastoma ocupa la quinta causa de morbilidad infantil por padecimientos oncológicos ². Este tumor es de origen embrionario se deriva de la capa neuroepitelial interna de la yema embrionaria óptica. Se considera tumor embrionario a la neoplasia que se desarrolla durante la etapa embrionaria, fetal o postnatal temprana, a partir de un tejido aún inmaduro. Otro aspecto de los tumores embrionarios es su carácter simultáneo de neoplasia y malformación, es decir, se desarrollan durante el proceso de formación de los tejidos afectados ³.

El retinoblastoma puede presentarse en forma hereditaria con un patrón autosómico dominante y una penetrancia del 90% ^{1,4}. A esta forma corresponden el 40% de todos los retinoblastomas. La mayoría de los pacientes con retinoblastoma hereditario son casos únicos dentro de una familia, en este sentido estos individuos pueden ser productos de una nueva mutación en células germinales. El 10% de los pacientes con retinoblastoma hereditario tiene antecedentes familiares y debe suponerse que el tumor se heredó de un progenitor afectado o portador de la mutación (no penetrancia). Por otra parte, el 60% de los retinoblastomas restantes son no hereditarios y por consecuencia

estos siempre serán casos únicos dentro de una familia. Una de las características clínicas del retinoblastoma hereditario, además de la edad de inicio temprano, es la presentación bilateral del tumor. Sin embargo, se ha descrito que del 10 al 15% de los casos unilaterales también son hereditarios. Estos últimos son clínicamente indistinguibles de los no hereditarios.

⁵
Knudson, apoyándose en la edad y en la presentación unilateral o bilateral del retinoblastoma, propuso la hipótesis de dos eventos mutacionales para la génesis de esta neoplasia (Fig. 1). Este autor señaló que es necesaria la mutación de ambos alelos del gen de retinoblastoma (RB1) para que se presente el tumor. Cuando el retinoblastoma es hereditario el primer evento se presenta en las células germinales (como una mutación nueva o heredado de cualquiera de sus progenitores) y el segundo en las células de la retina (Fig. 1A); mientras que cuando es no hereditario ambos eventos mutacionales ocurren en las células de la retina (Fig. 1B).

Investigaciones posteriores localizaron el locus RB en el cromosoma 13q14 (Fig. 2) ⁶. El aislamiento y la clonación del gen ⁷⁻⁹ permitió detectar las mutaciones y confirmar la hipótesis de Knudson. Con el empleo del gen clonado como sonda molecular, varios estudios en tumores han demostrado la pérdida de heterocigocidad que inactiva la función de ambos alelos RB, demostrándose que en los casos hereditarios el primer evento mutacional se localiza en las células somáticas normales, mientras que el segundo evento se identifica en las células tumorales. Por otra parte en los casos no hereditarios ambos ¹⁰ eventos se observan únicamente en el tumor. La historia

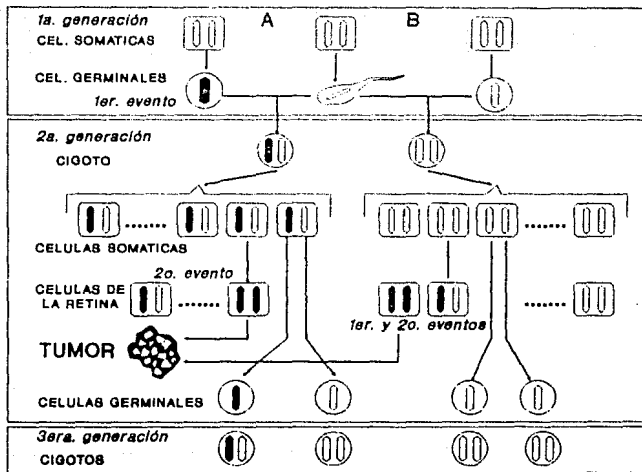


Fig. 1. Teoría de los dos eventos mutacionales. Knudson (1971)

En el retinoblastoma hereditario el primer evento mutacional ocurre en las células germinales, el segundo en las células de la retina (A).

