

# RETINOBLASTOMA, CÁNCER DE LA INFANCIA

OLGA VANESSA MANRIQUE ARISMENDY

FRED GUSTAVO MANRIQUE ABRIL

BIBIANA MATILDE BERNAL GÓMEZ

Filiación de los autores: <sup>1</sup>

## RESUMEN

El retinoblastoma es un tipo de cáncer pediátrico de la retina del ojo que procede del progenitor del que se originará la retina lo cual es conocido como origen neuroectodérmico. Es un tumor intraocular común en niños con una incidencia de 1 por cada 15000 niños nacidos vivos y es el segundo tumor intraocular más frecuente.

Procede anatómicamente de la capa de tejido nervioso sensorial y posterior del ojo y altera funcionalmente, la percepción de la luz y la recepción de la imagen en el cerebro.

La edad más frecuente de presentación de este tipo de cáncer es a los 18 meses de edad, pero se desarrolla desde la etapa fetal, durante la gestación, y puede presentarse al nacimiento.

En el presente artículo se mencionará una revisión narrativa con base en estudios sobre este tipo de cáncer, según su localización, su estadificación oncológica y las características etiológicas de riesgo genético; Se dará una mención especial al tipo de tratamiento usado en algunos casos, y los reportes realizados en Colombia, en donde se identificaron tres nuevas mutaciones en el gen RB1.

**Palabras clave:** retinoblastoma, gen RB1, infancia, tumor.

## ABSTRACT

The retinoblastoma is a type of pediatric cancer that affects main tissues of the retina of the eye. It arises in the layer of woven nervous rear to the eye wich detects the light of the outside and sends the signals to the brain. It is an intraocular tumor common in children with incidence of 1 for every 15000 children born alive and the second intraocular tumor more frequent.

This type of cancer is developed since embryo and It is often diagnosed at 18 months. This type of cancer could begin since fetal age during pregnancy and at newborn or fist year of growth.

---

<sup>1</sup> Semillero de Investigación SIMIP GIBP- GISP, AGENF, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Universidad Nacional de Colombia

Some studies on this cancer had classified the type according their location, or their oncological status. It should be mentioned the genetic risk, the type of treatment used in some cases, as well one study from Colombia, where three new mutations in the RB1 gene were identified.

**Key words:** retinoblastoma, gene RB1, childhood, tumor.

## INTRODUCCION

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más frecuente en la infancia,<sup>2,3 4 5</sup> afecta los tejidos de la retina del ojo, presenta una incidencia de uno por cada quince mil niños nacidos vivos.<sup>6</sup>

Se atribuye que la causa está dada por una mutación única o doble de la proteína supresora tumoral de retinoblastoma o Rb, codificada por un gen supresor tumoral denominado RB1<sup>7</sup>

El 94,1% se presenta en menores de 5 años de edad, con una media de 18 meses de edad en el momento del diagnóstico y la mayoría presenta manifestaciones clínicas antes de los 3 años<sup>8, 9</sup>

Es un cáncer que afecta los tejidos de la retina del ojo que proceden del neuroectodermo primitivo particularmente de conos y bastones, la capa de tejido nervioso posterior al ojo que detecta la luz del exterior, los colores y que envía dichas señales al cerebro.

Clásicamente aparece como una masa nodular gris translúcida o se presenta como una masa blanca opaca a menudo con líquido subretiniano, que puede principalmente afectar las características morfológicas normales de la pupila produciendo un signo evidente de este tipo de tumor denominado leucocoria o pupila blanquecina.

---

<sup>2</sup> **Martín, N.; Coll, M.D.; García Arumí, J.; Sánchez de Toledo, J.; Triviño, E.; Guitart, M.; Gil Gibernau J. J. Retinoblastoma. *Annals d'oftalmologia*, 2001; 9 (2):74-92**

<sup>3</sup> Cerecedo F. Supervivencia y aspectos clínicos del retinoblastoma. *Annales de Pédiatrie*. 2002., 58(1):3-9

<sup>4</sup> Zimmermann M. Características clínicas y epidemiológicas del retinoblastoma en Guatemala. *Revista Mexicana de oftalmología*. 2007; 81(5):267-271

<sup>5</sup> Cordero R., Pérez C. Protocolo para tratamiento Multidisciplinario de Retinoblastoma en Pacientes Menores de 15 años, Departamentos de Pediatría, Cabeza y Cuello (servicio de Oftalmología), Patología y Radioterapia-Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima-Perú, 2007

<sup>6</sup> Aerts, I., Lumbroso-Le Rouic, L., Gauthier-Villars, M., Brisse, H. J., Sastre-Garau, X., & Doz, F. (2014). Retinoblastoma. *EMC-Pediatria*, 49(1), 1-9.

