

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

RETINOBLASTOMA

(Revisión de los casos registrados de los
años 1961 a 1978).

HOSPITAL ROOSEVELT

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

LUIS AUGUSTO VELAZQUEZ DE LEON

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	2
III. Justificaciones	3
IV. Antecedentes	5
V. Hipótesis	21
VI. Material y Métodos	23
VII. Resultados	25
VIII. Conclusiones	39
IX. Recomendaciones	41
X. Bibliografía.	43

I. INTRODUCCION

El retinoblastoma es una neoplasia ocular maligna frecuente en niños, es un tema muy extenso y del cual tenemos muy poca información en los libros de texto corrientes que hay en nuestro medio y del cual existen ciertas dudas sobre el tema.

La finalidad perseguida con el siguiente trabajo que expongo, es la de divulgar la entidad oftalmológica que probablemente cobra más víctimas cegando la vida de pequeños niños, que con diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado podrían hasta en un 90% de los casos, ser salvados y llevar una vida casi por completo normal.

En este trabajo presentaré una recopilación de lo más importante del retinoblastoma en sus características clínicas; historia de la enfermedad, su incidencia, consideraciones eugenésicas, herencia, diagnóstico diferencial, métodos diagnósticos, tratamiento, pronóstico y metástasis. Espero que para el lector estas páginas contribuyan en algo el mejoramiento de la atención médica de nuestra niñez, enfocando nuestra atención a este problema que lejos de ser raro es frecuente en nuestro medio.

II. OBJETIVOS.

- 1) Contribuir a que con información adecuada se propicie: detección temprana del retinoblastoma.
- 2) Hacer conciencia en los médicos generales y pediatras - para la detección precoz del retinoblastoma y dar así el tratamiento urgente indicado.
- 3) Aprender y dar a conocer mejores métodos de diagnóstico.
- 4) Aportar nuevos datos experiencias y conocimientos tratando con ello de despertar inquietudes para futuras investigaciones.
- 5) Conocer las razones por las cuales el retinoblastoma - aún es una entidad altamente fatal en nuestro medio.
- 6) Analizar las características clínicas, manejo, tratamiento y pronóstico de los niños afectados de retinoblastoma en el Hospital Roosevelt.

III. JUSTIFICACION

El retinoblastoma es un tumor maligno que afecta a infantes y niños, y es principal causa de cirugía oftalmológica mutilante en nuestro medio y por consiguiente causa de problemas.

Es necesario emprender un estudio consciente de este tema - para ver la necesidad de que el médico general conozca su - frecuencia, diagnóstico precoz, tratamiento y pronóstico, ya - que la mortalidad en nuestro medio es muy elevada y debemos de tratar de hacer lo posible por su detección temprana.

IV. ANTECEDENTES

Retinoblastoma. El retinoblastoma es un tumor maligno del órgano de la visión que se desarrolla en las capas nucleares de la retina presentando un origen claramente neuroectodérmico. El -- multicéntrico y puede ocurrir que uno o más focos se desarrollen independientemente en cada retina o en cada ojo.

Características Clínicas: El signo más tempranamente registrado es la leucocoria cuyo término denota literalmente "pupila blanca" y representa la imagen que provee el crecimiento de una masa blanquecina que sustituye el reflejo normal del ojo, -- suele llamársele "pupila amaurótica" pues cuando esto ocurre -- está virtualmente perdida la visión de la porción de retina afectada, da el aspecto de un "ojo de gato".

Reportes convincentes denotan que hasta en un 22% puede presentarse estrabismo como signo de retinoblastoma. Proptosis es el signo probablemente más tardío e implica proliferación del tejido formado e implica proliferación del tejido neoformado -- por fuera de la esclerótica con infiltraciones orbitarias y muy -- probablemente con metástasis a distancias. Se acepta que existen dos formas de proliferación del tejido afectado, siendo ésta -- ENDOFÍTICA cuando el tejido se circunscribe a ocupar la cavidad vítrea y EXOFÍTICO cuando a través de la esclera se insinúa hacia los tejidos exteriores del globo ocular.

Histológicamente suele presentar una variedad de disposiciones celulares pero priva la formación de rosetas. Estas células son más diferenciadas de la serie espongioblástica, estas células se sitúan alrededor de los vasos neoformados debido a su necesidad de suministro de sangre. El tumor se presenta preferentemente -- en niños de 0 a 6 años con mayor frecuencia, pero existen reportes de casos de edades mayores y aún, escasas personas que han

Dado que el diagnóstico, desgraciadamente en la mayor parte de veces tardío, la mortalidad es generalmente alta. En los lugares donde existe buena referencia y los equipos multiprofesionales, juegan un papel importante: la letalidad disminuye considerablemente.

Las complicaciones son generalmente las derivadas de la diseminación intraorbitaria tanto a los tejidos blandos como a los tejidos duros y de mayor importancia la diseminación hematológica que provoca siembra a distancia y que termina en hacer el pronóstico más sombrío.

Con el fin de aclarar y ampliar los conceptos generales apuntados, se harán las siguientes consideraciones.

REVISION DE CONCEPTOS

El retinoblastoma es un tumor congénito altamente maligno - que se levanta multicentricamente en una o ambas retinas (7) es embrionario y nace de las capas nucleares de la retina (1, 9, 22).

Su origen es múltiple, en la retina de un ojo puede haber varios orígenes independientes y más aún, aparecer en ambas retinas sin que uno sea consecuencia del otro (7, 12).

Los retinoblastomas fueron antiguamente llamados gliomas, - término inapropiado y confuso que implica su identidad con glioma del cerebro y fue descartado en favor del término más moderno apropiado y descriptivo.

El neuroblastoma del Sistema Nervioso Central tiene mucho en común con el retinoblastoma, estos neoplasmas neuroectodérmicos altamente malignos se presentan en niños de 0 a 6 -

años y despliegan características citológicas similares cuando son bien diferenciados, puede haber formación parcial o total - de rosetas que es la forma histológica característica del retinoblastoma; una característica importante de estos tumores, es que sufren calcificación y necrosis (7, 15, 20).

Respecto a su incidencia, según Weller (2), en un estudio hecho en Holanda en 1941, encontró 1 por cada 34,000 nacimientos vivos, Neel (22) más recientemente en un estudio en Michigan E.E.U.U., encontró 1 caso por cada 23,000 nacimientos vivos.

