

11234,  
leje.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Hospital de Especialidades  
Dr. Bernardo Sepúlveda G.  
División de Oftalmología

RETINOBLASTOMA HEREDITARIO  
REPORTE DE CASO

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA  
p r e s e n t a:

**Dra. Rosa María Aguilar Irene**



MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



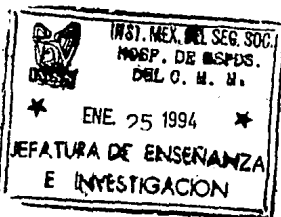
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

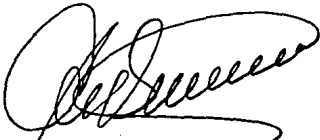
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.

VISTO BUENO



-----  
Dr. Niels H. Wachter Rodarte  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital de Especialidades  
Dr. Bernardo Sepúlveda G.  
Centro médico Nacional Siglo XXI

  
-----  
Dr. Alberto Osio Sancho  
Jefe de la división de Oftalmología  
Hospital de Especialidades  
Dr. Bernardo Sepúlveda G.  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

  
-----  
Dr. Manuel Guerrero Anaya  
Médico Adscrito al Servicio de Oftalmología  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**RETINOBLASTOMA HEREDITARIO**  
**REPORTE DE CASO**

**AUTOR**

**DRA. ROSA MARIA AGUILAR IRENE**

División de Oftalmología  
Hospital de Especialidades  
Dr. Bernardo Sepúlveda G.  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**ASESOR**

**DR. MANUEL GUERRERO ANAYA**

Médico adscrito al Servicio de Oftalmología  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social

## **D E D I C A T O R I A**

Con cariño y agradecimiento a toda mi familia que siempre son un estímulo para alcanzar nuestros logros.

Para todos mis maestros que en algún momento han sido ejemplo para continuar aprendiendo.

Al Dr. Manuel Guerrero mi asesor y amigo.

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
REPORTE DE CASO.....	22
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	30

## **I N T R O D U C C I O N**

Con la finalidad de disminuir la morbimortalidad del Retinoblastoma, se han realizado múltiples investigaciones científicas que permiten aclarar aspectos de su origen, evolución, diagnóstico y tratamiento; obteniendo en muchos casos control sobre las presentaciones más tempranas de RTB, lo que ha mejorado en forma importante el pronóstico para la vida de los pacientes, sin que por ello, haya posibilidad de disminuir su presentación. Así se ha aumentado la sobrevivencia y formación familiar de retinoblastoma y con ello, su transmisión.

Por ello, es importante recordar y reconocer todos los aspectos conocidos de RTB orientando al punto de vista genético con la idea de mejorar y concientizar a las personas afectadas en un consejo genético útil, que permita disminuir la presentación del retinoblastoma ya que según los resultados de estudios actuales la incidencia será mayor en los próximos años.

Este trabajo presenta un caso representativo de la evolución histórica y el pronóstico incidental del retinoblastoma.

## **A N T E C E D E N T E S**

Se reconoce al profesor de anatomía Petrus Pawius de Amsterdam como el autor de la primera descripción publicada de un tumor que recuerda al Retinoblastoma (RTB), en 1597. Trabajo publicado por Bartolini en 1657. Posteriormente, se describieron otras lesiones malignas de consistencia similar al tejido nervioso con vasos gruesos y tejido aglomerado que invade órbita, región frontal e intracraneana. Hubo descripciones clínicas como "de apariencia brillante, semejante a los ojos de gato en la oscuridad", fenómeno que en 1767 Hunter enfatizó y posteriormente G.J. Joseph Beer confirmó como signo diagnóstico.

Hayes describió la presencia de vítreo de una sustancia blanca cuajada y sugirió que la enfermedad iniciaba en vítreo.

William Hy acuñó el término "fungus haemátodes" describiendo: "esta enfermedad afecta frecuentemente el globo ocular causando agrandamiento y destrucción de su organización interna, si el ojo no es extirpado la esclera revienta, se descarga sangre, así como material interno y el paciente parece ante la enfermedad".

Fué hasta 1809 que el cirujano escocés James Wardrop describió al RTB como un cáncer, concluyendo que por la forma ocular de la enfermedad, puede ser distinguido de la clasificación general de



cáncer blando, que la forma ocular vista en niños, se origina en más ocasiones de la retina. Describió clínicamente y por dibujos el curso de la enfermedad demostrando su extensión hacia el nervio óptico, a cerebro, así como metástasis a diferentes partes del cuerpo.

Con la introducción del oftalmoscopio en 1851 por Helmholtz, fué posible el estudio acucioso de los casos iniciales. Se incrementó el número de los especímenes quirúrgicos de pacientes sobrevivientes que fueron estudiados histopatológicamente, reconociendo paulatinamente patrones intraoculares, extensión extraocular, patrones de metástasis, recurrencia y complicaciones oculares, así como formas malignas asociadas.<sup>1</sup>

Se han descrito también regresiones de RTB en forma espontánea, la primera por Dekleijn y Knieper.<sup>2</sup>

Hacia los años 70, Zimmerman describió que cualquier nueva malignidad que ataca a un sobreviviente del tratamiento de RTB, establece el criterio para diagnosticar neoplasia inducida por radiación. La ocurrencia de segundos tumores alrededor del área de radiación fué puntualizada por Jensen, Miller, y Abramson.