En el retinoblastoma no hereditario ambos eventos ocurren en las células de la retina (B).

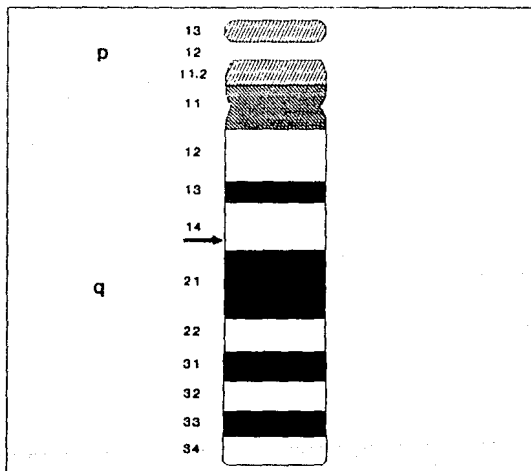


Fig. 2. Esquema del cromosoma 13 con la técnica de bandas G.

La flecha indica la localización del gen RB1 en el cromosoma 13 (13q14)

natural de este tumor está caracterizada por su crecimiento acelerado que conduce a la invasión de toda la retina, que continúa al resto del globo ocular por múltiples siembras tumorales y posteriormente a la órbita en un lapso muy corto. Los signos y síntomas del tumor dependen de su tamaño y su posición. El signo más común es la leucocoria uni o bilateral (llamado "reflejo de ojo de gato"). Este signo se manifiesta cuando el tumor deja una masa retroental visible a través de la pupila. Otro signo frecuente es el estrabismo el cual ocurre cuando el tumor ocupa la mácula causando pérdida de la visión central; también pueden presentarse algunos signos ocasionales como hifema y rubeosis iridis entre otros. Generalmente el dolor y la amaurosis no son referidos como síntomas, ya que los tumores intraoculares son dolorosos sólo en presencia de glaucoma o inflamación y además la pérdida de la visión es inadvertida por el niño pequeño que no es capaz de percibir la disminución de la agudeza visual.

El diagnóstico de esta neoplasia es tardío, la mayoría de los pacientes acuden cuando se presentan los primeros síntomas o signos, que generalmente son leucocoria o estrabismo. El diagnóstico se establece por estudio clínico oftalmológico y algunos estudios de gabinete como tomografía axial computarizada, ultrasonido bidimensional y recientemente con resonancia magnética, que evidencian la presencia y algunas de las características del tumor. Sin embargo el diagnóstico definitivo, como en todas las neoplasias, debe ser histopatológico. Los hallazgos microscópicos más frecuentes y característicos del retinoblastoma son las calcificaciones, la necrosis y las rosetas

de Flexner-Wintersteiner . Este estudio permite además definir el grado de diferenciación del tumor y delimitar su extensión, ya que no es rara su invasión a órbita a través de los vasos emisarios de la esclerótica, o su extensión a nervio óptico por vía hematológica o linfática .

El tratamiento del retinoblastoma depende del tamaño y de su extensión. En México la mayoría de los tumores se diagnóstican en etapas avanzadas por lo que la enucleación del ojo afectado es el tratamiento de elección combinado con quimioterapia y/o radioterapia.

Los pacientes con retinoblastoma requieren como parte de su manejo la vigilancia periódica para la detección temprana de posibles metástasis o la presencia de tumores secundarios. Puesto que, el gen RB se ha identificado como un gen supresor de tumorigénesis, los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor maligno predominantemente osteosarcoma.

La frecuencia con la cual estos pacientes desarrollan un segundo tumor se incrementa con el tiempo. Se ha calculado que 32 años después el 68% de los pacientes ha desarrollado una nueva neoplasia. En pacientes que recibieron radioterapia como parte del tratamiento del retinoblastoma hereditario o no hereditario se ha observado que el 20% desarrollan osteosarcoma aproximadamente 10 años después del diagnóstico, el 50% a los 20 años y el 90% a los 30 años .