<sup>7</sup> Kumar, MBBS, MD, FRCPath, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD (2009). «Retina and vitreous». En Saunders (Elsevier). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edición)*.

<sup>8</sup> Singh J. González C. *Oncología Clínica Oftálmica*. Madrid. Elsevier 2009. Cap. 65 Pág. 171

<sup>9</sup> López J. Retinoblastoma en pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. *Revista Chilena de pediatría*. 2008. 79(6):614-622

## **Epidemiología**

Es un tumor infantil sólido frecuente dentro de lo raro que son las enfermedades oncológicas de los niños. Determinar la incidencia real del retinoblastoma presenta muchas dificultades: Por un lado la incidencia del retinoblastoma se cuantifica (en los países desarrollados) por casos diagnosticados, en un periodo de vida, por recién nacidos vivos en ese periodo, y debido al hecho de que esta comparación no es del todo correcta, aunque equivalente, las cifras no son del todo confrontables. Por otro lado, en la mayoría de los países en desarrollo no se dispone de un registro global de tumores, por lo que la incidencia real es, en cierta medida desconocida.

Ejemplos de países con un registro unificado de tumores son Nueva Zelanda<sup>10</sup>, Australia<sup>11</sup> y Suecia<sup>12</sup>, donde la incidencia global de retinoblastoma oscila entre 1/17000 y 1/18000 habitantes.

En Norteamérica el retinoblastoma constituye el sexto tumor sólido de la infancia por su frecuencia. Su incidencia varía entre 1/14.000 y 1/34.000 recién nacidos vivos.<sup>13,14,15</sup> Considerando los 250 casos nuevos anuales que se diagnostican en Estados Unidos, equivaldría a 1/15.000 nacidos vivos, y 1/12500 nacimientos; de forma similar, en un estudio basado en el registro del Texas Department of Health, donde el cálculo se realiza por recién nacido vivo, la incidencia es de 1/15000 recién nacidos vivos.<sup>16</sup>

Recientemente se ha publicado un estudio acerca de la incidencia de retinoblastomas ajustado por edad en Estados Unidos a lo largo de los últimos 30 años, se ha utilizado como base el registro de tumores en la infancia del (SEER) programme database desde 1975 a 2004. De este estudio se desprende que la incidencia es de 11.8 casos por millón de niños entre los 0 y los 4 años de edad (Intervalo de confianza del 95% (IC95%), 10.9-12.8), lo que representa 6.1% de todos los tumores de la infancia.

## **DIAGNOSTICO**

El primer signo de presentación es detectado por el entorno familiar en el 75% de los casos. Entre éste primer signo y el diagnóstico de retinoblastoma transcurren 1.5 meses de media en los casos unilaterales y 2.25 meses en los bilaterales (compromiso de los dos ojos)

---

<sup>10</sup> Suckling RD, Fitzgerald PH, Stewart J, Wells E. The incidence and epidemiology of retinoblastoma in New Zealand: A 30-year survey. *Br J Cancer*. 1982 Nov; 46(5):729-36.

<sup>11</sup> O'Day J, Billson FA, Hoyt CS. Retinoblastoma in Victoria. *Med J Aust*. 1977 Sep 24;2(13):428-32

<sup>12</sup> Kock E, Naeser P. Retinoblastoma in Sweden 1958--1971. A clinical and histopathological study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1979 Jun;57(3):344-50.

<sup>13</sup> Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1975; 80:263-5.

<sup>14</sup> Mahoney MC, Burnett WS, Majerovics A, Tanenbaum H. The epidemiology of ophthalmic malignancies in New York State. *Ophthalmology* 1990; 97:1143-7.

<sup>15</sup> Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-1980: incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988; 72:576-83.

<sup>16</sup> Gombos DS, Diba R. Estimating the incidence of retinoblastoma in Texas. *Tex Med*. 2005 Jul;101(7):70-2.

observándose una tendencia a una menor supervivencia ocular en los pacientes con retinoblastoma bilateral y diagnóstico tardío. El tiempo medio de retraso es 2.5 meses si el signo de presentación es el estrabismo y 1.5 meses si es la leucocoria<sup>17, 18</sup>

El diagnóstico del retinoblastoma es fundamentalmente oftalmoscópico. El examen físico general suele ser normal, excepto en los escasos pacientes con rasgos dismórficos englobados en el “síndrome de delección 13q14”.<sup>19</sup> Se puede buscar anomalías fenotípicas que nos permitan determinar si hay sospecha de síndrome de delección del cromosoma 13q, como son las orejas rotadas y de implantación baja, el pliegue simiano de las manos, pulgares anchos, hipertelorismo mamario, ocular y telecanto, entre otros.