Jakobiec y colaboradores apreciaron la ocurrencia de RTB ectópicos en el cuerpo pineal o en la región paraselar como RTB trilateral.

El RTB se debe a una alteración genética que se transmite como característica autosómica dominante de muy alta penetrancia.\*

En aproximadamente 5% de los pacientes con RTB, se ha identificado una supresión del brazo largo del cromosoma 13 y además otras alteraciones como retardo mental, más presente en cantidad y forma según el faltante del brazo del cromosoma 13 dañado.\*

En los pacientes que tienen cromosomas normales y cursan con RTB se piensa que la alteración está presente y que no es posible su detección por métodos usuales de estudio.

En algunos reportes solo el 8% de los pacientes con RTB tienen historia familiar positiva que traduce mutaciones esporádicas en la mayoría de los casos. Se ha establecido que los pacientes con RTB bilateral y todos los pacientes con historia familiar positiva tienen mutaciones germinales con cerca de 100% de penetrancia, lo que significa que sus posibilidades de transmisión será del 50%. En los pacientes con RTB unilateral esporádico, su transmisión se considera de 10 a 15% aún cuando se ha establecido que también cursa con supresión cromosómica.\*

Se han reportado casos del llamado retinoblastoma trilateral el cual se presenta en los niños con RTB bilateral que desarrollan

un tumor primario intracraneal, típicamente situado en la región pineal.\*

El RTB es el tumor ocular más frecuente en la infancia. Se origina en la capa nuclear de la retina como una neoplasia del neuroectodermo. Puede aparecer en una o ambas retinas, a partir de células embrionarias. Aunque el tumor es congénito, no siempre es reconocido al nacimiento. El 3% de los casos puede diagnosticarse al nacimiento cuando sabiendo antecedentes, se hace exploración bajo anestesia.

Su incidencia se conoce de 1:1700 a 1:34000 nacimientos.(4). El diagnóstico se realiza dentro de los 3 primeros años de vida con promedio de 18 meses.\*

El 25 a 33% de los casos son de forma bilateral, presentándose como transmisión genética autosómica dominante.

La sobrevivencia cuando se detecta al nacimiento es de 95%, con detección entre 2 y 7 años, tiene 19% de mortalidad. La sobrevivencia de pacientes con RTB unilateral con metástasis es mejor que la de pacientes que tienen RTB bilateral.\*

La sobrevida es mayor actualmente, lo que hace que el número de genes anormales en la población aumente y sugiere que en los próximos años, la incidencia será del doble de niños con RTB.

Las metástasis de RTB incluso hasta 5 años posterior a enucleación tienen un promedio de muerte de 6.4 meses cuando es unilateral; cuando es bilateral de 4.2. Los casos reportados en adultos, presentan características de autocontrol.<sup>4</sup>

No hay extensión de un ojo a otro. El 95% de los pacientes con RTB no tiene antecedentes familiares. El 5% de RTB se presenta en forma hereditaria con patrón autosómico dominante.

El RTB se origina de elementos fotorreceptores de las capas externas de la retina. Tiene marcadores de elementos retinianos primitivos de conos y bastones. Se cree posible que el RTB fueron células embrionarias normales que no se diferenciaron y continuaron su crecimiento en la vida adulta siendo capaces de metastatizar.<sup>7</sup>

El RTB característico está compuesto de células poligonales redondas pequeñas y uniformes con poco citoplasma, núcleo grande rico en cromatina, tinte importantemente con hematoxilina. Las células crecen alrededor de vasos sanguíneos formando rosetas y "pseudorosetas".

Las llamadas rosetras de Flexner Winterns Terrier se caracterizan por células columnares grandes situadas radialmente al dededor de una cavidad central formando esferas cerradas. Los tumores están compuestos por grandes rosetas llamadas neuroepiteliomas óseos y

a los tumores menos diferenciados se les llama tipo retinoblastoma. El tipo de células puede determinar el patrón de regresión visto oftalmoscópicamente en la lesión que existe después de irradiación externa.

Posterior a la irradiación las áreas anaplásicas precipitan su material nuclear dando aspecto de queso cottage y responden bien a la irradiación. La porción neuroblastomatosa (bien diferenciada), no responde a la irradiación y se organiza en una porción gris translúcida llamada fish flesh.

El tipo histológico es igual en ambas retinas en las formas bilaterales. Fuera del ojo, los tumores metastásicos de RTB tienen diferentes formas histológicas, no se ven rosetas ni pseudorosetas, ni depósitos cálcicos y se forma de células grandes con más citoplasma.

Debido a que las células tumorales de RTB crecen libres y el estroma vascular así como colágeno no están bien desarrollados, el crecimiento grande de los tumores permite que porciones del mismo se desprendan quedando libres en la cavidad vítrea lo que traduce un mal pronóstico.

Estas siembras pueden ocurrir en tres formas, una ruptura de tumor grande, otro por siembra, seguida de irradiación externa de tumores indiferenciados. El tumor grande crece como una bola de

queso cottage y las masas de calcificaciones se rompen hacia la cavidad vítrea. Las características de las siembras son de color blanco, bien demarcadas y en general totalmente inactivos. El tercer tipo es también respuesta a la irradiación externa, son grises, transparentes, y pueden contener células viables.