De lo anterior se desprende también la observación de algunos autores que señalan que los familiares de pacientes con retinoblastoma hereditario tienen mayor predisposición a

desarrollar otro tipo de cancer no ocular, preferentemente melanoma, cancer de vejiga y tumores del sistema nervioso central ¹³ ; sin embargo este punto no se ha confirmado en otros reportes en donde se observa que este riesgo no es mayor al esperado en la población general ¹⁴ .

En esta tesis realizamos un estudio prospectivo clinico-genético de 52 casos de niños mexicanos con diagnóstico de retinoblastoma, con el propósito de analizar la frecuencia y edad de inicio del retinoblastoma bilateral y unilateral en ambos sexos y la historia familiar en cada caso.

Este estudio es la parte clinica de un proyecto global que pretende aplicar tecnologia molecular al diagnóstico del retinoblastoma.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en este estudio a todos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma que se enviaron a la consulta de Genética en el INP durante el periodo comprendido de Abril de 1990 a Marzo de 1991.

El total de los pacientes recibidos fue de 52 y en todos los casos el diagnóstico fue confirmado por estudio histopatológico.

A todos los casos se les realizó pedegree e historia clínica, investigandose principalmente la edad del paciente, sexo, edad de inicio clínico, síntomas y signos oftalmológicos, presentación unilateral o bilateral y localización ocular del tumor.

En los antecedentes personales patológicos se interrogó acerca de otras neoplasias diferentes al retinoblastoma.

El interrogatorio de los antecedentes familiares estuvo dirigido principalmente a la búsqueda de retinoblastoma u otras neoplasias en los parientes.

RESULTADOS

De los 52 casos el 56% acudió por primera vez al INF durante el periodo del estudio, el 59% fue del sexo femenino. EL 65% de los casos presentó la forma unilateral del tumor sin mostrar diferencias en cuanto a la localización ocular izquierda o derecha del retinoblastoma (Tabla 1).

Historia Clínica.

Los primeros signos referidos y el motivo de consulta fue la leucocoria o el estrabismo en todos los casos. Sin embargo una exploración oftalmológica minuciosa mostró que el 100% tenía leucocoria como signo único o acompañado de otro, de los cuales los más frecuentes fueron rubeosis iridis, estrabismo y proptosis (Tabla 2). Algunos de los pacientes tuvieron además dismorfias menores aisladas.

La edad de inicio del padecimiento fue generalmente en los primeros cinco años de edad. En la mayoría de los niños con retinoblastoma bilateral éste se manifestó antes de los seis meses de vida (66.6%). A diferencia, en la mayoría de nuestros pacientes con afección unilateral el padecimiento se inició después de los seis meses de edad (73.6%) lo que traduce una diferencia estadísticamente significativa (χ^2 7.9, P 0.005). Llama la atención que 9 de los pacientes con afección unilateral (26.4%) lo presentaron antes de los 6 meses de vida.

Sólo en dos pacientes con neoplasia unilateral, esta se manifestó después de los 5 años, uno a los 6 y el otro a los 15 años (Tabla 3, Fig. 3).

TABLA 1

**Características generales de 52 pacientes con retinoblastoma
(Abril 1990 - Marzo 1991)**

	Rb B		Rb U		Total	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
CASOS	18	35	34	65	52	100
a. Nuevos	10	20	19	36	29	56
b. Subsecuentes	8	15	15	29	23	44
SEXO						
a. Femenino	11	21	20	38	31	59
b. Masculino	7	14	14	27	21	41
LOCALIZACION						
a. Ojo izquierdo	•		16	47		
b. Ojo derecho	•		18	53		

