

MALIGNIZACIÓN DE RETINOCITOMA EN RETINOBLASTOMA EN UNA PREESCOLAR CON RETINOBLASTOMA BILATERAL. REPORTE DE UN CASO

Daniel Ernesto Guarache¹, Lucía Pereira², María Eugenia Orellana³, Henry De Freitas⁴, Rosangela Guevara⁵,
Fernando Elías Guarache⁶

RESUMEN: El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en la infancia. No obstante, es un tumor raro, suponiendo alrededor del 3 % de todos los cánceres infantiles. El retinocitoma es considerado por muchos autores una variedad benigna del retinoblastoma. Presentamos el caso clínico de un preescolar femenino quien presentó leucocoria bilateral y estrabismo. Se planteó el diagnóstico clínico de retinoblastoma bilateral. En vista del tamaño del tumor y de haber descartado la invasión extraocular, se realizó enucleación de ambos globos oculares, aplicando 3 ciclos de quimioterapia entre ambas cirugías. El estudio histopatológico reportó, para el globo ocular derecho, retinoblastoma poco diferenciado con probable origen en un retinocitoma, según la clasificación de Howarth. La paciente falleció 4 meses después.

Palabras clave: Retinocitoma, Retinoblastoma, Preescolar.

ABSTRACT: Retinoblastoma is the more frequent primary malignant tumor intraocular in the childhood. However, it is a rare tumor, supposing around 3 % of all the infantile cancers. Retinocitoma is considered by many authors a benign variety of retinoblastoma. We displayed a clinical case of a female preschool who presented bilateral leucocoria and strabism. The considered clinical diagnosis was bilateral retinoblastoma. In view of the size of the tumor and of to have discarded the extraocular invasion, enucleation was performed of both ocular globes, applying 2 cycles of chemotherapy between both surgeries. The histopathologic study reported for the right ocular globe: retinoblastoma not much differentiated with probable origin in retinocytoma, according to the classification of Howarth. The patient dead 4 months later.

Key words: Retinocytoma, Retinoblastom, Preschool.

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular primario más común en la infancia⁽¹⁾. Ocurre aproximadamente en 1 de cada 20 000 nacidos vivos⁽²⁾. El retinocitoma es un tumor retinal benigno con características clínicas típicas; generalmente se cree que es una variante benigna del retinoblastoma⁽³⁾. La edad

promedio de diagnóstico es 18 meses: los casos bilaterales (12 meses) se diagnostican más precozmente que los casos unilaterales (24 meses). Es muy poco frecuente en los recién nacidos y después de los 5 años, pero incluso se ha publicado su presencia en el adulto⁽²⁾. Se presenta un caso de malignización de un retinocitoma en

¹ Residente de 3er año del Posgrado de Oftalmología. Hospital Universitario de Caracas.

² Adjunto del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Caracas.

³ Instituto Anatomopatológico "José Antonio O'Daly". Universidad Central de Venezuela.

⁴ Profesor Agregado. Escuela de Ciencias. Cátedra de Fisiopatología. Universidad

de Oriente.

⁵ Residente de 2º año del Fellow de Oftalmología Pediátrica. Hospital San Juan de Dios.

⁶ Adjunto del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá".

Recibido: 24-01-07.

Aceptado: 10-10-07.

retinoblastoma en una preescolar con retinoblastoma bilateral.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Preescolar femenino de 26 meses de edad, natural y procedente de Cumaná, Estado Sucre, quien inicia su enfermedad actual a los 4 meses de vida, cuando presentó desviación del globo ocular izquierdo. Fue evaluada por un médico general quien desestimó los signos descritos por la madre. A los 10 meses de edad presentó leucocoria, inicialmente en el ojo izquierdo, y al cabo de 6 meses en el ojo derecho, motivo por el cual consulta al Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, donde es evaluada y referida al Hospital Universitario de Caracas.

Examen oftalmológico:

Agudeza visual (AV): Ambos ojos (ODI): No percibía luz.