La regresión espontánea se ha estimado en ocurrencia de 1%, sus causas no son claras, se ha sugerido necrosis espontánea con necrosis tumoral con altas concentraciones de calcio. Es más probable que sea resultado de algunas formas de defensa inmunológica.

Existen tres signos clínicos de extensión: crecimiento rápido, en un período de días o semanas, alta elevación de tallo pedunculado y color amarillo de la cima del tumor que sugiere que la lámina vítrea ha sido empujada por el tumor.

Debido a que la retina y nervio óptico son tejidos continuos, el RTB puede extenderse a través de la lámina cribosa al nervio óptico, por alguna razón está limitada a 2 o 3 cm de la lámina cribosa por lo que su extensión más allá es rara. Cuando el tumor llega al sitio en que la arteria y vena entran al espacio subaracnoideo, el tumor tiene acceso al fluido cerebroespinal y puede ser lentamente progresivo dentro de las meninges sobre la base del cerebro y los ventrículos.

Las metástasis pueden seguir diferentes rutas:

- 1.- Hematógena
- 2.- Linfática
- 3.- Extensión a espacio subaracnoideo.

Después de su estudio en ojos con RTB en 1809, James Wardrop concluyó que el origen del RTB es a partir de la retina. Hasta 1836, con los estudios microscópicos de Langerbeck, se reafirmó el origen del RTB. Posteriormente la atención fué para buscar en que tipo de células retinianas se originaba el tumor.

Flexner en 1891, publicó por primera vez la observación de rosetas de un tumor, describiendo semejanza con conos y bastones y rastreó un tumor en la capa de fotorreceptores proponiendo entonces el término de neuroepitelioma. Posteriormente Wintersteiner sin conocer la descripción previa, describió las rosetas características del RTB por lo que se conoce como rosetas de Flexner-Wintersteiner y que el tumor se origina de conos y bastones.

Posteriormente hubo mayor atención a las áreas de diferenciación que definió la composición celular de la retina indiferenciada que recuerda retina del embrión, por lo que Verchoeff dió al tumor el nombre de Retinoblastoma que se adoptó en 1926 por la American Ophthalmological Society.

Al estudiar con el microscopio electrónico el RTB, se demostró la presencia de segmentos internos de fotoreceptores primitivos, barras terminales y cilios con patrón 9+0.

Los horizontes de estudio de RTB se han agrandado en forma importante por el desarrollo de cultivo de líneas celulares de RTB y el modelo de ratón inmunodeficiente para RTB humano. La demostración más importante de la naturaleza multipotencial del RTB, ha sido el estudio de Krystis en el que puede manipular cultivo de tejidos envuelto en células que pueden inducir diferenciación a lo largo de líneas neurales, gliales e incluso epitelio pigmentario. El aislamiento del factor de crecimiento derivado de RTB, ha dado también introducción importante en el control de crecimiento de células tumorales.

A principios de siglo se reportaron casos de necrosis espontánea completa de RTB llegando a regresión y cura, típicamente incluye ojos ciegos ptísicos, los mecanismos específicos permanecen sin aclarar, se han propuesto mecanismos de oclusión vascular o inmunológicos por anticuerpos circulantes demostrados por Char.

La regresión espontánea se ha descrito en tumores pequeños siempre calcificados, en ojos que mantienen visión útil. Gallie refiere estos tumores como pequeños RTB llamándoles retinoma y ha sugerido criterios para distinguir los retinomas genuinos de retinomas revertidos. En 1983 Martgo reportó los mismos tumores



como retinocitomas, son lesiones cuyo entendimiento y diferenciación pueden tener importante implicación con respecto a tumores malignos.

Pueden pasar semanas o meses entre el inicio y la percepción de algun signo, el más significativo es un reflejo blanco llamado leucocoria, puede haber estrabismo, ojo rojo, glaucoma, mala visión, celulitis orbitaria, midriasis unilateral, hipHEMA, excreción extraña, manchas blancas en iris, anorexia, o llegar a hacer el diagnóstico como hallazgo.

La leucocoria es un signo clínico caracterizado por un reflejo blanco en la pupila, que sustituye al característico reflejo rojo o reflejo de fondo, que se produce al dirigir una fuente luminosa a la pupila en un ojo sano." La leucocoria es condicionada por catarata, desprendimiento de retina o una masa ocupativa intraocular.

Cuando el tumor se asienta en la mácula entre tres y cuatro diámetros papilares de ella, puede presentarse leucocoria, y es más frecuente que cuando el tumor está en la periferia.

El segundo signo más común en RTB debido a disminución de la agudeza visual importante, por inclusión macular, es el estrabismo, que puede ser tardío o por crecimiento tumoral periférico lento.

La presencia de glaucoma es debida a hemorragia o necrosis tumoral que causa inflamación importante.

Cuando se presenta oclusión venosa, probablemente existe rubeosis iridis. Pueden presentarse depósitos blancos en su superficie anterior que presenta siembras tumorales.

Cuando ocurre necrosis tumoral puede presentarse endoftalmitis importante, panoftalmitis o celulitis orbitaria que tiene como característica, rápida resolución con o sin tratamiento.