Palomino D. (23) encontró en México un caso por cada 2,165 nacimientos vivos.

Tumores bilaterales se presentan en 30 a 35%;
Tumores unilaterales 60 a 70%.

Respecto a la edad de los pacientes, el retinoblastoma aparece por lo regular dentro de los primeros 2 años de vida, promedio - 18 meses (19, 14, 20).

El sexo no tiene influencia ni en la aparición del tumor ni en la transmisión hereditaria (7, 14, 16).

Respecto a la raza parece ser más frecuente en la raza negra - por su mayor incidencia, pero hasta el momento no se ha demostrado porqué. (6, 7).

Dentro de las consideraciones eugenésicas: padres no afectados con un hijo afectado de retinoblastoma, tiene de 5 a 6% de probabilidades de tener otro hijo con esta neoplasia, si el padre - tiene retinoblastoma hay 50% de probabilidades que cada hijo - que nazca lo contraiga; un paciente que haya sobrevivido de - retinoblastoma tiene el 25% de probabilidades de tener otro hijo con retinoblastoma (2, 12, 14).

Anomalías Asociadas:

Niños con retinoblastomas tienen probabilidad de tener retraso mental. Existe una delección del brazo largo del cromosoma 13 y si hay anomalías más severas, el brazo de este cromosoma es más largo (10, 7, 20).

Otros pacientes con retinoblastoma desarrollan otro tipo de cáncer, por ejemplo sarcoma osteogénico secundario a tratamiento con radioterapia a la órbita (6, 8).

Herencia: se transmite con carácter autosómico dominante y hay mutaciones espontáneas.

Los tumores bilaterales se consideran hereditarios aunque no se demuestre que alguno de los padres manifieste caracteres. Hay 5% de portadores inaparentes sin manifestaciones y pueden pasarlo en un 50% a sus hijos, uno de cada 2 hijos puede heredarlo. De las formas hereditarias, un 25% a 40% tienen retinoblastoma unilateral, 60 a 65% es bilateral.

El retinoblastoma es causado por dos eventos: 1) en la célula germinal, 2) en la célula somática. La virosis parece jugar un papel importante en la oncogénesis del tumor. La evidencia acumulativa sugiere una tercera categoría que es la asociación de esta neoplasia a un síndrome que resulta de alteraciones en la estructura del brazo largo del cromosoma 13 (14, 7, 20).

Los estudios cromosómicos de los pacientes con retinoblastoma tanto casos esporádicos como familiares, han resultado todos normales.

Diversos autores concuerdan que es posible dividir los retinoblastomas (R) en 2 grupos, A y B.

El grupo A está formado por los R-bilaterales más el 15% de los unilaterales (los que tienen antecedentes familiares) y el grupo B formado por los unilaterales esporádicos.

El grupo A ocupa alrededor del 35-40% de todos los casos.

Hoy se cree que en el grupo A la herencia es de tipo dominante, pero de penetración incompleta, y que tal vez su transmisión no se haría por un sólo gen.

Knudson (12) ha propuesto una teoría que está siendo aceptada por todos los autores que para que se produzca el tumor, es necesario una doble mutación, esta vez somática. Solo las células que en el grupo A la primera mutación sería precigótica, y por esto son hereditarios y la segunda Post-cigótica.

En el grupo B de casos esporádicos unilaterales, se producirían dos mutaciones post cigóticas por lo cual no se heredan. Los genes mutados actuarían produciendo un factor oncogénico al que la retina sería muy sensible.

Existirían portadores sanos o silenciosos en los que solo estaría presente solo la primera mutación precigótica. Respecto a las dos mutaciones post cigóticas en que el tumor no se hereda, hacen excepciones aquellos casos muy raros, en los cuales de padres aparentemente sanos, nacen varios hermanos con retinoblastoma, lo más probable es que se trate de un mosaicismo gonadal de los padres y que los genes normales o patológicos se transmitan solo por azar.

Considerando las características y gravedad tan distintas del grupo A y B, compartimos la opinión de diversos autores, de que urge encontrar un test que nos permita diferenciar ambos grupos. Existe una clara predominancia de mujeres afectadas por retinoblastoma del tipo A, familiar lo que podría hacer --

pensar en la existencia de un ligamento del cromosoma X, éste no sería, sin embargo, el único índice de localización cromosómica, ya que Howard (10) en 1974, en una revisión sobre este tema, encontró ocho casos de retinoblastoma en los que existía una delección o anillo de los brazos largos del cromosoma 13.

Esto debe considerarse con cierta reserva, ya que se han encontrado alrededor de 40 pacientes de esta alteración sin retinoblastoma. También se ha descrito este tipo de tumor en otras alteraciones cromosómicas, especialmente trisomías, aunque con una frecuencia mucho menor. Solo se justifica entonces, hacer cariogramas en aquellos retinoblastomas en los que exista retardo mental o malformaciones múltiples, ya que es siempre normal en el resto.

Interesantes son también los trabajos de Días y Kabak (11) sobre la actividad de la enzima Deshidrogenasa Láctica del humor acuoso. (Estos autores encontraron niveles de esta enzima 10 a veinte veces superiores, respectivamente en los pacientes portadores de retinoblastoma, que en los controles. Aún Mas Kabak (11), encontró que la relación entre las fracciones Sub₁ y Sub₅ (DLHA₁ DLHA₅) es mayor que en 5 en los retinoblastomas y en los controles no pasan de 1.4. Así se buscan portadores según Knudson (12).

Patología.

Aspecto macroscópico del tumor: el tumor presenta diversos aspectos; al principio es una masa amarillenta cubierta de vasos suaves friables, granulosa, otras veces es blanco grisácea por la presencia de zonas de necrosis y de calcificación.

Esta masa suele estar firmemente adherida a la retina, la que por lo general no está desprendida o solamente se desprende en relación con el tumor. El tumor cambia de aspectos cuan-

do perfora la esclerótica y se proyecta al exterior; se presenta de color rojizo, exudante y sangrante; de aspecto de l cabeza de hongo, en las metástasis puede tomar color abigarrado por la presencia de hemorragias y zonas de necrosis. Las calcificaciones del tumor son muy frecuentes, y hasta el 70% de éstas pueden ser vistas a través del examen oftalmoscópico o estudios radiológicos (7, 15).

