

Universidad del Sureste.

Campus Tuxtla Gutiérrez.

Iris Rubí Vázquez Ramírez.

Lic. En medicina humana.

Tercer semestre.

Actividad: informe del retinoblastoma

Materia: Genética humana.

Dr. José Miguel Culebro Ricaldi.

Viernes 03 de septiembre del 2021.

INTRODUCCION.

Variantes genéticas heredadas pueden contribuir al desarrollo del cáncer. La forma más clara de su participación se halla en las familias que presentan una fuerte agregación de cáncer y resulta de la herencia de variantes genéticas con un efecto de alta penetrancia; en muchos de los llamados «cánceres esporádicos» participan variantes genéticas de baja penetrancia. Datos recientes indican que en el 25% de los cánceres es posible demostrar una agregación familiar, si bien sólo en un 5% del total cabe identificar una mutación patogénica responsable. El descubrimiento de diversos genes implicados en el cáncer familiar ha proporcionado numerosas claves biológicas acerca del origen, naturaleza y mecanismos subyacentes al desarrollo del cáncer esporádico.

Se han definido con precisión más de 50 síndromes de cáncer familiar y se han identificado los genes responsables de una buena parte de dichas neoplasias hereditarias. En este trabajo hablaremos sobre una de ellas, el retinoblastoma, que consiste en una neoplasia maligna congénita derivada del tejido neuroectodérmico. Se origina en la retina de uno o ambos ojos, ya sea en un sitio único de la retina o en múltiples focos, y rara vez se diagnostica desde el nacimiento.

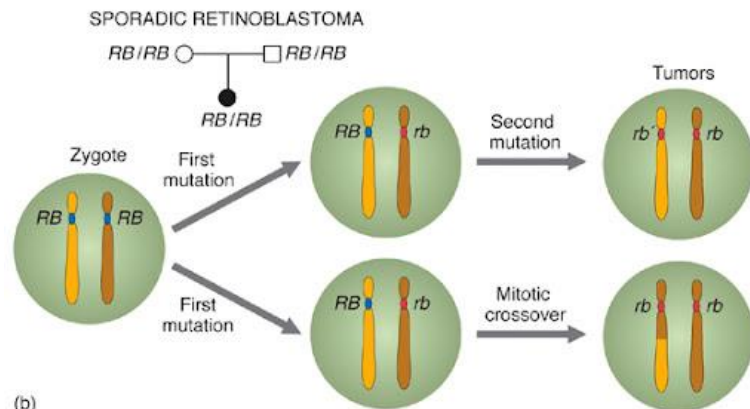
El RTB presenta un patrón genético autosómico dominante de alta penetrancia. Cerca de 60% de los casos no presenta antecedentes hereditarios y surge en un solo lado, 15% es hereditario y unilateral, y 25% es hereditario y bilateral. Las principales diferencias entre el RTB hereditario y el no hereditario son que el primero ocurre de forma más temprana, es multicéntrico y bilateral y presenta mayor riesgo de desarrollar otros cánceres no oculares.

El objetivo de este trabajo es que nuestro lector pueda identificar el gen que sufre alteraciones al momento de la división celular, en que consiste esta patología y cuál es el cuadro clínico que presenta el paciente.

RETINOBLASTOMA.

El retinoblastoma es un tumor de las células embrionarias del ojo, es causado por alteraciones en el gen RB1, el primer gen supresor de tumores identificado y aislado, y constituye el paradigma del modelo de Knudson de inactividad de genes supresores de tumores.

El gen RB1 se localiza en el cromosoma 13q14, se expresa en la práctica totalidad de las células del organismo y codifica una proteína implicada en el control de la progresión de la fase G1 del ciclo celular.



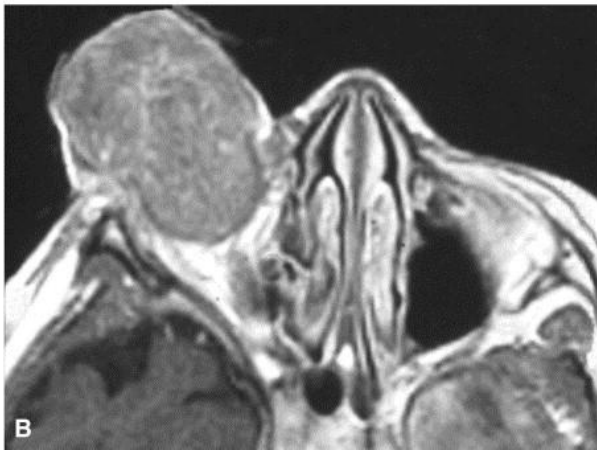
La edad de presentación varía (b)

entre los primeros días de vida y los 40 meses, con una media de 2.5 años para la enfermedad unilateral y un año para la presentación bilateral. En casos bilaterales, puede presentarse de forma sincrónica o con una diferencia de hasta dos años en el segundo ojo (metacrónica), aunque se trata de la misma enfermedad y no de una progresión o metástasis del ojo afectado en primera instancia.