La frecuencia de presentación de signos tumorales es como sigue:\*

- 5% .....hemorragia en superficie tumoral
- 5%.....depósitos amarillentos
- 10%.....anillo de atrofia, pigmentado.
- 70%.....dos signos patocnomónicos, calcificaciones y siembras vítreas. Las calcificaciones en superficie tumoral que le dan aspecto de queso cotagge.
- FAR.....Fluorangiográficamente, típica en tumores claramente visibles
- USG..... Ultrasonográficamente, pueden observarse dos patrones, uno de tumor sólido, que se continúa con la retina y otro quístico que es más común cuando hay necrosis.

El RTB debe ser diferenciado de enfermedad de Coats, Toxocara, persistencia de vitreo primario hiperplásico, al igual que de melanoma maligno uveal, por signos de resonancia magnética (RM).<sup>9,10</sup> La RM tiene mayor resolución que la tomografía computada (TC), sin embargo, la TC, tiene mayor sensibilidad para la detección de calcificaciones por lo que se recomienda RM craneal y ocular y TC ocular.

La tomografía computada, sigue siendo de particular importancia, por su alta sensibilidad al calcio y capacidad para determinar la extensión tumoral.

El desprendimiento de retina es raro en la edad pediátrica, la mayoría de los desprendimientos de retina de niños, es regmatógeno y es secundario a otros procesos patológicos oculares. Cuando resulta desprendimiento de retina en RTB exofítico, deberá diferenciarse de desprendimientos de retina producidos por otra etiología.<sup>11</sup>

El desprendimiento de retina (DR), en niños, se presenta entre otros en RTB exofítico, enf. de Coats, persistencia de vitreo primario hiperplásico, endoftalmitis por toxocara, anomalía de Morning Glori, coloboma, hemorragia subretiniana organizada. La secuencia de imágenes permite al examinador evaluar los finos detalles anatómicos como presencia de DR y distribución de densidades subretinianas y presencia de anomalías estructurales

intraoculares. Las características establecida por TC incluyen la morfología, densidad del tejido y vascularidad, así como la determinación de presencia y extensión de patología subretiniana, situación de tumores en región pineal o paraselar y determinación de su etiología. " " La presencia de RTB sin calcificaciones sólo se ha detectado en RTB placoide endofítico sin DR. En RTB exofítico en todos los casos ha determinado presencia de calcificaciones. "

El diagnóstico diferencial debe hacerse con granuloma de toxocara, vitreítis granulomatosa, angiomatosis retiniana, retinitis metastásica, fibroplasia retrocristalinea, membrana retiniana congénita, fibrosis retiniana masiva, miopía alta, persistencia de vítreo primario hiperplásico, enf. de Coats, y coloboma.

Fluorangiográficamente es útil realizar el estudio para detección control y recurrencia de RTB, en cuyo estudio se conocen los siguientes datos.

- cambio inicial.....Leve dilatación de capilares tumorales
- 1 diámetro de disco(DD).evidencia de aneurisma
- mayor crecimiento.....dilatación de toda la vasculatura
- crecimiento hacia fuera.inicia neovascularización, filtración importante en fases tempranas y demuestra tumor en la última fase

- 3 DD .....arterias y venas dilatadas y  
tortuosas, por lo que debe  
diferenciarse por FAR, de persistencia  
de vítreo primario hiperplásico,  
fibroplasia retrocristalineana, displasia retiniana, enf. de  
coats, no puede diferenciarse de hamartoma astrocítico retiniano,  
de enfermedad de Borneville y pequeños RTB. Sin embargo, el  
hamartoma astrocítico puede evidenciarse por presencia de otros  
tumores similares en cara y cerebro, que es único y de  
crecimiento lento.“

El papel de la genética no se apreció antes del siglo XIX debido  
a que la enfermedad estaba mal diferenciada y no había  
sobrevivientes. En 1821 posterior a la descripción de Wardrop  
a cerca del RTB como entidad aislada, Lerch describió una familia  
en la que cuatro de siete niños estaban afectados con RTB,  
interesantemente en un solo ojo. Posteriormente hubo otras  
publicaciones similares. En 1868 Von Grafe describió líneas  
familiares diferentes que descendían de un ancestro común,  
(líneas colaterales) podían tener la enfermedad y un  
sobreviviente tuvo descendencia.

En 1886 Degoveia en Brazil reportó el primer sobreviviente a RTB  
que tuvo descendencia. En 1905 Parson estableció "no hay casos  
reportados de niños en quienes ojos gliomatosos fueran removidos

y hayan tenido hijos con glioma".

Durante el siglo XX con un mínimo acumulado de sobrevivientes a RTB y su descendencia disponibles, más estudios científicos fueron dirigidos con respecto al patrón hereditario. De éstos, los estudiados por Reese en la mitad del siglo XX, fueron considerados los más importantes. Concluyendo que los casos esporádicos ocurren de cualquier manera con una mutación somática o como una mutación germinal, la mutación somática se reconoció como la más común y no transmitida.

Los tumores provenientes de una mutación germinal fueron establecidos como un rasgo dominante irregular con penetrancia incompleta. Reese indicó también que una mutación somática fué asociada a casos unilaterales, así mismo fueron vistos a mayor edad. En contraste, la mutación germinal fué generalmente bilateral asociada a tumores múltiples y diagnosticados a más temprana edad. Tal explicación fué poco satisfactoria en 2 aspectos: 1.- La explicación de la penetrancia incompleta fué vaga. 2.- Fué difícil conocer si el gen anormal estaba presente o no en un descendiente fenotípicamente normal, hombre o mujer de un padre afectado.