Rb U:Retinoblastoma unilateral

Rb B:Retinoblastoma bilateral

TABLA 2

Datos oculares en los pacientes con retinoblastoma					
SIGNOS	Motivo de Consulta		Hallazgos Oftalmológicos		
	No.	(%)	No.	(%)	
LEUCOCORIA	41	78	52	100	
ESTRABISMO	11	22	11	22	
SIGNOS INFLAMATORIOS:					
RUBEOSIS IRIDIS			16	30	
CELULITIS			5	10	
EDEMA DE CORNEA			1	3.3	
HIFEMA			1	3.3	
UVEITIS			1	3.3	
OTROS :					
PROPTOSIS			9	16.6	
CATARATA			2	6.6	
GLAUCOMA			1	3.3	

TABLA 3

Edad de Inicio	Número de Casos	
	Rb U	Rb B
0 - 6 m	9	12
7 - 12m	7	5
13m - 5a	16	1
> 5a	2	0

m=meses, a=años

Rb U:Retinoblastoma unilateral

Rb B:Retinoblastoma bilateral

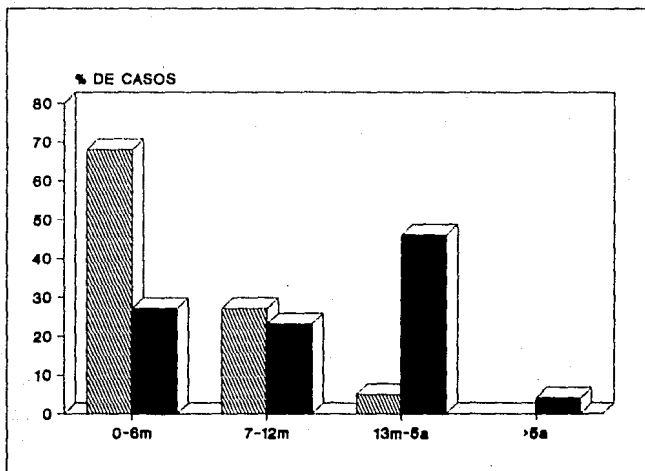


Fig. 3 Edad de inicio clínico del retinoblastoma por grupos etarios. Representación gráfica. Las barras negras representan el porcentaje de los casos unilaterales, las barras en rayas los casos bilaterales. m=meses, a=años.

Estudio Histopatológico.

El estudio microscópico mostró que el 54% de los pacientes con retinoblastoma tuvo invasión a coroides. De estos el 64% se extendió a nervio óptico, el 21% a tejidos periorbitarios y el 15% sólo a coroides. El resto de los tumores se limitaron a retina.

En el 27% se observó calcificaciones y sólo uno de los casos con retinoblastoma unilateral presentó múltiples focos del tumor. Este es uno de los casos con retinoblastoma unilateral que puede identificarse como hereditario por estudio histopatológico (Tabla 4).

Neoplasias Asociadas.

De acuerdo a las estadísticas, más de la mitad de los pacientes con retinoblastoma hereditario desarrollan otros tumores malignos no oculares, principalmente osteosarcoma^{12,15}. Dos de nuestros pacientes presentaron osteosarcoma. Uno de ellos, fue una mujer de 18 años de edad que desarrolló el tumor en la tibia izquierda 17 años después del diagnóstico de retinoblastoma. El otro, fue un niño de 6 años con tumor en el húmero izquierdo, diagnosticado 5 años después del desarrollo del retinoblastoma. No se encontró otro tipo de neoplasias asociadas.

Retinoblastoma Familiar.

Sólo cuatro de los 18 pacientes con retinoblastoma bilateral tuvieron antecedentes familiares para este mismo tumor. Dos de las familias (familia I y II), mostraron el patrón autosómico dominante característico del retinoblastoma. En la familia I, el padre del paciente presentó retinoblastoma unilateral en la