Consideraciones Histológicas:

El retinoblastoma compuesto por pequeñas células redondas o poligocnales, uniformes con escaso citoplasma y un núcleo largo y rico en cromatina que se colorea profundamente con hematoxilina y una gran actividad mitótica, una común e importante característica es la multiplicidad de focos de origen que pueden ser independientes.

El retinoblastoma en su primer tipo está compuesto por retinoblastos altamente indiferenciados, se observan grandes áreas de hemorragia, necrosis y calcificaciones.

El segundo tipo de retinoblastoma está compuesto por células más diferenciadas de la serie espongiblastica, se sitúan alrededor de los vasos neoformados debido a la necesidad de suministro de sangre por su rápido crecimiento, este tumor con formación de rosetas es clasificado como Neuroepitelioma. Además estas células en roseta representarían elementos fotorreceptores conos y bastones embrionarios.

El retinoblastoma indiferenciado es el más común y maligno con tendencia frecuente a producir metástasis hemática más temprana.

El retinoblastoma por su forma de crecimiento se le denomina EXOFÍTICO y se refiere a que el tumor llega del núcleo exter-

no de la retina y crece en el espacio subretiniano, empujando la retina hacia adentro, y el tipo ENDOFITICO que es aquel que crece a partir de las células del núcleo interno y se extiende como una masa a la cavidad vitrea.

Este tumor tiene especial afinidad por el nervio óptico. Las células del retinoblastoma pueden extenderse a lo largo del nervio por unos cuantos milímetros, así que una buena sección del nervio por lo menos 10 mms en el momento de la enucleación, evitará la propagación.

También puede extenderse el tumor al espacio vaginal del nervio óptico sin invasión de éste, haciéndolo por extensión de la coroides.

El retinoblastoma extraocular (7) o en lugares metastásicos, tiene aspecto histológico diferentes Rosetas o pseudorosetas, rara vez son vistas y las áreas de necrosis y calcificaciones están ausentes. Las células son más grandes con más citoplasma y esto probablemente debido a que el factor que las células no están firmemente comprimidas como en el ojo donde tienen que crecer en contra de una tasa alta de presión tisular.

Presentación Clínica.

La manifestación clínica más frecuente es Leucocoria (ojo de gato amaurotico), que según la literatura mundial se presenta en un 88% de los pacientes.

El tumor puede manifestarse en diversas formas: dependiendo esto del tiempo de evolución y la severidad del caso, como dijimos anteriormente, a muy temprana edad puede notarse un brillo raro en la pupila (leucocoria).

En un 22% el primer signo es estrabismo, esto es cuando el tumor envuelve la región macular. Hay pérdida gradual de la visión en número variable de casos y glaucoma secundario cuando el tumor llega a la coroides crece rápidamente, dando lugar a una gran masa protruyente. Con menor frecuencia puede haber como primera manifestación hipema espontánea, anisocoria, edema palpebral queratitis y en estados avanzados uveitis endoftalmitis y panoftalmitis, desprendimiento de retina o hipopion como consecuencia de la inflamación intraocular. Como una complicación más tardía aún extensión extraescleral que interesa la órbita y exoftalmos. El tumor se extiende a través de las capas de la retina hacia el vitreo, invade directamente la coroides, vasos cercanos al disco, nervio óptico, esclerótica y tejidos extraoculares (13).

En nuestro medio el motivo de consulta principal es la protrusión del globo ocular (Proptosis) en un 88%, y muchas veces con invasión a ganglios preauriculares submaxilares, y cervicales del mismo lado de la lesión y es por lo avanzado del proceso y una consulta tardía.

El tumor presenta cuatro etapas clásicas.

- 1- La tumoración ocular-- Leucocoria,
- 2- Etapa glaucomatosa (ojo de buey), hay hipertensión ocular -- "período doloroso"
- 3- Tercera etapa o de crecimiento extraocular (de perforación) -- "período de alivio", puede haber secreción purulenta.
- 4- Período de metastasis: Se realiza por dos vías: Linfáticas hacia ganglios parotídeos, submaxilares y cervicales. Por vía Sanguínea: a cualquier sitio del organismo óseo: hígado, pulmón, bazo, sistema nervioso central, sistema óseo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

- 1- Vitreo Primario Hiperplásico
- 2- Parásito Intraocular
- 3- Fibroplasia retrolental
- 4- Retinitis exudativa externa
- 5- Fibrosis retiniana masiva
- 6- Leucemia mieloide aguda

Método diagnóstico.

Efectuar Rayos "X" de órbita, cráneo y forámen óptico, se puede observar calcificaciones en un 70% (7, 15) se observa como un moteado granular. El forámen óptico puede revelar engrosamiento y aumento del tamaño provocado por la invasión del nervio óptico.

Examen de médula Osea para descartar infiltración, citocentrifugación y papanicolau de Líquido cefaloraquídeo, para detectar "siembra" de células malignas, hacer exámenes de Fosfatasa alcalina, transaminasa glutamina pirúvica y transaminasa -- glutámico oxalacética, creatinina, Nitrógeno de urea, para -- evaluar la función renal y hepática por uso de citostáticos.

Examen de Deshidrogenasa láctica en humor acuoso para buscar "portadores".

Las ultrasonografía puede indicar la presencia de una masa sólida cuando en el examen oftalmoscópico es difícil detectarla. Se puede transiluminar el globo ocular enucleado, puede diferenciar una masa sólida o quística, estos tumores de origen neuronal secretan catecolaminas; se ha encontrado en pacientes -- con retinoblastoma la excreción de ácido vanilil mandélico aumentado, y el ácido vanílico en pacientes con neuroblastoma. Kabak y Brawn (11) estudiaron la excreción urinaria de ácido-

vanilil mandélico y ácido vanílico, se encontraron valores muy altos y concluyó que nos ayuda precozmente a encontrar un producto bioquímico resultante de esta enfermedad.

Tratamiento.

En Guatemala, así como en otros países Latinoamericanos, el tratamiento ha consistido en cirugía y algunos casos con radioterapia y quimioterapia.

La exenteración ya no se efectúa en el Hospital Roosevelt, y a que se toma muy en cuenta que la misma cirugía hace que se diseminen células malignas rápidamente.

Este tratamiento debe ser precoz, pero aún en casos tardíos, debe practicarse la enucleación para liberar al niño de la evolución dolorosa del tumor.