Hubo también discrepancia respecto al promedio alto, poco usual de mutación en individuos afectados espontáneamente. En 1971, Knudson dió amplia evidencia para soportar un modelo de doble

certeza para la causa de RTB, estableció la hipótesis de que todos los casos de RTB ocurren como resultado de dos eventos mutacionales.<sup>14</sup>

Los pacientes con la forma no hereditaria, están bajo ambas mutaciones en la misma célula somática postcigótica, la cual predispone a tumores unilaterales únicos.

Los pacientes con la forma hereditaria puede o no tener un historia conocida a anomalía cromosómica detectable. Sin embargo, la herencia de estos pacientes está sujeta a una mutación germinal primaria (precigótica) la cual podría estar presente en todas las células somáticas resultantes y subsecuentemente, como evento somático resultante secundario.

Usando un análisis de distribución de datos clínicos de Poisson, Knudson fué capaz de predecir la incidencia de genes portadores de múltiples tumores bilaterales, tumores únicos unilaterales y tumores no expresados.

Yunis y Ramsay observaron que los niños que típicamente tienen varias anomalías somáticas y mentales, hay una ocurrencia de RTB asociado a la supresión que incluye la banda q14. Así cuando la banda q14 no está incluida en el segmento suprimido, el RTB no ocurre. Dryja estableció la supresión en menos del 5% de los pacientes con RTB. Sparkes demostró que los locus de la

D-esterasa humana también están en la banda 13q14. Las actividades de la enzima normal, se determinaron en pacientes con RTB y en personas normales, todos los pacientes con RTB y supresión de 13q14 tenían solo el 50% de la actividad de la enzima establecida en individuos normales.

Los individuos con supresión de C 13q14 muestran bajos niveles de esterasa-D en eritrocitos y fibroblastos. Cada signo prueba su utilidad en consejo genético y diagnóstico prenatal. Como resultado de investigaciones intensas de genética molecular, la ocurrencia de signos sugiere que aún el cariotipo normal, una anomalía resulta en el cromosoma de una supresión submicroscópica o alguna otra alteración presente en la región q14 de uno de los dos cromosomas 13 en RTB hereditario y una supresión puede ser equivalente con el primer acontecimiento de la hipótesis de Knudson.

En el RTB hereditario hay un alelo anormal al locus de RTB de ambos cromosomas 13. El gen de RTB localizado en 13q14, gobierna la susceptibilidad a cáncer humano. Así el gen RTB representa el cariotipo de clase de gen de cánceres humanos caracterizado por una disminución de información genética a nivel tumoral, la clase de cánceres incluye el de Wilms, neuroblastoma, cáncer de células pequeñas del pulmón y cáncer de células renales.

El alelo normal al locus de RTB como un dominante mendeliano,



prevee de alguna manera la formación de RTB. El alelo mutante predisponente a RTB es recesivo, consecuentemente, la presencia de un par de genes anormales de locus de RTB previene el desarrollo de RTB mientras su ausencia o alteración predispone a la formación de RTB. Cuando una célula es homocigótica para un alelo mutante predisponente a tumor, sufren transformación maligna celular.\*

Abramson demostró que los pacientes con RTB hereditario son altamente susceptibles a otros tumores no oculares. Cada paciente particularmente vulnerable al desarrollo de sarcomas de hueso y otras neoplasias en el sitio de irradiación usada en el tratamiento de RTB y puede ser más sensible a quimioterapia y otros mutantes.

Fried demostró desarrollo de secuencia de DNA la cual detecta segmentos de cromosomas que tienen propiedades del gen de RTB el que mapea el cromosoma humano 13q14. Parte o toda la secuencia es suprimida en algunos RTB y osteosarcomas.\*

Al publicar Wardrop la descripción de RTB como entidad diferente, también realizó la importancia de decidir enucleación temprana para preservar la vida del paciente, habiendo observado que los pacientes enucleados en fases tempranas y establecidos como sano el nervio óptico, podría esperarse la sobrevida. Al operar tumores de gran crecimiento y el RTB había avanzado a la cámara

posterior, el paciente disminuía su sufrimiento pero en muchos casos, se esperaba que murieran.

Previos a la enucleación, los tratamientos descritos para RTB reportados antes de 1850, fueron sanguijuelas, cataplasma, dieta blanda, antimonio, preparados yodados así como anti irritantes.

Hasta la introducción de la anestesia general con cloroformo, y el uso de oftalmoscopio para el diagnóstico inicial, fué aceptada mejor la enucleación como tratamiento inicial adecuado, así como la introducción del procedimiento moderno de enucleación por Bonnet y Ferral.'

Von Grafe reconoció la frecuencia de extensión al nervio óptico por retinoblastoma y sugirió tomar lo más posible de nervio óptico acompañando el procedimiento de enucleación de una tracción del globo ocular con pinzas después de cortar los músculos.

Con estos procedimientos se mejoró el pronóstico de los pacientes apareciendo reportes de Hirschberg en 1869 con 5% de sobrevida, Wintersteiner en 1897 con 17%, Lieber en 1916 con 57% de sobrevida.