Anexos oculares: sin alteraciones.

Biomicroscopia: ODI: leucocoria más evidente en OI, pupila central redonda, en midriasis media OD y máxima en OI, arreactivas. Cristalino transparente en OD, sublujado en OI.

Balance muscular: endotropía 30 dioptrías prismáticas OI.

Fundoscopia: ODI: lesión tumoral de aspecto exofítico, color blanquecino, superficie irregular, con vasos sanguíneos en la superficie, que ocupaba el polo posterior y se extendía hasta la mitad anterior de la cámara vítrea en OD, y alcanza la cámara posterior en OI (Figura 1).

Se realizó ecosonograma ocular, TAC y RMN de órbitas, que revelaron una lesión tumoral que afectaba el polo posterior de ambos globos oculares, siendo mayor en

Figura 1

Aspecto de la paciente al ingreso



OI. Además, se efectuaron estudios para descartar extensión extraocular del tumor (punción lumbar, biopsia de médula ósea y gammagrama óseo) que resultaron negativos. Se procedió a enuclear el globo izquierdo, cuyo estudio histopatológico fue reportado como retinoblastoma poco diferenciado estadio IIIb según la clasificación anatomopatológica de Howarth, modificada por la sección de Oftalmopatología de la UCV (Figura 2). Fue tratada con quimioterapia (vincristina 0,05 mg/kg/día, etopósido 100 mg/m²SC y ciclofosfamida 40 mg/kg/día) por 3 ciclos de 21 días, y posteriormente se practicó la enucleación del globo ocular derecho, cuyo estudio histopatológico fue reportado como retinoblastoma poco diferenciado, con probable origen en un retinocitoma, estadio IIIa (Figura 3).

Figura 2

(A) Corte histopatológico macroscópico OI. Se aprecia el tumor que ocupa casi la totalidad del globo y la luxación del cristalino. (B) Corte histopatológico OI que muestra las células tumorales invadiendo la esclera (flechas delgadas) y formando un nódulo extraescleral (flecha gruesa) (H/E 100X).

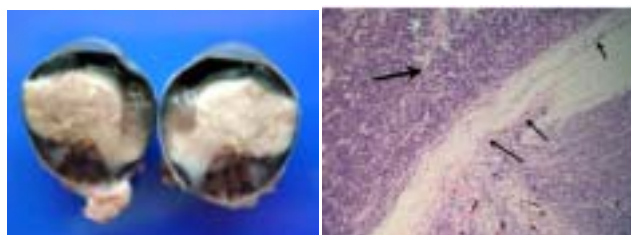
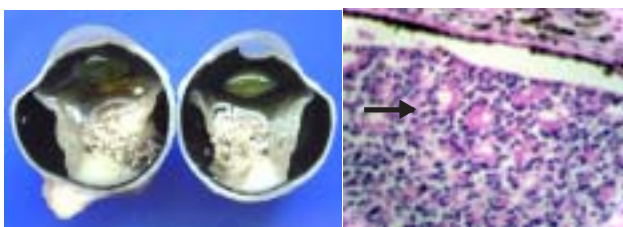


Figura 3

(A) Corte histopatológico macroscópico OD. Se aprecia la retina desprendida. (B) Corte histopatológico OD. Se observan gran cantidad de floretas, adyacentes al EPR. Estas estructuras son características del retinocitoma. (flecha) (H/E 250X)



A pesar del tratamiento quirúrgico y oncológico realizado, la paciente falleció cuatro meses después de iniciado el mismo.

DISCUSIÓN

El retinoblastoma representa el 4 % de todas las neoplasias infantiles; la supervivencia en los países desarrollados es de 95 %. Puede ser heredado como un tumor familiar con historia familiar positiva (6 %) o como un tumor esporádico sin historia familiar (94 %) (4).

