

Retinoblastoma

I. Aerts, L. Lumbroso-Le Rouic, M. Gauthier-Villars, H.-J. Brisse, X. Sastre-Garau, F. Doz

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más frecuente en la infancia. Su incidencia es de 1/15.000 nacimientos. En alrededor del 60% de los casos, el tumor es unilateral, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 2 años: la mayoría de estas formas son hereditarias. En el 40% de los casos, el tumor es bilateral y siempre hereditario, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 1 año. El retinoblastoma hereditario constituye un síndrome de predisposición genética al cáncer: una persona portadora de una mutación constitucional del gen RB1 presenta un riesgo mayor del 90% de desarrollar un retinoblastoma y, además, está expuesta al riesgo de un tumor secundario. Los dos signos reveladores más frecuentes son la leucocoria y el estrabismo. El estudio del fondo de ojo permite el diagnóstico y las pruebas de imagen pueden contribuir a él. El tratamiento de los pacientes debe tener en cuenta varios factores: el potencial visual, el carácter posiblemente hereditario de la afección y el riesgo vital. En los países industrializados, su pronóstico es bueno, pues más del 95% de los niños se curan; sin embargo, los pacientes con una forma hereditaria de retinoblastoma corren el riesgo de desarrollar cánceres secundarios y, por tanto, de tener una esperanza de vida menor. En los países pobres, el diagnóstico suele ser demasiado tardío y a menudo no se dispone de medios terapéuticos, por lo que el retinoblastoma suele ser mortal. En las formas unilaterales, suele ser necesaria la enucleación y el tratamiento adyuvante está indicado dependiendo de los factores de riesgo histológicos. El tratamiento conservador para al menos un ojo es posible en la mayoría de las formas bilaterales: crioterapia, láser, braquiterapia con disco de yodo, termoquimioterapia. Las indicaciones de radioterapia externa se limitan en la actualidad a los tumores voluminosos con diseminación vítrea o a las recidivas, debido a los efectos tardíos, como los sarcomas secundarios en el territorio irradiado. Son precisos un seguimiento a largo plazo y una información precoz de los pacientes y de su familia sobre los riesgos de transmisión y de tumores secundarios.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Cáncer infantil; Retinoblastoma; Enucleación; Hipertermia; Quimioterapia neoadyuvante; Tumor secundario

Plan

■ Introducción	2	■ Seguimiento y resultados terapéuticos	6
Genética	2	Formas localizadas	6
■ Diagnóstico	2	Formas con afectación extraocular	7
Circunstancias del descubrimiento	2	■ Información genética a las familias y a los pacientes	7
Diagnóstico positivo y diferencial	2	Riesgo para un niño con un progenitor afectado por un retinoblastoma	7
■ Estudio de extensión	2	Riesgo en la fratría de un hermano con retinoblastoma	7
Estudio de extensión intraocular	2	■ Conclusión	7
Estudio de extensión locorregional	3		
Estudio de extensión a distancia	3		
■ Tratamiento	4		
Principios generales	4		
Retinoblastoma unilateral	4		
Retinoblastoma bilateral	5		

■ Introducción

El retinoblastoma es el tumor maligno ocular más frecuente en la infancia. Su incidencia es de 1/15.000-1/20.000 nacimientos, con una proporción varones/mujeres de 1,5/1. En alrededor del 60% de los casos, el tumor es unilateral, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 2 años y la mayoría de estas formas no son hereditarias; en el 40% de los casos, el tumor es bilateral y siempre hereditario, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 1 año ^[1].

Genética

El retinoblastoma es un modelo de desarrollo tumoral por defecto de antioncogén. El gen *RB1*, que fue el primer gen supresor tumoral sospechado ^[2] y después identificado ^[3], desempeña un papel fundamental en la regulación del ciclo celular. Se sitúa en el brazo largo del cromosoma 13 (banda 13q1.4) y posee 27 exones. El desarrollo de un retinoblastoma se relaciona con la inactivación necesaria (pero probablemente no suficiente) de los dos alelos del gen *RB1*, por mutación o delección. En los niños predispuestos (portadores de formas familiares, bilaterales, pero también en el 10% de las formas unilaterales), el primer acontecimiento es constitucional y todas las células del organismo portan el alelo mutado. La segunda alteración es adquirida y está presente sólo en las células tumorales; en los otros niños (la mayoría de las formas unilaterales), estos dos acontecimientos son somáticos y adquiridos a nivel de una célula retiniana. Estos datos confirman la hipótesis propuesta por Knudson en 1975. Hay que destacar que el 90% de los retinoblastomas son formas esporádicas, mientras que las formas familiares (al menos dos casos en la familia) sólo suponen el 10%: la transmisión de estas últimas es autosómica dominante, con una penetrancia elevada, superior al 90% y ha quedado claro que la mayoría de las formas hereditarias se deben a neomutaciones.