TABLA 4

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS		
	No.	(%)
LIMITADO A RETINA	24	46
INVASION A COROIDES	28	54
Invasión a Nervio Optico	18	64
Infiltración a Tejidos Periorbitarios	6	21
Invasión sólo a coroides	4	15
CALCIFICACIONES	14	27
MULTIFOCAL	1	2

infancia el cual había sido clasificado como no hereditario. En la familia II, los progenitores del caso índice fueron clínicamente sanos. Sin embargo, se encontraron antecedentes de retinoblastoma unilateral en la rama materna que indican que por lo menos la madre del paciente es un caso de no penetrancia (Fig. 4). En la familia III también los padres del caso índice son sanos, sin embargo, existe el antecedente de retinoblastoma unilateral en un primo hermano por rama materna. En la familia IV, uno de los hermanos del paciente también presentó retinoblastoma bilateral, aunque ni los padres ni el resto de los parientes estuvieron afectados (Fig. 4).

Antecedentes Familiares de otras Neoplasias.

En nuestro grupo de estudio, 14 de los pacientes tuvieron antecedentes oncológicos familiares, la mayoría en parientes de segundo grado. De los casos con retinoblastoma bilateral 5 pacientes y 9 de retinoblastoma unilateral (Fig. 5).

Los carcinomas más frecuentes fueron el cervicouterino, gástrico y de mama.

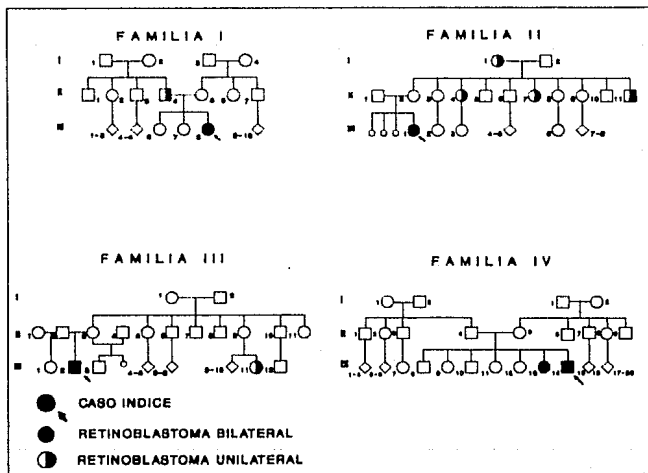


Fig. 4. Pedigrees de los casos familiares de retinoblastoma en tres generaciones.

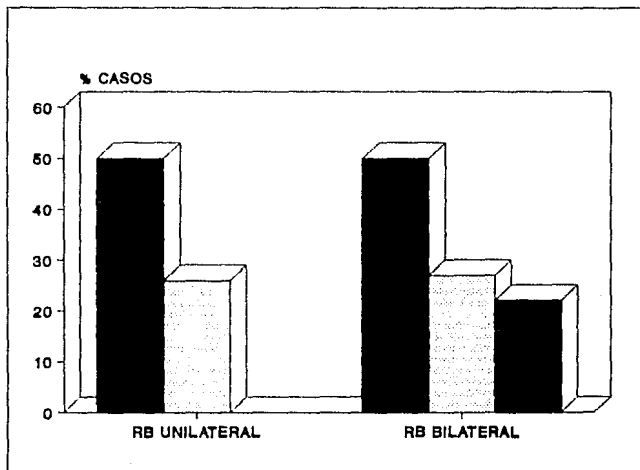


Fig. 5. Antecedentes familiares oncológicos de pacientes con retinoblastoma.
 Las barras negras representan el porcentaje de los casos sin antecedentes.
 Las barras en puntos muestran los casos con antecedentes oncológicos no
 oculares y la barra en rayas los casos con antecedentes de retinoblastoma.

DISCUSION

En el INF, el retinoblastoma ocupa la 5o. causa de morbilidad infantil por padecimientos oncológicos. Sólo en un año se atendieron en el Departamento de Genética 52 niños con diagnóstico de retinoblastoma de los cuales 29 fueron casos nuevos. Este es el número aproximado de pacientes que acuden anualmente al Instituto. La frecuencia del retinoblastoma fue similar en ambos sexos, de acuerdo con los reportes de otros autores ¹⁸.