Hacer enucleación si es unilateral y el ojo que se considera normal debe ser examinado bajo anestesia general y cada dos meses por tres veces, y luego cada seis meses. Si el tumor es bilateral, el ojo más afectado debe ser enucleado y el otro debe ser estudiado y tratado con radiumterapia y quimioterapia. Si no hay visión en ambos ojos, hacer enucleación bilateral (paliativo).

La quimioterapia se ha usado como adyuvante de los otros métodos para inhibir la mitosis de tipos celulares indiferenciados, actúa al inhibir el sistema hematopoyético, produce leucopenia y plaquetopenia, por lo que debe vigilarse la citología hematológica (13).

La radioterapia es de gran valor por ser este un tumor radiosensible, se le aplica por medio de tubos diseñados especialmente con el objeto de aplicarlos en 3 campos: orbitario anterior temporal y nasal.

También se ha usado Irradiación y quimioterapia con (TEM) - TrietilenMetanamina I.M. ya que se logró un 80% de éxito - con éste. La dosis es de 0.08 mg Kg/peso. En niños menores de 6 meses 0.06 mg Kg/peso. Actualmente ya no se emplea - ya que es muy tóxico y no tiene un efecto muy específico.

El factor más significativo del tratamiento del retinoblasto - es el estadio en que se encuentra la enfermedad. Cuando ha llegado a órbita hay poca probabilidad de curaciones.

Metástasis, el pronóstico es completamente desesperante.

Clasificación según REESE Y ELLSWORTH

Grupo I. Muy favorable

Tumor solitario menor de cuatro diámetros (DD) de disco en o detrás del ecuador, tumores múltiples ninguno mayor de 4 DD todos en o detrás del ecuador.

Grupo II. Favorable

Tumor solitario de 4 a 10 DD en o detrás del ecuador. Tumores múltiples de 4 DD a 10 DD detrás del ecuador.

Grupo III. Pronóstico Dudoso.

Cualquier tumor anterior al ecuador. Tumor solitario grande - mayor de 10 DD detrás del ecuador.

Grupo IV. Pronóstico desfavorable

Tumores múltiples, algunos mayores de 10 DD, cualquier lesión extendiéndose anteriormente a la otra serrata.

Grupo V. Pronóstico muy desfavorable

Tumores masivos afectando más de la mitad de la retina siembra en vítreo.

ELEGIBILIDAD:

1. Pacientes con retinoblastoma unilateral cuyos tumores fueron clasificados en grupo IV y V y no tienen enfermedad - metastásica detectable.

Enucleación ha sido efectuado como tratamiento primario - y radioterapia no ha sido usada.

2. Pacientes con enfermedad bilateral y en quien un ojo ha sido nucleado y el otro requiere radioterapia para control local. No hay metástasis detectable presente.
3. Pacientes con recurrencia orbital o enfermedad metastásica fueron del S.N.C. ya sea unilateral o bilateral.
4. Enfermedad gruesa o microscópica al final del corte del nervio óptico o afección del S.N.C. en casos unilateral o bilateral.

1. Grupo Profiláctico:

Para pacientes sin enfermedad metastásica evidente, unilateral y bilateral, en los cuales una enucleación ha sido efectuada y en los cuales no hay evidencia de extensión del tumor más allá del nervio óptico.

- a) Estadio IV o V en tumor unilateral
- b) Estadio IV o V en uno o ambos ojos en pacientes con tumor bilateral.

c) Enucleación en el ojo más afectado en pacientes con -
afección bilateral quienes requieren radioterapia com-
pleta en el otro ojo afectado.

a) Vinocristina 50 mg/Kg I.V. por un día (en pacientes
de 6 meses).

b) Ciclofostamida 5 mg/Kg por día P.O del día 1-10, -
repetir ambas drogas c/3 semanas por 15 meses.

2. Grupo tratado con Quimioterapéuticos:

Para aquellos pacientes con enfermedad recurrente o en -
fermedad metastásica cuando se hace el diagnóstico o sub-
secuente a la enucleación.

a) Vincristina 50 mg/Kg I.V. por un día

b) Ciclofosfamida 20 mg/Kg I.V. por un día con adecuado
líquido.

c) Adriamicina 2 mg/Kg por un día precedido por un Echo
cardiograma y un E.K.G. el cual es repetido previo a -
cada administración, debido a que esta droga es cardio-
tóxica.

Se repiten estas tres drogas cada 3 semanas por quince me-
ses, pero descontinuar Adriamicina después de un total de
ocho días dosis.

Radioterapia también será dada a la recurrencia local en
cada caso individual.

3. Grupo de Tratamiento Combinado:

Si la enfermedad está limitada a la evidencia microscópi-
ca del corte del nervio óptico o enfermedad más extensiva
del S.N.C. 5,000 rads serán dadas a la órbita, 3,000 rads -
a todo el cerebro y seis (6) dosis de Metrotexate intratecal

12 mg/M² cada semana en ambos casos, quimioterapia sistémica
como en el grupo profiláctico será instituido por un total de 15
meses.

Metástasis: El tumor puede diseminarse por vecindad. El tumor
se expande anteriormente y hay proptosis e invade el nervio óp-
tico que por gravedad cae a Líquido Cefaloraquídeo donde hay
una siembra de células malignas en el canal medular.

La diseminación por vía hematógena da metastasis al cráneo -
Sistema nervioso central a médula Osea, vísceras nobles como -
hígado, pulmón, bazo y sistema óseo.

Por vía linfática hay metástasis a ganglios preauriculares co-
rrespondientes, las metástasis son intracraneanas en el 50% de
los casos, 40% generalizadas, especialmente óseas, se reporta -
un 10% de invasión masiva a nariz y boca (16.24).

La muerte generalmente ocurre por propagación al sistema ner-
vioso central.

Pronóstico

El pronóstico del retinoblastoma es sombrío tanto por la gran -
mortalidad que ocasiona cuanto por el carácter hereditario del
tumor, se citan casos excepcionales de regresión espontánea -
del tumor por necrosis, calcificación y atrofia permanente del-
globo ocular. Esto es tan raro que no debe tomarse muy en -
cuenta, se dice que el calcio presente en grandes cantidades -
actúa como inhibidor del crecimiento tumoral. Si el diagnósti-
co es precoz en un caso unilateral y el tratamiento es adecua-
do, se obtiene un 80-90% de sobrevivencia. Si es bilateral, por lo
regular es de mal pronóstico.

