

MEDICINA AL DIA

REVISION SOBRE RETINOBLASTOMAS

Dr. Roberto Logroño Di Vanna
Médico-patólogo, F. C. A. P.

Trabajo presentado por el autor, en la jornada de patología ocular dedicada a la memoria del Dr. Miguel A. Logroño Batlle, organizado por la Universidad Iberoamericana (UNIBE), 31 de Julio 1993

INTRODUCCION

El retinoblastoma (RB) es el tumor intraocular mas común de la infancia y segundo en incidencia en todas las edades, luego del melanoma de la úvea. El RB es un neoplasma maligno relativamente infrecuente, con una incidencia mundial mas o menos constante de 1 de cada 18,000 a 30,000 nacimientos vivos.¹⁻²

La mayoría de los reportes señalan al cirujano londinense Hayes como el primero en describir la entidad en 1765, aunque otros mencionan a Petrus Pawis, de Leiden en 1765.⁴ En 1809 Wardrop de Edinburg publico la primera casuística: 35 casos de RB; en 1864 Virchow se refirió a esta lesión como neoplasma y específicamente le llamó "glioma", observando su origen neural.

En 1891 Flexner describió la presencia de

rosetas en RB y en 1897 Winterstainer reportó la ocurrencia de rosetas en una larga serie. Ambos autores fueron de opinión que la formación de rosetas implica intentos de formar conos y bastones (células fotosensitivas de la retina) por parte del tumor. Ellos acuñaron el término "neuroepitelioma" para referirse a los RB con diferenciación en rosetas y sustituyeron así la designación de "glioma" utilizada anteriormente por Virchow.²

Fue en 1926 que Verhoeff sugirió el término de retinoblastoma para designar este grupo de tumores, e indicó que los mismos tienen origen en células embrionarias de la retina. A partir de este mismo año el término Retinoblastoma fue oficialmente adoptado por la Sociedad Americana de Oftalmología y permanece vigente.

El RB puede ocurrir tanto de manera esporádica como en pacientes con antecedentes familiares del tumor. En su forma esporádica el

neoplasma es unilateral en 66-65% de los casos y bilateral en 25-33%; cuando existe historia familiar de RB, los chances de bilateralidad alcanzan 95%.⁵

La mayoría de los casos esporádicos son diagnosticados dentro de los primeros dos años de vida: a los 13 y 18 meses de edad en promedio, según el autor.^{1,3} En infantes con antecedentes familiares, el diagnóstico de RB suele establecerse a edad más temprana: a los 2.4 meses y, muy raramente, luego de los 3 años de edad.¹

El RB es un tumor propio de la infancia que no parece mostrar predilección por sexo, lateralidad o raza; sin embargo, algunos autores han señalado que la ocurrencia del tumor en otras razas fuera de la caucásica, conlleva factor de riesgo adicional.⁶

Como en tumores del sistema nervioso central, el origen del RB es neuroectodérmico; las células tumorales derivan del tubo neural, como también ocurre con otras neoplasias indiferenciadas de la infancia, tales como el neuroblastoma y el meduloblastoma.

ASPECTO GENETICO

El gen del retinoblastoma constituye uno de los hallazgos más fascinantes que explican la ocurrencia de ciertos tumores en relación a anomalías cromosómicas específicas. Este es el prototipo del gen supresor y se localiza en el brazo "q", región 1, banda 4, del cromosoma 13.^{7,8}

Como supresor, el gen del RB es un regulador negativo de la división celular y como tal, modula e inhibe la expresión del proto-oncogén "Myc", que es dominante.⁷ Proto-oncogén es aquel que promueve carcinogénesis; en este caso el "Myc" incita la aparición de RB, lo que únicamente puede ocurrir en ausencia del gen de RB, que es supresor.

Mutaciones tanto somáticas como germinales, que involucren el locus del gen supresor de RB en el cromosoma 13, permitirán eventualmente la expresión del proto-oncogén "Myc", y por tanto, el desarrollo de malignidad.⁸ El mecanismo más común es pérdida de material genético en el cromosoma 13, con pérdida consiguiente del gen supresor de RB.