Hasta el momento se han descrito dos tipos de genes susceptibles a diferentes mutaciones y que pueden estar involucradas en el desarrollo de un tumor: los oncógenes y los antioncógenes (genes supresores). Los genes supresores sirven para regular el crecimiento normal de la célula, dado que codifican una proteína que es un regulador negativo de proliferación celular. De estos genes el mejor estudiado es el RB1, cuya inactivación conlleva a un crecimiento celular desordenado y finalmente a la formación de un tumor. El RB1 se localiza en el cromosoma 13, banda q14.2 (2). Constantes mutaciones en el gen RB1 predispone a un individuo a desarrollar un tumor (5). La herencia de mutaciones en el RB1 predispone a una gran variedad de nuevos cánceres. El riesgo de aparición de segundos tumores aumenta con la exposición a radioterapia (6).

El RB1 se asocia además con el retinocitoma, retinoblastoma trilateral (afectación de la glándula pineal) y con segundos tumores no oculares en la edad adulta como el osteosarcoma de cráneo y huesos largos, sarcoma de partes blandas y melanomas cutáneos. En la mayoría de los casos el retinoblastoma se diagnostica en estadios avanzados; la leucocoria es la forma más frecuente de presentación (70 %), seguida por el estrabismo (20 %). Otras formas incluyen heterocromía del iris e hifema espontáneo (2). Los hallazgos histopatológicos más comunes del retinoblastoma son la neovascularización, necrosis y calcificación (7). Los tumores más diferenciados se caracterizan por la presencia de las rosetas de Flexner-Wintersteiner y de Homer-Wright (2).

El retinocitoma es un tumor benigno de retina, que aparece de novo y no como resultado de la regresión de un retinoblastoma, y que se presenta como una masa gris, translúcida y elevada con alteración del epitelio pigmentado de la retina alrededor de la lesión. En ocasiones produce siembras vítreas calcificadas, sin malignizarse (2).

La transformación maligna de un retinocitoma en retinoblastoma es rara. En una serie de 17 pacientes con

retinocitomas, hubo malignización sólo en 1 paciente (4 %) (3). No debe olvidarse que las implicaciones genéticas del retinocitoma son las mismas del retinoblastoma, por ello deben hacerse exploraciones fundoscópicas periódicas en pacientes con retinocitoma (2).

Estudios histopatológicos demuestran que el retinocitoma se compone de células retinianas bien diferenciadas, de apariencia benigna, y se caracteriza por la ausencia de mitosis y necrosis tumoral (3). Un diagnóstico correcto y a tiempo es esencial para brindar una adecuada orientación genética y así minimizar el riesgo de retinoblastomas en futuras generaciones (9).

El tratamiento del retinoblastoma es complejo y depende de la lateralidad, tamaño, localización, número de tumores, presencia de siembras vítreas y signos de invasión extraocular. Tiene como objetivo principal salvar la vida del paciente, en segundo lugar preservar el globo ocular y, si es posible, la visión (2).

Entre las opciones terapéuticas disponibles está la quimioterapia actualmente la administración de dos drogas (carboplatino y vincristina) y posterior tratamiento focal (radioterapia de haz externo) ha demostrado ser más beneficioso que el uso de más de dos drogas, al reducir sus efectos tóxicos (1). El carboplatino se ha administrado vía subconjuntival en modelos experimentales, con reducción de la masa tumoral en un 90 % del tamaño inicial y sin hallazgos histológicos de toxicidad (10). La radioterapia externa es un buen método terapéutico dado que el retinoblastoma es radiosensible, aunque con muchos efectos secundarios (2). La placa de radioterapia más usada es la placa de rutenio 106 (11). Actualmente se han diseñado placas de menor tamaño para retinoblastomas pequeños y con menor afectación de tejido ocular sano (12); se pueden asociar a otros tratamientos como la termoterapia transpupilar, quimiorreducción, o crioterapia. La fotocoagulación con láser y la crioterapia es empleada para tumores pequeños ubicados en el ecuador o anteriores al ecuador del ojo. En relación con la termoterapia asociada a la quimiorreducción se ha determinado que el aumento de la temperatura tumoral (de 6 ° a 10° C), por encima de la basal, es sinérgica con la quimioterapia y provoca una muerte celular más efectiva (2). La enucleación está indicada si existe invasión masiva del globo ocular sin posibilidad de visión útil (2) como en el caso descrito, o en los casos donde la quimiorreducción fracasa debido al riesgo elevado de recurrencias con otras modalidades terapéuticas. Debe llevarse a cabo con una mínima manipulación y obligatoriamente obtener una porción grande de nervio