En nuestro medio, existe un trabajo de revisión retrospectiva -

de 17 años que estudia características clínicas, mortalidad (4), y una revisión retrospectiva de 39 casos de 16 años en el hospital general San Juan de Dios.

Se encontró en estas revisiones, que la edad más frecuente en que se presenta el retinoblastoma es de 1 a 6 años, el sexo -- masculino fue el más afectado, el ojo derecho fue el más afectado y en (24) ambos ojos estaban afectados por igual, el nervio óptico estaba invadido en la mitad de los casos en que se comprobó infiltración. El tratamiento de elección fue enucleación más radioterapia y la mortalidad muy elevada; en nuestro estudio, la mortalidad fue similar y los retinoblastomas bilaterales en un estudio, se presentaron en un bajo porcentaje y en nuestro estudio se presentaron en un 30% en los últimos años.

V. HIPOTESIS

1. El retinoblastoma es un tumor que se diagnostica con mayor frecuencia entre 1 y 2 años.
2. El retinoblastoma afecta por igual a ambos sexos.
3. La manifestación inicial más frecuente es la leucocoria.
4. En pacientes con retinoblastoma, es infrecuente encontrar antecedentes familiares.
5. El nervio óptico se encuentra invadido más o menos en la mitad de los casos.

VI. MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo consiste en un estudio retrospectivo de 52 - casos de retinoblastoma registrados y tratados en el Departamen - to de Oftalmología Pediátrica del año 1961 a 1978.

- Fuentes de trabajo: Archivo del departamento de Oftalmolo - gía Pediátrica libro solo operaciones de - cirugía oftalmológica pediátrica.
- Bibliográfico: Biblioteca de la Facultad de Ciencias Mé - dicas.
Biblioteca de Oftalmología del Hospital - Roosevelt.
Se revisó literatura mundial, (Index-Medi - cus).

Método: Se encontraron 60 casos de retinoblastoma de los cua - les se seleccionaron 52 casos que reunían los requisitos. Estos - pacientes tenían anatomía patológica comprobada de tumor.

Se tomaron en cuenta los siguientes factores: sexo, edad, lugar, procedencia, grupo étnico local, tumor tiempo, evolución ante - cedentes familiares, traumático, invasión, diagnósticos, enferme - dades asociadas, hallazgos Rx, tratamiento. Estos datos fueron - recopilados en el instrumento 1 (adjunto)

VII. RESULTADOS

Tabla No. 1

Porcentaje en relación a edad

EDAD	No. CASOS	PORCENTAJE
0 a 2	25	48%
3 a 4	17	33%
5 a 6	8	15%
7 a 8	2	4%

La tabla anterior muestra que en nuestro medio, el retinoblastoma afecta más frecuentemente a niños de 0 a 2 años de edad, en un 48%. De 3 a 4 años el 33%. El 96% de los casos, el retinoblastoma se presentó en las edades de 0 a 6 años.

Tabla No. 2

Porcentaje en relación a sexo

SEXO	No. CASOS	PORCENTAJE
Femenino	23	44%
Masculino	29	56%
Total	52	100%

El sexo masculino fue más afectado, aunque esto no es significativo, no hay distingo de sexo para el retinoblastoma según la literatura mundial.

Tabla No. 3

Lugar de Procedencia

	No. CASOS	%
Capital	15	28.84%
San Marcos	5	9.60%
Santa Rosa-Quiché	8	15.36%
Jutiapa-Quetz.	6	11.52%
Huehuet.-Escuintla-Antigua		
y Mazatenango	8	15.36%
Otros Departamentos	10	19.20%
TOTAL	52	100.00%

Observamos que del total de 52 pacientes, el 29% es procedente de la ciudad capital; el 71% de los pacientes provienen del interior de la república, tal como puede observarse en la tabla anterior.

Esta significativa diferencia probablemente es debido a la alta densidad de población de la capital, y además porque hay más facilidad de acceso a los servicios de salud. Esta alta incidencia del interior de la república será porque el retinoblastoma se está presentando con más frecuencia?

Tabla No. 4

Grupo Etnico

	No. CASOS	PORCENTAJE
Ladino	40	79%
Indígena	12	21%

Observamos que el grupo ladino fue el más afectado, 79%, y

en grado menor el indígena. En nuestro medio el grupo indígena prevalece en el área rural, tendría que ser más alto este porcentaje, probablemente hubo un error de clasificación en su admisión, aunque según la literatura mundial, no hay distinguos de raza para el retinoblastoma.

Tabla No. 5

Manifestaciones Clínicas

	No. CASOS	%
Leucocoria	22	44
Proptosis	44	88
Edema palpebral	4	8
Epífora	2	4
Hemorragia	7	14
Ulceración	8	16
Dolor	7	14
Ceguera	2	4
Fotofobia	1	2
Midriasis	1	2
Quemosis	4	8
Estrabismo	2	4
Agudeza visual dismn.	8	16
Adenopatía	2	4
Secreción purulenta	10	20

El porcentaje es sobre 50 pacientes. Dos pacientes no tenían registradas manifestaciones clínicas en su papeleta. Observamos que el principal motivo de consulta fue Proptosis, debido a que consultaron cuando el proceso estaba ya muy avanzado; en un 44% se encontró Leucocoria como motivo de consulta principal acompañado de secreción purulenta en un 20%; disminución de Agudeza visual y ulceración en un 16% respectivamente. Se observa que en los casos se presentaron toda la mayoría de signos y síntomas del retinoblastoma.

Tabla No. 6

Antecedentes Familiares

	No. CASOS	%
Si	1	1.92
No	51	97.92

Antecedentes traumáticos

	No. CASOS	%
Si	3	5.76
No	49	94.08

El 1.92% presentó antecedentes familiares, un hermano de ese paciente padecía la misma enfermedad ocular; en antecedentes traumáticos se presentó en el 6% de los casos, el trauma - en sí no ocasionó la neoplasia sino que produjo una diseminación más rápida de las células tumorales.

Tabla No. 7

Localización del Tumor

	No. CASOS	%
Ojo derecho	27	52
Ojo izquierdo	11	20
Bilateral	14	28
Total	52	100

En un 52%, el ojo derecho fue el más afectado, pero no se sabe si la neoplasia tenga alguna predilección anatómica especial de la estructura de este ojo.

El retinoblastoma bilateral se presentó en un 28%, coincidiendo esto con la literatura mundial.