Cuando el RB sigue un patrón genético, se comporta casi siempre como autosómico dominante y la penetración es virtualmente completa.¹

De 5 a 10% de los casos de RB tienen historia familiar y 15% de los casos unilaterales son portadores de la malignidad genéticamente. Un progenitor con antecedente personal de RB bilateral o unilateral focal, tiene un 50% de posibilidades de pasarlo a sus hijos. Si existe antecedente de RB unilateral-focal, las posibilidades son de 15%. Por otra parte, infantes nacidos de sobrevivientes de RB, deben ser examinados en los primeros días de nacidos, a las 6 semanas y luego, cada 2-3 meses para descartar RB.¹

Se ha observado que sobrevivientes de RB genéticamente determinado tienen una incidencia aumentada de otros tumores malignos no oculares, en particular osteosarcoma. No se ha dilucidado completamente si la ocurrencia del mismo es consecuencia de un posible defecto teratogénico de la radioterapia administrada o si se debe a una proclividad mayor de estos pacientes (presumiblemente genética) a desarrollar tumores malignos. Curiosamente, el osteosarcoma como segundo tumor luego de RB, puede ocurrir tanto en el área anatómica previamente irradiada como en otras localizaciones¹, e incluso ha sido reportado en pacientes cuyos RB no han sido irradiados.

ASPECTO CLINICO

El primer signo clínico de RB suele ser leucocoria (reflejo pupilar blanco) que ocurre cuando hay desprendimiento de retina, remplazo del vítreo por tumor o RB directamente localizado en la mácula. El segundo signo más común de RB es estrabismo; también puede ocurrir glaucoma con heterocromía (iris de diferentes colores) y endoftalmítis. En casos más avanzados puede haber masa orbitaria, ceguera, proptosis y fallo en el desarrollo general del infante.

El diagnóstico clínico de RB requiere sospecha clínica sobretodo si existe historia familiar de la malignidad, examen visual, oftalmoscopia indirecta y ultrasonido. La tomografía computarizada usualmente muestra

calcificaciones del tumor en 75 a 90% de los casos. También se ha descrito como método diagnóstico, paracentesis del humor acuoso y evaluación de la deshidrogenasa láctica en el mismo. La enzima ha sido reportada con valores aumentados en 93% de los casos de RB, con un falso negativo de 1%.¹

ANATOMIA PATOLOGICA

Macroscópicamente el RB exhibe dos modos de crecimiento: endofítico y exofítico. En

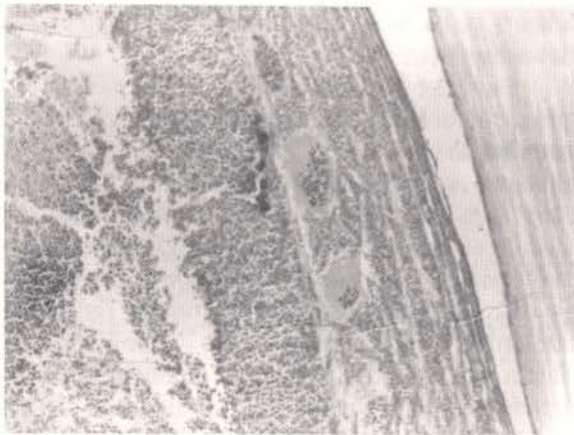


FIGURA No. 1.- RETINOBLASTOMA INVADIENDO COROIDES (CENTRO) Y VITREO (IZQUIERDA). NOTESE ESCLERA (DERECHA) NO INVADIDA POR EL TUMOR. 100X

el primero el tumor crece hacia el vítreo sin desprender la retina. En la forma exofítica, el RB crece hacia la coroides, externamente a la retina y termina desprendiéndola.⁴

Tipicamente el tumor es blanquecino, friable, necrótico y con frecuencia, exhibe calcificaciones.

Histológicamente, el RB puede ser indiferenciado o con diferenciación neuroepiteliomatoide. En el primer tipo histológico, las células tumorales son pequeñas, poco diferenciadas, de núcleo basofílico-hipercromático y escaso citoplasma. Necrosis y calcificaciones son hallazgos frecuentes, que denotan lo escaso del estroma y vascularidad de la neoplasia.