El primer intento de tratar RTB con rayos X, fué en 1903 por H.L. Hilgartner de A. Texas, quien observó un gran tumor en el ojo

derecho y uno pequeño en el izquierdo en un niño de 3 años y medio, después de aplicar 84 sesiones de radiación, notó encogimiento del tumor de O.D. y reabsorción del O.I. No hubo seguimiento ni confirmación histológica.<sup>17</sup>

Se considera el primer trabajo bien documentado de RTB bilateral curado con radiación el de Verhoeff en 1921. Al publicar esta descripción, Verhoeff dió los puntos importantes: un tumor grande que prefirió enuclear y uno pequeño que se trató de primera intención con radiación, parámetros que siguen vigentes.

Fué hasta 1930 en que Moore y asociados iniciaron el uso de isótopos radiactivos aplicando radón colocado a través de una punción escleral, trabajo que fué mejorado por Stallardusanen quien usó cobalto 60 a través de esclera íntegra.

Kupfer en 1953 fué quien primero combinó quimioterapia con mostaza nitrogenada, siendo ésto popularizado por Reese como radiocimético. Estos agentes se desecharon posteriormente y se incluyó en el tratamiento con ciclofosfamida y 5 fluorouracilo como agentes únicos o combinados en casos avanzados.<sup>7</sup>

El uso de fotocoagulación y crioterapia se ha iniciado como tratamiento único o complementario en RTB pequeños.<sup>7</sup>

## REPORTE DE CASO

Masculino de 9 meses de edad, cuenta con los siguientes datos:

A.H.F. Abuelo paterno con hipertensión arterial sistémica,  
abuela materna con diabetes mellitus.

A.H.F. OFTALMOLOGICOS: Padre con RTE bilateral diagnosticado a los 7 meses de edad, recibió tratamiento en O.I. con enucleación y en O.D. placa de cobalto. Tuvo seguimiento hasta los 8 años de edad, actualmente vivo con visión de O.D. 20/200.

A.P.N.P. Producto de GI. PI. curso de embarazo normal, peso al nacer 2650 grs. Cursó con sufrimiento fetal agudo.  
Desarrollo psicomotor normal.

### PADECIMIENTO ACTUAL

Lo inició a los 3 meses de edad al presentar edema palpebral derecho, secreción blanquecina durante 15 días, brillo pupilar por tres días, posteriormente sus padres percibieron una mancha corneal que aumentó hasta cubrir toda el área pupilar, semejando migajas de pan. El ojo izquierdo, aparentente normal.

## EXPLORACION OFTALMOLOGICA

**AGUDEZA VISUAL:** diferida por malas condiciones del paciente.

**BIOMICROSCOPIA:** O.D. Córnea vascularizada, opalescente a expensas de toda la cámara anterior, cámara anterior aplanada, por protusión iridiana y cristalinea, con masa blanquescina que condiciona seclución pupilar, rubeosis iridis, corectopia superior.

O.I. Iris aterciopelado, pupila hiporréflexica.  
Resto normal.

**TONOMETRIA:** Digital comparativa, O.D. mayor que en O.I.

**ULTRASONOGRAFIA:** Ambos ojos, O.D. eje anteroposterior 22mm, cavidad vítrea con masa tumoral que ocupa aproximadamente el 80%, desprendimiento de retina y ecos de alta reflectividad que pueden corresponder a calcificaciones. Nervio óptico normal.

O.I. Diámetro anteroposterior 22mm, cavidad vítrea con ecos de mediana a alta reflectividad de cuatro diámetros papilares en polo posterior que puede corresponder a masa tumoral con calcificaciones.

**TOMOGRAFIA DE ORBITAS:** O.D. Tumoración intraocular que ocupa la mitad postero inferior de la cavidad vítrea, paredes oculares y nervio óptico en límites normales, cristalino y resto de estructuras retrobulbares normales. O.I. En sitio de salida del nervio óptico, existe ligero aumento de volúmen que hasta demostrar lo contrario corresponde a tumoración. La región selar y supraselar, sin alteraciones. I.D.: Retinoblastoma bilateral.

#### **EVOLUCION Y TRATAMIENTO**

El paciente fué sometido a tratamiento quirúrgico para enucleación de O.D., revisión de O.I. bajo anestesia, encontrándose en éste, dos tumoraciones temporal superior e inferior periféricos, de 10 diámetros papilares, que incluye la mácula. Tres lesiones satélites de un diámetro papilar temporal superior e inferior, nasal inferior.

Fué tratado con criopexia en los sitios de lesión tumoral de O.I. se dió tratamiento conjunto con Vincristina y ciclofosfamida en dos ciclos, ya que los padres no aceptaron tratamiento radical del O.I.

Continuó en seguimiento y revisión periódica de O.I. bajo anestesia, así como de cavidad orbitaria de O.D., encontrándose

aumento de tamaños tumorales de O.I., con 50% de ocupación de cavidad vítrea, siembras vítreas.

La evaluación conjunta con Oncología, Patología, Radioterapia y Oftalmología, concluyó que hay poca respuesta al tratamiento químico y ante la negativa de los padres a la enucleación, de O.I., se decide iniciar tratamiento con radioterapia con 20 sesiones de radioterapia y tomografía computada para control posterior.

Nueva revisión bajo anestesia reporta lesiones por retinoblastoma endofítico en remisión, lesiones en polo posterior y temporales ecuatoriales con apariencia de queso cottage, aperlado, grisáceo, vasos sobre la lesión, desprendimiento de retina superior.