- El análisis genético se basa en pruebas moleculares sofisticadas:
- la búsqueda directa de una mutación constitucional del gen *RB1* a partir de una muestra de sangre ^[4-7]. En la mayoría de los casos, son mutaciones puntuales o, en ocasiones, delecciones. En pocas ocasiones se identifica una reorganización compleja del gen en el brazo largo del cromosoma 13, asociado a un retraso psicomotor y pondoestatural e incluso a un síndrome malformativo ^[8];
- la búsqueda directa de las dos mutaciones somáticas del gen *RB1* consideradas las responsables del retinoblastoma cuando se ha realizado una enucleación. Después se realiza una prueba constitucional para buscar la presencia de una de las dos alteraciones;
- la identificación indirecta (cuando no se identifica ninguna alteración del gen *RB1*) de marcadores intragénicos o que flanquean el gen *RB1* comunes en los familiares del niño afectado;
- el estudio de la pérdida de alelo en las células tumorales.

El gen *RB1* suprime el tumor de forma pleiotropa. Su alteración predispone también en los 5 primeros años de vida a una rara afectación ectópica intracraneal de las células fotorreceptoras de la glándula pineal (retinoblastoma trilateral) ^[9,10], cuyo pronóstico es pésimo, así como a otros cánceres primarios cuyo riesgo relativo de aparición secundaria se ha estimado en 13 a los 35 años ^[11]. Estos segundos tumores son sobre todo sarcomas óseos y de los tejidos blandos ^[12], con una mayor frecuencia que llega al 30-50% a los 20 años en las series históricas de pacientes irradiados ^[13-15].

■ Diagnóstico

Circunstancias del descubrimiento (Fig. 1)

Hay dos signos reveladores especialmente frecuentes: la leucocoria y el estrabismo. La leucocoria es el signo de alerta en más del 50% de los casos; al principio, sólo se identifica en determinados ángulos de visión y en ciertas condiciones de iluminación, pero se observa claramente en las fotografías con flash: un reflejo pupilar anómalo referido por los progenitores debe alertar al médico



Figura 1. Leucocoria. Circunstancia del descubrimiento frecuente: un reflejo en blanco en la pupila indica la localización del tumor.

incluso si no se observa en la exploración física. El estrabismo, que traduce una mala visión, se vuelve constante con rapidez y no se debe confundir con un espasmo de acomodación fisiológico del lactante. En muchos casos, los progenitores refieren estos síntomas, pero no son tenidos en cuenta por los médicos; sólo se observan de forma retrospectiva cuando el diagnóstico de retinoblastoma se establece definitivamente varios meses después. Sin embargo, una consideración precoz de estos síntomas puede permitir el diagnóstico en un momento en el que el volumen tumoral intraocular es menor y/o la morbilidad de los tratamientos puede reducirse. El diagnóstico de retinoblastoma también se puede establecer durante una detección sistemática familiar ^[16] o en un fondo de ojo que se efectúa por un síndrome malformativo que asocia un retraso pondoestatural y psicomotor, junto con una anomalía citogenética identificada que afecta a la región 13q14 ^[8]. Otras circunstancias del diagnóstico son menos habituales y suelen corresponder a formas evolucionadas en las que los síntomas iniciales se han pasado por alto en ocasiones: signos inflamatorios locales, buftalmos, anisocoria, heterocromía iridiana, exoftalmos.

Diagnóstico positivo y diferencial

El diagnóstico suele establecerse mediante la exploración del fondo de ojo (FO) bajo anestesia general (AG) en un medio especializado (Fig. 2). Se observa un aspecto característico de tumor blanquecino, que se acompaña de una dilatación angiomatosa de los vasos (forma endofítica), a menudo implantado en el polo posterior de la retina. En ocasiones, puede ser difícil visualizar los tumores si existe un desprendimiento de retina (forma exofítica) o una hemorragia vítrea. El diagnóstico puede ser complejo sólo en estas formas infrecuentes con un aspecto atípico en el fondo de ojo: los principales diagnósticos diferenciales son la enfermedad de Coats (afectación retiniana unilateral, más frecuente en varones, con telangiectasias y exudados subretinianos de aspecto amarillento), la infestación ocular por *Toxocara canis* (en un contexto epidemiológico y en niños mayores), la persistencia de un vítreo primitivo y algunas formas de uveítis que pueden simular las raras formas infiltrantes difusas de retinoblastoma.

Varias pruebas radiológicas ^[17], como la ecografía (realizada idealmente durante el FO bajo AG) y la resonancia magnética (RM) pueden contribuir al diagnóstico (Fig. 2), al mostrar una masa endocular tisular vascularizada, que contiene microcalcificaciones en el 90% de los casos.

■ Estudio de extensión

Estudio de extensión intraocular

Se realiza mediante FO bajo AG, idealmente con oftalmoscopia indirecta con casco de Schepens y una lupa que permita visualizar toda la retina desde el polo posterior hasta la zona más anterior u ora serrata.

Esta exploración, completada con la ecografía, precisa la uni o bilateralidad de las lesiones, el número de tumores, su situación en la retina, su relación con la papila del nervio óptico y la mácula, sus dimensiones en diámetro y en grosor, así como la existencia de una invasión localizada o difusa del vítreo. En la actualidad, esta evaluación se completa en un medio especializado con las

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4131837>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4131837>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)