La diferenciación neuroepiteliomatoide consiste de formación de rosetas y pseudorosetas (células tumorales alrededor de

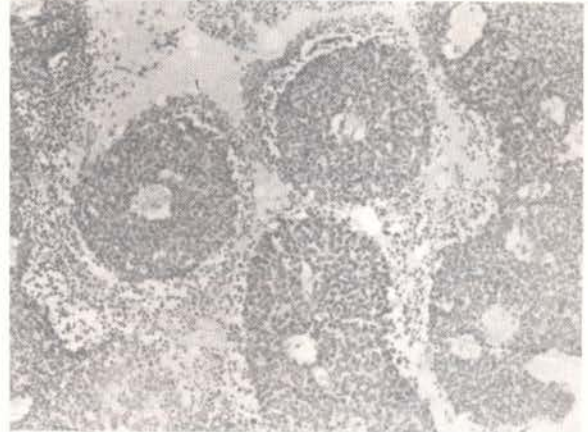


FIGURA No. 2.- RETINOBLASTOMA EN VITREO. NOTENSE AREAS DE NECROSIS, ESPACIOS VASCULARES (CENTRO) Y RETINA RESIDUAL DESPRENDIDA (IZQUIERDA). 100X

espacios centrales con material fibrilar) que recuerdan al tubo neural primitivo. Su forma más evidente es en forma de las llamadas rosetas de

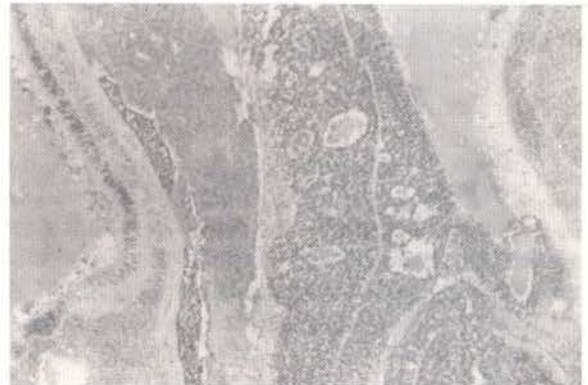


FIGURA No. 3.- RETINOBLASTOMA EN FORMACIONES PERIVASCULARES, RODEADAS DE NECROSIS. 200X

Flexner-Winterstainer y las de Homer-Wright, nombradas en honor a los primeros en describirlas.

Un patrón característico de crecimiento de RB es en formaciones perivasculares de 8 a 15 células de espesor, alrededor de un espacio vascular; estas pueden ser confundidas con rosetas y reflejan el crecimiento rápido del tumor, en que las células situadas más próximas al lumen vascular son las que sobreviven a la necrosis.⁹

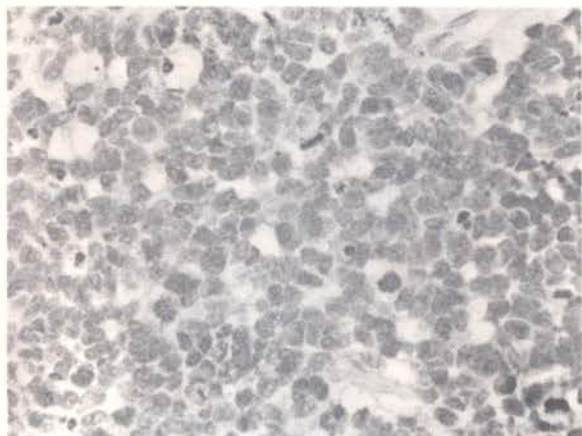


FIGURA No. 4.- RETINOBLASTOMA INDIFERENCIADO. LAS CELULAS MALIGNAS LUCEN ANAPLASICAS, CON ESCASO CITOPLASMA, NUCLEOS HIPERCROMATICOS Y FRECUENTES MITOSIS. NO SE OBSERVA FORMACIÓN DE ROSETAS. 400X.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Cuando el RB se presenta con desprendimiento retinal, las siguientes patologías deben incluirse en el diagnostico diferencial:

Enfermedad de Coat's, cataratas, vítreo hiperplástico persistente y fibrosis retrolental.