No hay reportes de que el retinoblastoma se presente con más frecuencia en determinado ojo.

Tabla No. 8

Rayos X de Cráneo

	No. CASOS	%
Cráneo normal	31	59.62
Cráneo anormal	10	19.23
No tiene Rx	11	21.15
TOTAL	52	100.00

Tabla 8 "A"

Hallazgos anormales de Rayos X

1. Calcificaciones en la órbita	3	30%
2. Moteado a nivel del hueso de la base	1	10%
3. Hipertensión intracraneana	1	10%
4. Masa y erosión en la órbita	1	10%
5. Lesión neoplásica con invasión a órbita	1	10%
6. Tumefacción de tejidos blandos	1	10%
7. Destrucción posterior de la órbita de aspecto radioluciente. Masa - en tejido blando orbital.	1	10%
8. Lesión osteolítica en el reborde - externo con obliteración completa del seno maxilar de ese todo.	1	10%
TOTAL	10	100%

Observamos que del total de 10 pacientes con Rx de cráneo - anormal, el 30% presentó calcificaciones intraorbitarias al hacer el examen radiográfico, esto concuerda con la literatura mundial en que en el 70% se pueden encontrar estas calcificaciones (7, 10, 15), lo cual es de gran valor diagnóstico.

Tabla No. 9
Laboratorios

Médula Osea	nl	6	12%
	Si.		
	anl	2	4%
No se efectuó		44	84%
		52	100%

Líquido Cefalorraquídeo

	nl	2	4%
Si.			
	anl	4	8%
No se efectuó		46	88%
		52	100%

Como observamos en las tablas anteriores, en los dos últimos - años se han efectuado estudios de líquido CR. y Médula Osea, encontrándose que el 33.33% y el 66.67% respectivamente, se ha encontrado positividad en los exámenes; por lo que estos - exámenes deberían ser efectuados para encontrar metástasis - tempranas.

Estos exámenes no se efectuaron en un 84% de los pacientes.

Tabla No. 10

Tratamiento

	No. CASOS	%
Radioterapia	3	6
Enucleación	12	23
Quimioterapia	0	0
Radiación y Enucleación	13	25
Enucleación y Quimio ter.	0	0
Radiot.enuecl.-quimioterapia	9	17
Exanteración	5	10
Exanteración y radiación	6	11
Enucleación bilateral	3	6
TOTAL	52	100

El tratamiento de elección fue la enucleación más radiunterapia. La mayoría de casos que recibió radiunterapia, el informe de anatomía patológico reportaba invasión del nervio óptico.

Tabla No. 10 "A"

	No. CASOS	%
Radiumterapia	32	60
Sin radiumterapia	20	40
TOTAL	52	100

La mayor parte de pacientes estudiados recibió radiumterapia - que osciló entre 2,400 y 4,000 rads.

Tabla No. 11
Enfermedades Asociadas

	No. CASOS	%
Sí	16	30.80
No	36	69.20
TOTAL	52	100.00

Observamos que un 69% no se encontró ninguna enfermedad - asociada y en los 16 casos positivos se encontró que el 56.25% tenían desnutrición proteínico-calórica, el 12.50% presentó - bronconeumonía, el 25% varicela; estas enfermedades se presentaron durante su estancia en el hospital. La DPC se presentó en pacientes que eran casos terminales. Únicamente un paciente presentaba tuberculosis pulmonar.

Tabla No. 12
Invasión del Nervio Óptico

	No. CASOS	%
Sí	14	26.88
No	16	30.72
No hay reporte Anat. P.	22	42.24%

Tabla No. 12 "A"

Porcentaje de pacientes a quienes se comprobó si había invasión del nervio óptico o nó.

	No. CASOS	%
Sí	14	45.00
No	16	55.00
TOTAL	30	100.00

30 del total de pacientes en quienes se hizo estudio anatomopatológico del nervio óptico, se encontró que un 45% de pacientes tenían invasión de éste y en un 55% no se evidenció invasión, el 42.24% de pacientes no tenían reporte de anatomía patológica.

Tabla No. 13

Metástasis.

	No. CASOS	%
Sí	24	46.08
No	17	32.64
Duda	11	21.12
TOTAL	52	100.00

Tabla No. 13 "A"

Metástasis

Cavidad orbitaria	7	30.00
Cráneo	9	39.00
SNC.	7	30.00
Ganglionar	10	43.00
Al otro ojo	1	4.00
Hígado	3	13.00
Maxilar inferior	3	13.00
Médula Osea	1	4.00
Costillas	2	9.00
Pulmonar	1	4.00

Tabla No. 13 "B"

Metástasis Ganglionar

Cervicales	8	80.00%
Axilares	1	10.00%
Mediastínicos	2	20.00%
Auriculares	1	10.00%
Preauriculares	3	30.00%

El sitio más frecuente de metástasis fue el sistema óseo, de los cuales 9 pacientes tenían metástasis al cráneo, 7 a cavidad orbitaria, 3 a hígado y 3 a maxilar inferior y 2 a parrillas costales. Estas metástasis conforman el 87% del total de pacientes en quienes sí se comprobó que había metástasis; según la literatura mundial el lugar más frecuente es por vía hematogénica y directo al sistema óseo (7,10). Le siguió en frecuencia la metástasis ganglionar que se presentó en 10 pacientes, o sea el 43%. De estos 10 pacientes el 80% alojaba la extensión metastásica en los ganglios cervicales y el 30% en los preauriculares. Según la literatura mundial (7,10,14), el sitio ganglionar más frecuentemente afectado son los ganglios preauriculares, seguido de los cervicales. El siguiente sitio de localización fue el Sistema Nervioso Central que está afectado en un 30%.

Es de notar que el 58% de los pacientes presentó metástasis única (sólo ganglios cervicales), el 29.15% de los pacientes presentó doble (ganglionar y ósea) y el 13.51% de los pacientes la presentó quintuple (Sistema Nervioso Central ganglionar, hígado, pulmón, ósea.)

Tabla No. 14

Recurrencia.

	No. CASOS	%
Sí	4	8
No	48	92
TOTAL	52	100

Respecto a recurrencia, el 8% se presentó en los pacientes y volvieron al hospital para continuar su tratamiento. El 48% que "no presentó recurrencia" ignoramos cuál fue su evolución, pues definitivamente no volvieron al hospital, quizás por su mismo estado y la negativa de los padres en volver a traer a sus hijos al hospital.