Control radiográfico de órbitas reporta calcificación retrobulbar por RTB.

REPORTE GENETICO: Cariotipo individual y comparativo familiar se reportó normal.

GAMAGRAFIA CEREBRAL: Dentro de límites normales.

REPORTE HISTOPATOLOGICO O.D.: Describió RTB medianamente diferenciado con invasión focal a coroides y cuerpo ciliar. Límite quirúrgico de nervio óptico libre de neoplasia. Frotis de

contenido intraocular positivo para células neoplásicas malignas. Líquido cefaloraquídeo sin evidencia de células tumorales.

Terminado el tratamiento químico y raditerapéutico, la evolución del paciente no mejoró, presentando datos de progresión intraocular de las tumoraciones, por lo que nuevamente en sesión conjunta con los servicios tratantes, se determinó necesario el tratamiento radical del O.I. con enucleación que fue propuesto a los padres que aceptaron.

Posteriormente el paciente no ha presentado datos de metástasis o nuevas tumoraciones. Continúa en seguimiento.



## CONCLUSIONES

Las conclusiones de los estudios previos determinan que el Retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente en la infancia, único que al no ser tratado oportunamente, es invariablemente fatal.

Los métodos diagnósticos empleados actualmente, solos o complementados resultan confiables, sin embargo, se sabe que existe un 25% de error, encontrando que en ojos enucleados con el diagnóstico presunto de RTB, el 25% tuvieron solo entidades que lo simulaban, y otros que no fueron sospechados, cursaban con RTB. Debido a que son muchas las entidades nosológicas con las que hay que hacer diagnóstico diferencial y es solo histopatológicamente como puede determinarse.

Existen actualmente formas de tratamiento radical y parciales que mejoran el pronóstico de sobrevida sin cambiar su predisposición a metástasis y efectos secundarios." La principal dificultad en la determinación terapéutica resulta en que debe decidirse antes de tener su diagnóstico histopatológico definitivo. "

Solo existe un gen que contiene información genética de RTB, que dañado, representa el prototipo de genes de cáncer humano caracterizado por la disminución de información genética.<sup>22</sup>

Solo el 8% de los pacientes con RTB tienen historia familiar positiva al mismo, lo que traduce mutaciones esporádicas. En pacientes con historia familiar positiva o RTB bilateral, tienen mutaciones germinales cerca de 100% de penetrancia, lo que significa que sus posibilidades de transmisión serán de 50%. Los pacientes con RTB unilateral esporádico, su transmisión se considera 10 a 15 % y también cursan con supresión cromosómica. \*

Por lo anterior considero que el estudio de los pacientes con RTB y las familias con predisposición teórica genética a RTB, deben ser estudiados desde ese punto de vista para determinar su probabilidad de transmisión y poder proveerlos de un consejo genético encaminado a disminuir sus posibilidades de procrear enfermos de RTB.

Las características de los estudios genéticos aún no son completos por lo que su especificación y perfeccionamiento deberá seguir siendo buscado para obtener mejores resultados en los estudios familiares.

La aplicación de tratamiento cuando no se tiene un diagnóstico de certeza, en cualquier patología resulta difícil de aceptar por el

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

grupo médico así como por los familiares, siendo necesario para el RTB un tratamiento radical el que debe aplicarse en muchos casos, es conveniente buscar formas de prevención de presentación, y así como formas más cercanas al 100% de especificidad diagnóstica.

Una de las características que acompañan a los enfermos de RTB es el retraso mental, por lo que padres con RTB, serán de personalidad impredecible para el entendimiento y decisión al apreciar el consejo genético, así como del curso terapéutico de sus hijos con RTB.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Albert D. HISTORIC REVIEW OF RETINOBLASTOMA. Ophthalmol 94: 654;1987.
- 2.- Algernon B. Reese y cols. RETINAL DYSPLASIA.
- 3.- Hans Scheffer, Gerard J. y cols. LINKAGE ANALYSIS OF FAMILIES WITH HEREDITARY RETINOBLASTOMA: NONPENETRANCE OF MUTATION, REVELED BY COMBINES USE OF MARKERS WITHIN AND FLANKING THE RBI GENE. Am. J. Hum. Genet. 45:252-260: 1989.
- 4.- Plotsky D. y cols. CONGENITAL RETINOBLASTOMA: A CASE REPORT. J. Pediatric and strabismus. 24:3;120-123;1987.
- 5.- Abramson D. y cols. RETINOBLASTOMA CORRELATION BETWEEN AGE AT DIAGNOSIS SURVIVAL. J. Pediatric and strabismus. 23:4; 176-177,1986.
- 6.- Kopelman y cols. MULTIVARIANTE ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR METASTASIS IN RETINOBLASTOMA TREATED BY ENUCLEATION. Ophthalmology. 94: 371-377; 1987.
- 7.- Clinical Ophthalmology. Thomas D. Duane. V III. Library of Congress. Philadelphia. Ed. revisada 1988.