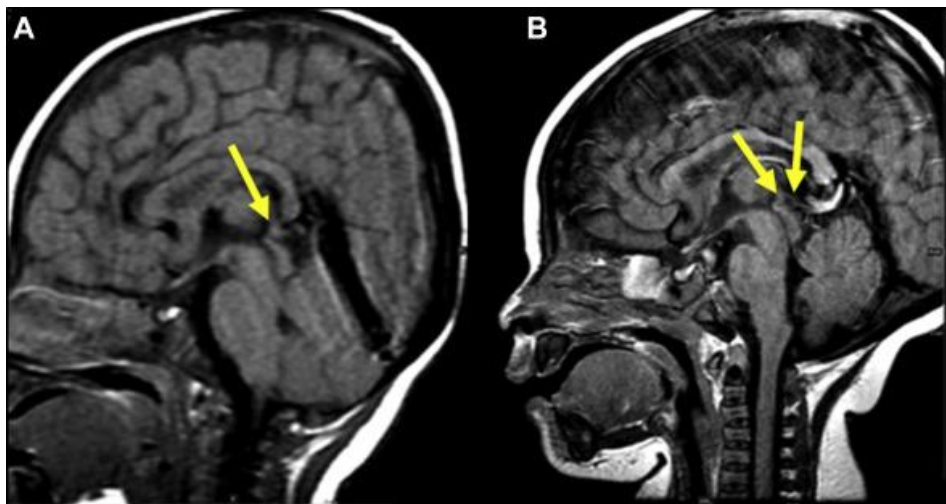
Este tumor afecta a 1 de cada 20 000 niños y puede tener una presentación esporádica (60%) o con agregación familiar y un patrón de herencia autosómica. Los casos esporádicos, con tumores unilaterales, se deben a la existencia de dos mutaciones somáticas en células de la retina que afectan a ambos alelos del gen RB1. Los casos hereditarios, frecuentemente con tumores bilaterales, se deben a una primera mutación constitucional del gen presente en todas las células del organismo, seguida en general de pérdidas de heterocidad que afectarían solo a algunas células de la retina y que determinarían el desarrollo de la neoplasia.

En la sección de ojos enucleados, el RTB se reconoce con facilidad por su aspecto típico de lesiones blanquecinas friables con focos de calcificación. El crecimiento de estos tumores dentro del ojo como de tipo endofítico cuando avanza hacia el cítreo. El patrón exofítico tiende a empujar a la retina hacia delante y a desprenderla, para luego invadir las coroides.

El cuadro clínico depende en primer lugar del estadio en el que se encuentra el enfermo. El signo característico es la leucocoria, signo conocido como reflejo de ojo de gato o pupila blanca, indicativo del desprendimiento de la retina o de la visualización del tumor a través de los medios transparentes del ojo. El segundo signo en frecuencia de presentación es el estrabismo, debido a la pérdida de la visión central por inflamación macular. Otro signo común es el glaucoma. Este signo, como la rubeosis iridis, contraindica el salvamento del ojo. Más adelante en la historia natural de la enfermedad se presenta proptosis.



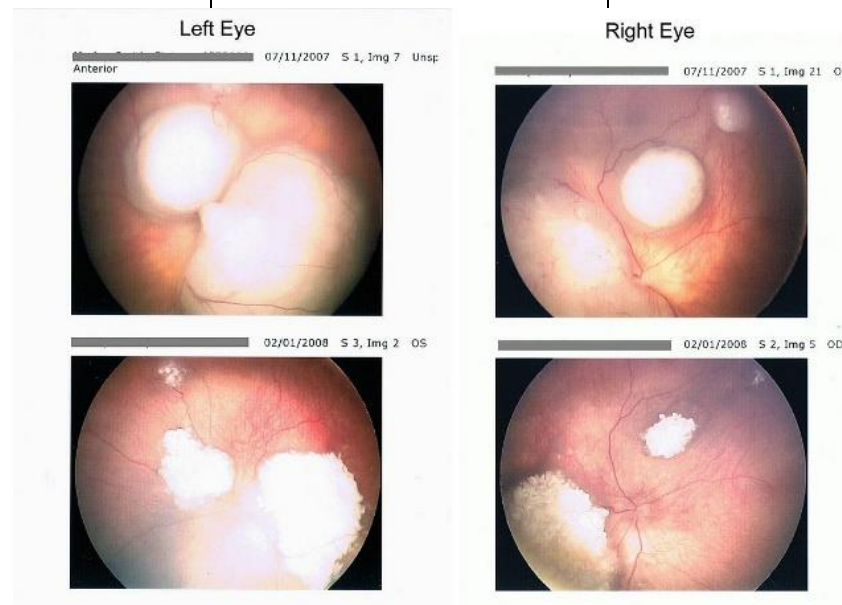
El sitio de metástasis más común es el sistema nervioso central (SNC), ya que las mismas se producen por continuidad al infiltrar el nervio óptico, ya sea por la presencia de masa tumoral o por infiltración microscópica del líquido cefalorraquídeo. Por vías linfáticas pueden diseminarse metástasis hacia los ganglios regionales, como los de la cadena submaxilar, y de allí al resto del cuello. Por vía hematógena, los sitios más frecuentes de metástasis son hueso, medula ósea e hígado.