óptico⁽¹³⁾. La exenteración orbitaria se reserva para casos avanzados con invasión extraocular. Cuando se demuestra invasión del SNC y/o ganglios linfáticos no es necesaria realizarla⁽¹⁴⁾. Existen técnicas de exenteración con buenos resultados estéticos, como la colocación de un implante orbitario y la conservación de los párpados y fondos de saco conjuntivales⁽¹⁵⁾.

REFERENCIAS

1. Wilson M, Haik B, Liu T, Merchant T, Rodriguez C. Effect on ocular survival of adding early intensive focal treatments to a two drugs chemotherapy regimens in patients with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:397-406.
2. Martin N, Coll M, Garcia J, Sanchez J, Triviño E, Guitart M, Gil J. Retinoblastoma. *Ann Oftal.* 2001;9:74-92.
3. Singth A, Santos M, Shields C, Shields J, Eagle R. Observations on 17 patients with retinocitoma. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:199-205.
4. Urreta J, Arango M, Ohlgisser S, Barbosa G. Retinoblastoma. *Rev Colomb Cancerol.* 2005;9:60-61.
5. Sampieri K, Hadjistilianou T, Mari F, Mencarelli M, Cetta F, Manoukian S, et al. Mutational screening of the RB1 gene in italian patients with retinoblastoma reveals novel mutation. *J Hum Genet.* 2006;51:209-216.
6. Kleinerman R, Tucker M, Tarone R, Abramason D, Seddon J, Stovall M, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *J Clin Oncol.* 2005;23:2272-2279.
7. De Sousa F, Martins M, Torres V, Dias A, Lowen M, Pires L, et al. Histopathologic findings in retinoblastoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:327-331.
8. Hadjistilianou T, De Francisco S, Martone G, Malandrini A. Retinocytoma associated with calcified vitreous deposits. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:349-351.
9. Kiratli H, Bilgic S. Multiple bilateral retinomas. A case study. *J Fr Ophthalmol.* 2006;29:58-60.
10. Van Quill K, Dioguardi P, Tong C, Gilbert J, Aaberg T, Grossniklaus H, et al. Subconjunctival carboplatin in fibrin sealant in the treatment of transgenic murine retinoblastomas. *Ophthalmology.* 2005;112:1151-1158.
11. Pochop P, Malis J, Simova B, Malec J, Palkoskova P. Use of ruthenium 106 in retinoblastoma treatment. *Cesk Slov Oftalmol.* 2005;61:192-197.
12. Schueler A, Fluhs D, Anastassiou G, Jurklics C, Sauerwein W, Bornfeld N. Beta-ray brachytherapy of retinoblastoma: Feasibility of a new small-sized ruthenium-106 plaque. *Ophthalmic.Res.* 2005;38:8-12.
13. Kanski J. *Oftalmología clínica.* 5ª edición. Madrid, España: Elsevier España, S.A.; 2004:345.
14. Chantada G, Fandino A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40:158-161.
15. Krasny J, Novak V, Otradovec J. The orbital implant after exenteration of the orbit with the preservation of the eyelids and the conjunctival sac. *Cesk Slov Oftalmol.* 2006;62:94-99.

DIRECCIÓN: Av. Chopín. Residencias “Los Arboles”. Torre “Bucare”, piso 10, Apto 10 D. Tlf: 7517065. E – mail: danielguarache@gmail.com. Colinas de Bello Monte.