## CLASIFICACION

Depende de la localización del tumor o la estadificación, según si afecta a uno o ambos ojos y del factor genético.

Algunas de sus características anatomopatológicas se presentan en las imágenes 1 y 2 .



Imagen 1. Pieza macroscópica de enucleación donde se identifica el 100% de la cavidad ocular comprometida por una neoplasia sólida blanquecina compatible con Retinoblastoma.



---

<sup>17</sup> Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1320-3.

<sup>18</sup> Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics* 2002; 109:e45.

<sup>19</sup> Bojinova RI, Schorderet DF, Addor MC, et al. Further delineation of the facial 13q14 deletion syndrome in 13 retinoblastoma patients. *Ophthalmic Genet* 2001; 22:11-8

Imagen 2. Dibujo representando el hallazgo histopatológico de una Roseta de Homer Wrigth propia de su origen neoplásico neuroectodérmico.

### **SEGÚN LA LOCALIZACIÓN**

- **INTRAOCULAR** El tumor no se ha extendido, solo, se ha localizado en el interior del ojo.
- **EXTRAOCULAR:** Se aprecia como el cáncer se ha extendido a otros órganos próximos, y a tejidos cercanos como el nervio óptico.
- **BILATERAL:** Afecta a los dos ojos.
- **UNILATERAL:** Afecta solamente a uno de los globos oculares.

### **SEGÚN EL FACTOR GENÉTICO**

- **HEREDITARIO:** Aparece si el paciente afectado tiene antecedentes familiares de retinoblastoma, estos tienen más probabilidad de presentar retinoblastoma bilateral y otros tipos de cáncer.
- **NO HEREDITARIO:** No hay casos familiares relacionados con el paciente, aun así el especialista deberá hacer un seguimiento exhaustivo de los hermanos del afectado.

### **SEGÚN LA ESTADIFICACIÓN**

- **ESTADIO I:** cáncer localizado en la retina
- **ESTADIO II:** El retinoblastoma está disperso por todo el globo ocular
- **ESTADIO III:** La enfermedad se ha extendido a los tejidos próximos al ojo
- **ESTADIO IV:** Se ha diseminado y se ha propagado a través del nervio óptico al cerebro o mediante el torrente sanguíneo a otras estructuras como los ganglios linfáticos o los tejidos blandos.
- **ESTADIO V:** Es improbable que se puede salvar el ojo afectado. (1)

### **MUTACIONES EN EL GEN RB1 EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA ESPORADICO**

El retinoblastoma es un cáncer pediátrico de la retina originado por la expresión alterada o ausente de la proteína del retinoblastoma (pRb). Se requiere la alteración genética de ambos alelos *RB1* en las células de la retina para el desarrollo del retinoblastoma. En la forma

esporádica, las mutaciones no hereditarias del gen *RBI* ocurren en un solo retinoblasto y están presentes sólo en el ADN del tumor (mutaciones somáticas). El retinoblastoma esporádico es generalmente unilateral, no tiene historia familiar y no tiene riesgo de transmisión a la descendencia. Las pruebas genéticas para la detección de mutaciones en *RBI* han mejorado la identificación de portadores y han facilitado la precisión de la asesoría genética.

Se identificaron cinco variaciones del gen *RB*: tres mutaciones nuevas (una de línea germinal y dos somáticas), un polimorfismo nuevo y una mutación somática ya reportada. Las cuatro mutaciones se encontraron en tres pacientes con retinoblastoma unilateral y uno con bilateral. La mutación germinal se detectó en un paciente con compromiso unilateral y no se encontró en los padres ni en los tres hermanos analizados.

Estos resultados enfatizan la importancia, para asesoría genética y manejo clínico, de identificar mutaciones del gen *RBI* en pacientes con retinoblastoma esporádico. La descripción de una nueva variante en *RBI* es interesante, dado el muy bajo número de polimorfismos reportados para este gen. (2)

## **DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE RETINOBLASTOMA**

El retinoblastoma es uno de los tumores infantiles más frecuentes, produce el 1% de las muertes en infantes.