Tabla No. 15

Condición de Egreso

	No. CASOS	%
Mejorado	22	42.24
No mejorado	6	11.52
Muerto	15	28.80
Egreso contraindicado	9	17.28
TOTAL	52	100.00

Encontramos que el 42% de los pacientes egresó "mejorado", esto probablemente debido al diagnóstico precoz y a la efectividad del tratamiento llevado a cabo; el 12% egresó "no mejorado" o sean casos terminales muy avanzados, lo mismo que los casos con egreso contraindicado el 17%. La mortalidad en nuestro estudio es de 29%. De los 37 pacientes que egresaron vivos, muchos de ellos en estado clínico precario; no tenemos información del resultado final en todos ellos, se supone que por el estado de la enfermedad han fallecido la mayoría, no hay estadística

de sobrevivencia. De esta tabla se concluye de hacer de un diagnóstico precoz y de efectuar el tratamiento más indicado.

Aceptación o rechazo de Hipótesis:

1. De acuerdo a los datos descritos en la tabla 1, nuestra primera hipótesis se confirma, pues un 48% de los pacientes tenían menos de 2 años, además los pacientes pertenecientes al grupo de 3 a 4 años, al momento de su ingreso tenían más de 2 años de evolución del problema, o sea que cuando el tumor se manifestó, pertenecían al grupo de 0 a 2 años, esto aumentaría a 58 el porcentaje de pacientes de 1 a 2 años.
2. La segunda hipótesis también fue comprobada, pues no se encontró predilección por sexo alguno.
3. Los datos encontrados en nuestro estudio, descarta la tercera hipótesis, pues el motivo de consulta principal en nuestro grupo fue proptosis en un 88%, seguido de leucocoria en un 44%; mientras que la literatura mundial (7,12) afirma que leucocoria es el motivo que más frecuentemente lleva al paciente a consultar al médico, creemos que esto a consecuencia directa del retardo en el diagnóstico y por ende en la iniciación de la terapia antitumoral, lo que conduce a encontrar la proptosis como la manifestación más frecuente de retinoblastoma en nuestro medio.
4. Nuestra cuarta hipótesis salió confirmada, pues solo en un paciente se encontraron antecedentes familiares de retinoblastoma. Este paciente tenía un hermano con la misma afección ocular.

O sea que en un 2% de nuestro grupo había historia familiar de retinoblastoma, esto de acuerdo con el estudio rea-

lizado en Francia por Bonaitietal (2), en el cual de 899 casos estudiados -63- o sea el 7%, presentaban historia familiar de retinoblastoma.

5. La quinta hipótesis fue confirmada, pues se comprobó invasión al nervio óptico en más o menos la mitad de los casos, esto resulta congruente con los reportes de la literatura mundial.

CONCLUSIONES

1. La edad más frecuente de presentación de retinoblastoma - en nuestro estudio, es antes de los 2 años, aunque se hace evidente que en nuestro medio los pacientes consultan en fases avanzadas del proceso; esto está demostrado por el hallazgo de 5 pacientes (10% del total de casos), consultaron después de 2 años de haberse iniciado las manifestaciones. Esto podría interpretarse como consecuencia de una falta de educación en la población guatemalteca y/o como una dificultad de acceso en estos pacientes a los servicios de salud.
2. No hay diferencia significativa en cuanto a sexo.
3. De los pacientes que consultan al Hospital Roosevelt, un bajo porcentaje (2%), presentan historia familiar de retinoblastoma.
4. La proptosis es la manifestación más frecuente de retinoblastoma en nuestro estudio.
5. El ojo derecho es el más frecuente afectado en nuestro medio.
6. El nervio óptico está tomado en más o menos la mitad de los casos.
7. El 27% de los pacientes consultan después de un año de evolución del proceso.
8. El 96% de los casos, el retinoblastoma se presentó más en las edades de 0 a 6 años.

- 9.- El tratamiento que más se efectuó fue enucleación y radioterapia 25%, 2o. lugar enucleación unilateral 23%.
- 10.- El promedio de rads que recibió cada paciente fue de 2,000 a 4,000 rads.
- 11.- El carácter hereditario debe llevar una investigación concienzuda de los demás miembros de la familia.
- 12.- La infiltración del nervio óptico, aún en ausencia de signos de propagación extraocular, obliga al cirujano a extirparlo tan distante como sea posible, a fin de evitar recidivas.
- 13.- El retinoblastoma tumor maligno de la infancia a diferencia de otros blastomas malignos, posee características propias que le identifican de los demás tumores, y que obligan al médico, al pediatra, al oculista, al patólogo y al oncólogo, a trabajar en estrecha relación para un Dx y tratamiento efectivo.

RECOMENDACIONES

- 1.- Implementar los servicios de salud con programas de educación sanitaria y ampliar las coberturas de éstos.
- 2.- El retinoblastoma exige un tratamiento precoz si padres colaboraran, llevando rápido al niño a consulta y no dejar pasar el tiempo.
- 3.- Pacientes con estrabismo o leucocoria; Fundoscopia bajo anestesia general, ya que éstos pueden ser los únicos síntomas que se presentan al inicio.
- 4.- Mayor relación entre el Depto. de Oftalmología infantil y radioterapia.
- 5.- Recomendar a padres e instruirles sobre la posible presentación de otro retinoblastoma en otro futuro hijo 4-6%.
- 6.- Efectuar estudios de Médula Osea, radiografía de huesos largos, cráneo, órbita, foramen óptico, líquido cefalorraquídeo en todos aquellos pacientes en quienes se sospeche retinoblastoma, a fin de detectar metástasis temprana.
- 7.- Hacer lo posible porque se escriba en la papeleta del paciente, todos los hallazgos de historia clínica, examen físico, antecedentes familiares y médicos, ya que son de gran ayuda para el diagnóstico y un tratamiento si es posible y oportuno.
- 8.- Los pacientes con afecciones oculares cuyo manejo esté fuera del alcance de los conocimientos del médico general, debe ser remitido de inmediato al especialista para su tratamiento adecuado.

9.- Control periódico de los pacientes sobrevivientes, para detectar metástasis precozmente.