- 8.- Barret G. Hail, y cols. RETINOBLASTOMA WITH ANTERIOR CHAMBER EXTENSION.94: 367-370,1987.
- 9.- George M. Howard. y cols. DIFERENTIAL DIAGNOSIS OF RETINOBLASTOMA.Ophthalmology oct;610-621.1964.
- 10.- Joel A. Schulman y cols. THE USE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE EVALUATION OF RETINOBLASTOMA. Journal of PediatricOphthalmology and Strabismus.23; 3, 1986.
- 11.- Mahmood F. Mafes y cols. MAGNETIC RESONANCE IMAGING VERSUS COMPUTED TOMOGRAPHY OF LEUKOCORIC EYES AND USE OF IN VITRO PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY OF RETINOBLASTOMA. Ophthalmology. 96: 965-976;1989.
- 12.- Barret G. Haik y cols. COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE NONRHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT IN THE PEDIATRIC PATIENT. Ophthalmology 92: 1133-1142; 1985.
- 13.- MaristelaPalazzi y cols. ENDOPHYTYC VS EXOPHYTIC UNILATERAL RETINOBLASTOMA: IN THERE ANY REAL DIFFERENCE? Journal Of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 27: 5; 1990.
- 14.- Yoshitaka Ohnishi y cols. APPLICATION OF FLUORESCIN ANGIOGRAPHY IN RETINOBLASTOMA.&m. Journal of Ophthalmology. 93: 578-588; 1982.

- 15.- S. Lindahl. COMPUTED TOMOGRAPHY OF RETINOBLASTOMA. Acta Radiologica Diagnosis. 27:5; 1986.
- 16.- Z. Onadim. y cols. GENETIC COUNSELLING IN RETINOBLASTOMA: IMPORTANCE OF OCULAR FUNDUS EXAMINATION OF FIRST DEGREE RELATIVES AND LINKAGE ANALYSIS. British Journal of Ophthalmology. 75: 147-150; 1991.
- 17.- M.A. Bedford. y cols. RETINOBLASTOMA. A STUDY OF 139 CASES. British J. Ophthalmology. 55; 19; 1971.
- 18.- Guerrero Anaya Manuel LEUCOCORIA EN NIÑOS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS Y SU CORRELACION CON LA TOMOGRAFIA COMPUTADA. U.N.A.M. Facultad de Medicina. Centro médico Nacional. México 1990.
- 19.- Norman N.K. Katz y cols. COMPUTED TOMOGRAPHY WITH HISTOPATHOLOGIC CORRELATION IN CHILDREN WITH LEUKOKORIA. Journal Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 21: 2; 1984.
- 20.- John F. Tarlton, David L. Easty. IMMUNOHISTOLOGICAL CHARACTERISATION OF RETINOBLASTOMA AND RELATED OCULAR TISSUE. British Journal of Ophthalmology, 74:144-149; 1990.
- 21.- J. Winther y cols. PREDICTIVE VALUE OF FLOW CYTOMETRIC DNA-ANALYSIS ON FRESH RETINOBLASTOMA TISSUE. Cancer: Jan; 1988.

- 22.- L.H.Moore. SPONTANEOUS REGRESSION OF RETINOBLASTOMA. British journal ophthalmology. 50:110;1966.
- 23.- David H. Abramson. y cols. RETINOBLASTOMA: CORRELATION BETWEEN AGE AT DIAGNOSIS AND SURVIVAL. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 23: 4; 1986.
- 24.- Jerry A. Shields y cols. RETINOBLASTOMA IN A EIGHTEEN-YEAR-OLD MALE. Journal of Pediatric Ophthalmology 13:5;1976.
- 25.- Daan J. Derkinderen y cols PARENTAL AGE IN SPORADIC HEREDITARY RETINOBLASTOMA. Am. Journal of Ophthalmology:110; 605-609;1990.
- 26.- R.R. Goble. y cols. ORBITAL RECURRENCE OF RETINOBLASTOMA SUCCESSFULLY TREATED BY COMBINED THERAPY. Cancer ago; 1989.
- 27.- David H. Abramson. y cols. RETINOBLASTOMA: SURVIVAL AGE AT DETECTION AND COMPARISON 1914-1958, 1958-1983. Journal of Pediatric and Strabismus. 22:6; 1985.
- 28.- Theodore W. Sery y cols. CHARACTERISTICS OF TWO NEW RETINOBLASTOMA CELL LINES: WERI-Rb24 AND WERY-Rb 27. Journal of Pediatric and Strabismus. 27:4; 1990.

- 29.- C.R. Freeman. y cols. RETINOBLASTOMA: THE CASE FOR  
RADIOTHERAPY AND FOR ADJUVANAT CHEMOTHERAPY. Cancer 46:1913-  
1918;1980.
- 30.- Joel E. Kopelman. y cols. MULTIVARIATE ANALYSIS OF RISK  
FACTORS FOR METASTASIS IN RETINOBLASTOMA TREATED BY  
ENUCLEATION. Ophthalmology 94: 371-377;1987.
- 31.- Cynthia J. McKay. y cols. METASTATIC PATTERNS OF  
RETINOBLASTOMA. Arch Ophthalmol. 102: 391-396;1984
- 32.- David Plotsky y cols. CONGENITAL RETINOBLASTOMA: A CASE  
REPORT. Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus.  
24: 3; 1987.
- 33.- Robert S. Sparkes PATIENT WITH 13 CHROMOSOME DELETION:  
EVIDENCE THAT THE RETINOBLASTOMA GENE IS A RECESSIVE CANCER  
GENE. Science: 219;feb; 1983.