La mayoría presentan mutación nueva en las células germinales y el 10% son casos familiares con un defecto recesivo a nivel celular. (3)

Un 17 a 83 % de pacientes con retinoblastoma tienen asociado a una alteración del gen *RB1* ubicado en el cromosoma 13 en la región q14,2. Este gen codifica para una fosfoproteína nuclear que participa en la regulación del ciclo celular y las mutaciones puntuales son las más frecuentes asociadas a este gen. (4)

Los patrones de diseminación pueden ser de crecimiento exofítico hacia el espacio subretiniano o endofítico hacia el vítreo. Se puede producir invasión del nervio óptico y por consecuencia la diseminación al cerebro que, en casos avanzados, produce metástasis. (5)

*Diagnóstico.* Es importante realizar una historia clínica completa, teniendo en cuenta que los pacientes con antecedentes familiares de retinoblastoma deben ser evaluados de forma periódica desde el nacimiento. Otros estudios son: una revisión exhaustiva de ambos ojos externamente, oftalmoscopia indirecta, la toma de presión intraocular, radiografía ocular, la ecografía es una herramienta útil para evaluar tanto el tamaño del tumor como las calcificaciones, la tomografía computarizada también detecta calcificaciones (6)

*Tratamiento.* El primer objetivo del tratamiento del retinoblastoma es mejorar la supervivencia del paciente y en segundo lugar salvar el globo ocular con conservación de la mejor agudeza

visual posible, y es de manejo multidisciplinario por: oftalmólogo, pediatra, oncólogo pediatra, patólogo, genetista, trabajo social, enfermería, y otros que juegan un papel importante en la cura de la enfermedad. El manejo varía en cada niño, es fundamental tener en cuenta los factores como el tamaño, la localización del tumor, presencia de metástasis y la producción de neoplasias secundarias. (7)

Las opciones de tratamiento, según la Sociedad Española de Oncología Médica son:

- **Enucleación:** se extrae la totalidad del globo ocular para impedir que metastaticé a otras partes del cuerpo. Se aplica a pacientes que tienen uno de los globos oculares y se ha extendido al humor vítreo (una sustancia gelatinosa que se sitúa entre el cristalino y la retina) y a otras estructuras del ojo.  
El desprendimiento de la retina por esta enfermedad y el crecimiento de nuevos vasos en el iris son requisitos para la elección de este tratamiento.
- **Radioterapia externa:** puede ocasionar otros tumores en diferentes partes del cuerpo, por eso sólo está indicado para los casos de retinoblastoma que afectan a ambos globos oculares y no pueden ser sometidos a tratamiento local.  
El tumor debe tener una extensión mayor a 16 mm y afectar a la órbita para escoger la radioterapia como alternativa.
- **Radioterapia local:** para casos de retinoblastoma con tamaño superior a 16 mm se desaconseja la crioterapia y la fotocoagulación.
- **Termoterapia transpupilar:** con energía láser y luz infrarroja aplica calor sobre las células afectadas y los vasos sanguíneos cercanos destruyendo el tejido.
- **Fotocoagulación:** es un tipo de terapia eficaz en casos de tumores pequeños de menos de 3 mm de diámetro y 2 de grosor que no han llegado a afectar al disco óptico.
- **Crioterapia:** es una alternativa eficaz para retinoblastoma de 5 mm de diámetro y 3 mm de grosor. Se suelen aplicar varias sesiones de crioterapia para que tenga efecto sobre la enfermedad de elección. (8)

Más información la podemos encontrar en el enlace: [TikTok de entorejos\\_DrRojas \(@dr.fernando.rojas.rojas\) | Mira los últimos videos de entorejos\\_DrRojas en TikTok](#)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). <http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/retinoblastoma.html>
- (2). Biomédica vol.33 no.1 Bogotá ene./mar. 2013  
<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i1.643>
- (3). Cibis G, Beaver H, Johns K, Kaushal S, Tsai J, Beretska J. Fundamentos y Principios de Oftalmología. 2007-2008. España: Elsevier; 2008.
- (4). Rodríguez M, Prado M, Salcedo M. Perspectivas en la genómica del retinoblastoma: Implicaciones del gen supresor de tumor RB1. Revista de Investigación Clínica 2005; 57(4): 572-581.
- (5). Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P. Oftalmología General. 11a Ed. México: El Manual Moderno; 1997: 237.
- (6). 11. Martínez P, Zorrilla H. Retinoblastoma. Revista Médica Dominicana 2000; 61(3):241.
- (7). [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292012000200014](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292012000200014)
- (8). <http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/retinoblastoma.html>