El pronóstico del paciente con esta neoplasia maligna depende del diagnóstico y del tratamiento oportuno. Desafortunadamente en la actualidad en México el diagnóstico de retinoblastoma se establece generalmente ya en etapas avanzadas. Los casos diagnosticados de esta manera requieren de tratamientos agresivos, incluyendo la pérdida del ojo. Por otra parte, aunque se han descrito las características clínicas del retinoblastoma hereditario y no hereditario (Tabla 5) con los métodos existentes en nuestro país, no es posible diferenciar los casos hereditarios del retinoblastoma unilateral. Por ello, es necesario conocer el comportamiento de las formas unilateral y bilateral en nuestra población.

La exploración física de los pacientes estudiados en este trabajo no mostró diferencias con lo referido en la literatura ^{16,17}; la leucocoria y el estrabismo fueron los signos más tempranos en todos los pacientes en cuanto al ojo afectado. Sin embargo, como se muestra en el Tabla 2, en este estudio se encontró que el 100% de los casos presentó leucocoria, ya sea como único signo o acompañado de otros signos y síntomas, por lo

TABLA 5

CARACTERISTICAS DEL RETINOBLASTOMA HEREDITARIO Y NO HEREDITARIO	
HEREDITARIO	NO HEREDITARIO
- INICIO TEMPRANO (<1 año)	- INICIO TARDIO (> 1 año)
- UNILATERAL O BILATERAL	- UNILATERAL
- ALTERACIONES GENETICAS CROMOSOMICAS: Translocaciones y grandes deleciones. GENICAS: Deleciones y mutaciones puntuales.	- ALTERACIONES GENETICAS CROMOSOMICAS: Translocaciones y grandes deleciones. GENICAS: Deleciones y mutaciones puntuales.
- GENESIS MUTACIONES: Germinales (de Novo) Heredadas	- GENESIS MUTACIONES SOMATICAS
- LOCALIZACION DE LA MUTACION TODAS LAS CELULAS	- LOCALIZACION DE LA MUTACION CELULAS DE LA RETINA
- PROGENIE AFECTADA	- PROGENIE NORMAL
- RIESGO DE OTRAS NEOPLASIAS	- SIN RIESGO DE OTRAS NEOPLASIAS

que su presencia debe alertar al clínico a considerar como primera posibilidad diagnóstica esta neoplasia. Abramson describió que el 90% de los retinoblastomas se presenta en niños menores de 5 años de edad¹⁶. Se considera que la edad de inicio es más temprana cuando el retinoblastoma es hereditario, es decir en el 40% que incluye todos los casos bilaterales y el 10-15% de los unilaterales^{1,4}. De estos últimos, generalmente son hereditarios aquellos que se manifiestan antes de los seis meses de edad¹⁶.

En este reporte en el 35% de los casos el retinoblastoma fue bilateral y como muestra la Figura 3, los tumores bilaterales se manifestaron antes del año de edad. En este grupo de niños la mayor proporción de los casos se encontró en el intervalo de 0-6 meses de vida; sólo uno de los pacientes lo presentó a los 19 meses.

A pesar de que se ha reportado que el 85% de los retinoblastomas unilaterales son no hereditarios y que la mayoría de éstos se manifiestan después del año de edad^{4,5}, en este estudio, el número de casos que presentó la neoplasia unilateral antes del año fue similar al que la inició después del año. Más aún en 26.4% la presentó en los primeros seis meses de la vida. Puesto que esta es una de las características que distingue a los retinoblastomas hereditarios, se puede sugerir que si se suman los casos de retinoblastoma bilateral y los de retinoblastoma unilateral temprano tendríamos que 52% de estos tumores son hereditarios; esta proporción es mayor al 40% reportado¹. Por lo anterior es importante definir el número de casos unilaterales que son hereditarios con el propósito de

establecer la frecuencia de estos en nuestro medio y más aún, proporcionar un asesoramiento genético adecuado.