10.- Todo pediatra debe efectuar concienzudamente un buen examen de fondo de ojo en niños que consulten por - - "enfermedad ocular" y así contribuirá mucho por hacer un diagnóstico precoz de esta terrible entidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andersen S Ry Tumours Eye and its Ad nexa Actha Ophthal mol 54 (1): 1-16 job 1976
- 2.- Bonaiti-Pellie C - at al Mutation theory of carcinogenesis in retinoblastoma J. Walt Cancer inst. 57 (2) 269-275 - - Aug.76
- 3.- Debuen Sadi "Variaciones celulares en el retinoblastoma". Anales de la Sociedad Mexicana de Oftalmología 43 (3)- 139-141 Jul. Sept. 70.
- 4.- De Koning Sifonte M. Retinoblastoma. (Revisión de casos registrados en el Hospital Roosevelt de 1957 a 1973). Te - sis (médico y cirujano) Guatemala, USAC. Facultad de -- Ciencias Médicas, 1974 25 p.
- 5.- Ehlers Niels and S. Kane "Retino blastoma Radiation and - Citostatycs. Acthaophthalmol. 53 (4) 591-607 Sept. 1975
- 6.- Egbert P.R. ct al "Visual results and ocular complication - folowin Radiotherapy for retinoblastoma. Arch ophthalmol 96 (10) 1826-30 oct. 78
- 7.- Ellsworth R.M. "Retinoblastoma". Clinical Ophthalmology Vol. 3 cgs 35. pp 1-18. 1978
- 8.- Forrest. AW "Tumours folowing radiation about the eye - internal ophth. clin 2.543 1962.
- 9.- Gass J. Donald M. Diferential diagnosis of introocular tu mours st. Lous C.V. Mosby 1974 371 pp.

- 10.- Howard R.O et al. "Retinoblastoma and cromosome abnormaliti partial deletion of the long arm cromosome - trece.
- 11.- Kabak J. "Aqueous humor lachhyc dehydrogenase iscen zimes in retinoblastoma. Br. J. Ophthalmol 59 (5) 268 1975.
- 12.- Knudson A. The genetic of childhood cancer. Cancer 35;1022 1975.-
- 13.- Murillo Fajardo et al. Terapéutica del retinoblastoma - Anales de la sociedad Mexicana de Oftalmología. 44 (2) 89-101 Junio de 1971.
- 14.- Morales N.M. Herrera J. V. y González "Genética del retinoblastoma. Análisis de 44 casos Rev. Médica de -- Chile 105 (4) 227-229 abril 1972.
- 15.- Nehen J.H. Spontaneus regresión of retinoblastoma. Actha ophthalmológica 53 (4) 647-651. Sept. 1975.
- 16.- Peter A. Pullon D.A.S. et al. oral metástasis of retino-- blastoma. Vol 37 Nb.4 583-587 pp. april 1974.
- 17.- Patton D. and M.F. Goldberg management, of ocular in juries Philadelphia W.B. Saunders 1976. 38 pp.
- 18.- Reese Algermon. Tumpurs of the eye 2 ned ed New York Harper & Row , 1963 pp 84-161 529-572.
- 19.- Reelerl Ellswort R. Prognostic e importance of choroidal - invasión in retinoblastoma. arch. ophthalmol 90 (4) Oct 73.

- 20.- Raid T. et al. Characteristics of an stablshed cell line of retonoblastoma J. natl caire inst. 53 (2): 347-360 august 1974.
- 21.- Weller C.V. The Inheritance of the retinoblastoma and - its relationships to practical eugenious cancer real. 517-535. 1951.
- 22.- Falls and Neel J.V. Genetics of retinoblastoma arch - - oph 46;367-389. 1951.
- 23.- Palomino D. et al. Estado actual del problema del retino - blastoma Ann. Optht. 27;117-171 , 228-242. 1954
- 24.- Monzón C. B. Retinoblastoma. Revisión de casos registra dos en el Hospital General San Juan de Dios, de los - - años 1959 a 1975 Tesis (médico y cirujano) 32 p.

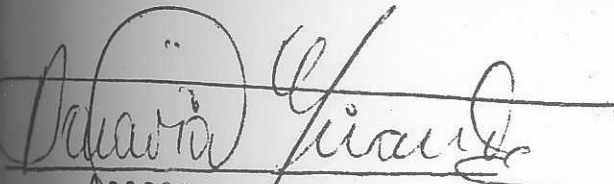
Instrumentos de trabajo 1.


Historia Clínica No.			
Sexo			
Edad			
Grupo étnico			
Procedencia			
Localización del tumor			
Tiempo de evolución			
Antecedentes traumáticos			
Antecedentes familiares			
Invasión a nervio óptico			
Manifestaciones clínicas			
Examen físico			
Exámenes de laboratorio			
Rx Cráneo y tórax			
Enfermedades asociadas			
Anatomía patológica			
Diagnóstico			
Observaciones.			


Tempo evolución: 0-6m 6mld 1a 1alda2a 2 años o más


		OS	OD	B	OS	OD	B	OS	OD	B	OS	OD	B.
Años	F												
a 2 a	M												
	F												
3 a 4 a	M												
	F												
5 a 6 a	M												
	F												
7 a 8 a	F												
	M												
		Total			Total			Total			Total		

Dr. LUIS AUGUSTO VELAZQUEZ DE LEON.

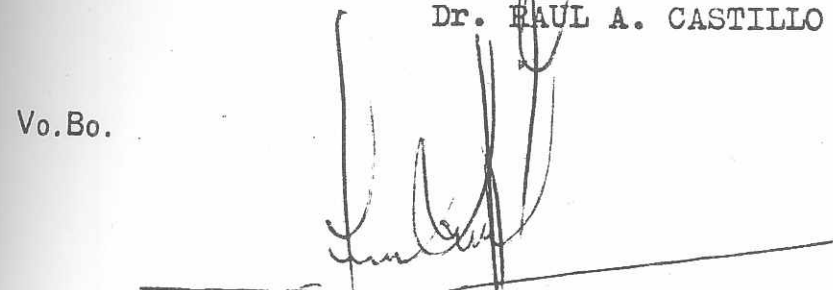

Asesor
Dr. OSCAR A. SARAVIA M.


Revisor
Dr. GUILLERMO R. TELLO


Director de Fase III
Dr. JULIO DE LEON M.


Secretario General
Dr. PAUL A. CASTILLO

Vo.Bo.


Dr. Decano
ROLANDO CASTILLO MONTALVO.