Si el RB se presenta en forma de masa, deberán ser considerados las siguientes entidades:

Hamartoma astrocítico, toxoplasmosis, émbolos infectados y absceso granulomatoso a toxocara canis.

TRATAMIENTO

En RB grandes el tratamiento convencional es enucleación, incluyendo extirpación de un segmento del nervio óptico, seguido de radioterapia externa; quimioterapia sistémica puede también añadirse.

Para tumores pequeños con visión salvable, las siguientes modalidades terapéuticas existen:

Diatermia con aguja transcleral, fotoacoagulación de vasos retinales, crioterapia y aplicadores de radioterapia que se adhieren quirúrgicamente a la esclera por 4 a 7 días.

PRONOSTICO

Con diagnóstico temprano, el pronóstico

actual de RB es bastante favorable, con una supervivencia de 5 años de 92% en los Estados Unidos. Si el tumor se extiende fuera del globo ocular, el pronóstico empeora significativamente.

Entre los signos no favorables que implican pronóstico complicado podemos mencionar:

Extensión a nervio óptico o extraescleral, invasión a vítreo, cuerpo ciliar o cámara anterior. Además invasión de coroides, tamaño grande del tumor, poca diferenciación histológica, bilateralidad y, según algunos autores, raza negra.⁶

Aproximadamente 1% de los RB pueden hacer regresión espontánea, que ha sido reportada en la forma de "phtysis bulbi".⁸

Si en los próximos tres años luego del tratamiento, no hay evidencia de tumor recurrente, se considera que ha sido curado.⁵

Otros autores prefieren esperar un periodo post-tratamiento de 5 años libre de recurrencia, antes de considerar al tumor curado.⁶

CONCLUSION

Aunque el RB es un tumor de alta malignidad, con un diagnóstico temprano, el pronóstico puede ser favorable; esto, gracias a las nuevas modalidades de tratamiento combinado disponibles en la actualidad.

Un examen patológico adecuado debe reportar con precisión, no solamente datos referentes al grado de diferenciación histológica del neoplasma, sino también establecer con claridad el grado de circunscripción o de invasividad del tumor, tanto a estructuras extraoculares como a estructuras vecinas. Es de particular importancia reportar claramente el status de los márgenes quirúrgicos y, especialmente, del nervio óptico. Este debe ser procesado en un bloque de parafina separadamente del globo ocular y preferiblemente en cortes transversales que incluyan el margen quirúrgico, así como también el punto de inserción a la esclera. Igualmente el reporte de patología debe establecer si la esclera y la cámara anterior contienen o no tumor.

Solo con un reporte completo de parte del patólogo, podrá el clínico planear una estrategia de tratamiento adecuada, en correspondencia con el estadio clínico del RB.

REFERENCIAS

- 1.- Abramson D H. Retinoblastoma: Diagnosis and management. *Ca* 1982; 32: 130-40
- 2.- Hogan M J, Zimmerman L E. *Ophthalmic Pathology. An atlas and textbook.* Saunders 1962. Philadelphia, pag 516-25
- 3.- Reese A B. *Tumors of the Eye.* Harper and Row 1976. Hagerstown Md, pag 89-123
- 4.- Yanoff M, Fire B. *Ocular Pathology.* Harper and Row 1982. Philadelphia, pag 862-72
- 5.- Dehner L P, Kissane J M. *Pediatric Surgical Pathology.* The C V Mosby Co 1975. St. Louis Mo, pag 165-69
- 6.- Kopelman J E, McLean I W, Rosenberg S H. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987; 94: 371-77
- 7.- Robbins SL, Cotran R S, Kumar V. *Pathologic Basis of Disease.* Saunders 1989. Philadelphia, pag 1462-64
- 8.- Howard M A, Dryja T P, Walton D S, Albert D M. Identification and significance of multinucleated tumor cells in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1025-30
- 9.- Reese A B. *Tumors of the Eye and Adnexa.* The Armed Forces Institute of Pathology. The American Registry of Pathology 1956, Fascicle 38: pag 43-62