Cabe mencionar la aparición de retinoblastoma unilateral en uno de los pacientes a los 15 años de edad. Estos casos representan una incidencia muy baja y se han reportado otros pacientes con aparición de este tumor a los 50 años de edad para los cuales se ha sugerido la posibilidad de una mutación tardía no hereditaria. Por otra parte, se ha reportado que una mutación germinal en el gen RB predispone, además del desarrollo de retinoblastoma, al de otro tipo de tumores primarios. Ahora se sabe, que más del 50% de los pacientes con retinoblastoma hereditario que sobreviven al tratamiento en los siguientes 22 años desarrollará tumores malignos no oculares, principalmente osteosarcoma ^{12,15}. Dos de nuestros pacientes presentaron este tumor después de 5 años del diagnóstico de retinoblastoma hereditario, pero el resto de los pacientes tiene un promedio de 5.7 meses de edad por lo que no han rebasado este período. Es necesario alertar a los familiares sobre este riesgo y seguir estrechamente la evaluación de los pacientes para identificar en forma temprana la presencia de cualquier tipo de neoplasia, particularmente ósea.

En los pedigrees, consignados en la Fig 4, donde se ilustran los cuatro casos de retinoblastoma familiar, se muestra que sólo las familias I y II tuvieron un patrón característico de herencia autosómico dominante. En la familia I el padre del caso índice fue clasificado durante su infancia como caso no hereditario, sin embargo corresponde al grupo del 15% de los retinoblastomas unilaterales que son hereditarios, por lo que en el asesoramiento genético de los formas unilaterales debe tomarse en cuenta esta

posibilidad. En la familia II, aunque también presenta este patrón de herencia, en la generación II se identifica por lo menos a la madre del probando como un caso de no penetrancia y sería muy importante conocer quienes de los otros hermanos de la madre, aparentemente sanos, son en realidad portadores de la mutación y tienen riesgo de tener hijos afectados.

En las dos últimas familias debemos considerar otras alternativas. En la familia III existe la posibilidad de que los dos niños afectados representen dos mutaciones de novo. De no ser así, la mutación en el gen RB se heredó desde la primera generación por rama materna y en este sentido por lo menos las 2 madres con hijos afectados son casos de no penetrancia. Asimismo, uno de los abuelos maternos de los probandos también puede ser un caso de no penetrancia, aunque existe la posibilidad de que alguno de ellos tenga un mosaicismo gonadal para la mutación en el gen Fb. En la familia IV, además de la no penetrancia, en uno de los progenitores también es posible que cualquiera de los padres tenga un mosaicismo gonadal para la mutación que explique la presencia de dos hijos afectados.

Estas familias muestran claramente lo difícil del asesoramiento genético para la prevención del retinoblastoma hereditario ante las posibilidades de no penetrancia, mosaicismo gonadal y los casos de retinoblastoma unilateral que representan la forma hereditaria.

En otras publicaciones existen controversias en relación a si también los familiares de los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen mayor predisposición a desarrollar otras neoplasias malignas ^{13,14}. En nuestro grupo de estudio, los

antecedentes oncológicos en los familiares de los pacientes con retinoblastoma bilateral fueron similares a la de los casos con retinoblastoma unilateral. De acuerdo con lo reportado por Olsen en 1990¹⁴ estos resultados no son consistentes para sugerir que existe mayor riesgo en los familiares. Aún mas, el tipo de cancer que refieren los autores que apoyan este riesgo son melanoma, carcinoma de vejiga y SNC, esto difiere al tipo de neoplasias encontradas en los antecedentes de este estudio, carcinoma cervico-uterino y de mama, neoplasias frecuentes en nuestro país.

El empleo de la tecnología del DNA recombinante es la única forma de resolver estas interrogantes y asegurar que un paciente con retinoblastoma unilateral no tiene la forma hereditaria, además de identificar cuales de las mutaciones que se catalogan de novo, son en realidad hijos de un portador de la mutación que no desarrolló el tumor (no penetrancia). Debido a los enormes avances de esta tecnología aplicada a la medicina, países desarrollados cuentan con estudios de Genética Molecular que resuelven algunos de los problemas en los cuales la medicina tradicional no es suficiente, como en el caso del retinoblastoma. Es indispensable que en México se implemente el diagnóstico molecular, para definir el comportamiento de este padecimiento y aún más contribuir a su prevención.

REFERENCIAS

1. Wiggs JL, Dryja TP. Predicting the risk of hereditary retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 346-351.
2. Rivera-Luna R, Martinez-Guerra G. The problem of childhood cancer in a developing country. *Bulletin of the International Pediatric Association* 1987; 7: 411-418.
3. Salas-Martinez M. Neoplasias malignas en los niños. Retinoblastoma. Ed. Interamericana 1988. 269-280.
4. Matsunaga E. Hereditary retinoblastoma: Penetrance, expressivity and age of onset. *Hum Genet* 1976; 33: 1
5. Knudson AG. Mutation & Cancer: A statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68: 820-823.
6. Yunis JJ, Famsay N. Retinoblastoma and subband deletion. *Am J Dis Child* 1978; 132: 161-163.
7. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert D, Dryja TP. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-646.
8. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young L. Human retinoblastoma susceptibility gene: Cloning, identification and sequence. *Science* 1987; 235: 1394-1399.
9. Fung Y-KT, Murphree AL, T'Ang A, Dian J, Hinrichs SH, Benedict WF. Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene. *Science* 1987; 236: 1657-1661.
10. Dryja TP, Cavenee W, White R, Rapaport JM, Petersen R, Albert DM, Bruns GAP. Homozygosity of chromosome 13 in retinoblastoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 550-553.
11. Ellsworth RM. Retinoblastoma. *Clinical Ophthalmology* 1975. 1-18
12. Abramson DH. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors: are they radiation induced?. *Ophthalmol* 1984; 91: 1351-1355.
13. Sanders BM, Jay M, Draper GJ, Roberts EM. Non-ocular cancer in relatives of retinoblastoma patients. *Br J Cancer* 1989; 60: 358-365.
14. Olsen JH, Winther J, Nully BP. Risk of non ocular cancer in first-degree relatives of retinoblastoma patients. *Hum Genet* 1990; 85: 283-287.

15. Benedict W, Fung Y-KT, Murphree L. The gene responsible for the development of retinoblastoma and osteosarcoma. *Cancer* 1988; 62: 1691-1694.
16. Abramson DH. Retinoblastoma 1990. Diagnosis treatment and implications. *Pediatric Annals* 1990; 19: 387-895.
17. Lennox EL, Draper GJ, Sanders BM. Retinoblastoma: A study of natural history and prognosis of 268 cases. *Br Med J* 1975; 3: 731-734.
18. Jensen RD, Miller RW. Retinoblastoma: Epidemiologic Characteristics. *N Engl J Med* 1971; 285:307-311.

I N D I C E

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	6
Resultados.....	7
Discusión.....	10
Referencias Bibliográficas.....	15

T A B L A S

- Tabla 1. Características generales de 52 pacientes con retinoblastoma.
- Tabla 2. Datos oculares en los pacientes con retinoblastoma.
- Tabla 3. Edad de inicio clínico de retinoblastoma por grupos etarios.
- Tabla 4. Hallazgos histopatológicos.
- Tabla 5. Características del retinoblastoma hereditario y no hereditario.

F I G U R A S

- Fig. 1. Teoría de los dos eventos mutacionales. Knudson (1971).
- Fig. 2. Cromosoma 13 con la técnica de bandas G.
- Fig. 3. Edad de inicio clínico del retinoblastoma por grupos etarios.
- Fig. 4. Pedigreos de los casos familiares de retinoblastoma en tres generaciones.
- Fig. 5. Antecedentes familiares oncológicos de pacientes con retinoblastoma.