Los oftalmólogos utilizan la clasificación internacional de ABC por el tamaño de afección dentro del ojo vista por el oftalmoscopio.

Clasificación internacional oftalmológica o clasificación ABC

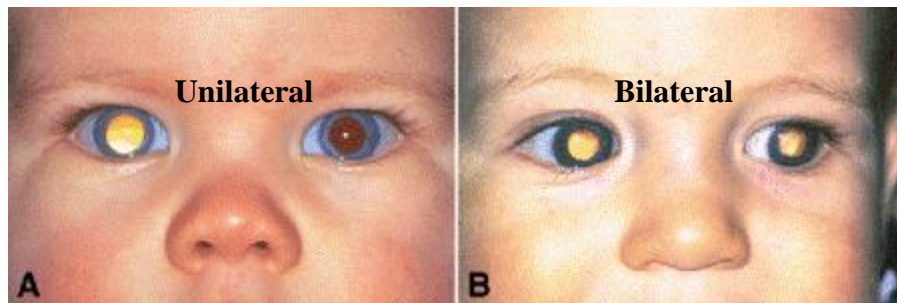
GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	GRUPO E
<ul style="list-style-type: none"> • Pequeños tumores • Tumor menor de 3 mm • Ningún tumor se encuentra a menos de 2 diámetros (3 mm) de la fovea o a 1 diámetro (1.5 mm) del nervio óptico • Sin siembras vítreas • Sin desprendimiento de la retina 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor(es) confinado(s) a la retina, en cualquier ubicación • Sin siembras vítreas • No hay un desprendimiento de retina mayor de 5 mm a partir de la base del tumor 	<ul style="list-style-type: none"> • Existe una siembra vítreo fina/difusa o localizada y/o • Desprendimiento de retina mayor que para el grupo B a desprendimiento total de retina • No hay masa tumoral, acumulos o “bolas de nieve” en el vítreo o en el espacio subretiniano 	<ul style="list-style-type: none"> • Siembras vítreas masivas con “bolas de nieve” o masas no vascularizadas en el vítreo y/o • Desprendimiento de retina mayor que la señalada en el grupo B o desprendimiento de retina con tumor en la zona del desprendimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • No existe potencial visual o • Se presnetan una o mas de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tumor en el segmento anterior ○ Tumor anterior a la cara anterior del vítreo ○ Glucoma neovascular ○ Hemorragia vítreo que oscurece el tumor o hifema significativo ○ Ptsis o preptisis bulbar ○ Presentación similar a celulitis orbitaria



En la actualidad, la clasificación internacional es la que más se utiliza cuando el (los) ojos (s) es enucleado.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL ANATOMOPATOLÓGICA

ESTADIO	Características
E0	Pacientes tratados de forma conservadora
EI	Ojo enucleado, con resección completa de acuerdo con el estudio histológico
EII	Ojo enucleado, con tumor microscópico residual
EIII	Extensión residual
A.	Enfermedad orbitaria manifiesta
B.	Extensión periocular o nódulo cervical
EIV	Enfermedad metastásica
A.	Metástasis hematológica (sin compromiso del SNC)
1.	Lesión única
2.	Lesiones múltiples
B.	Extensión al SNC (con o sin cualquier otro sitio o región con metástasis)
1.	Lesión prequiasmática
2.	Masa en el SNC
3.	Enfermedad leptomeníngea y en LCR



El diagnóstico de la enfermedad bilateral se consigue en edades más tempranas que en la unilateral, cuando el paciente con grandes tumores está incapacitado para deambular. Los padres suelen pedir ayuda médica alrededor de los 12 a 16 meses de edad.

Antes se asumía que la enucleación debía llevarse a cabo en el ojo más afectado. En la actualidad se sabe que la respuesta terapéutica puede ser mejor en el más avanzado. Por lo tanto, si el plan terapéutico incluye el salvamento con quimioterapia, pueden conservarse ambos ojos para poder observar la respuesta a la quimioterapia.

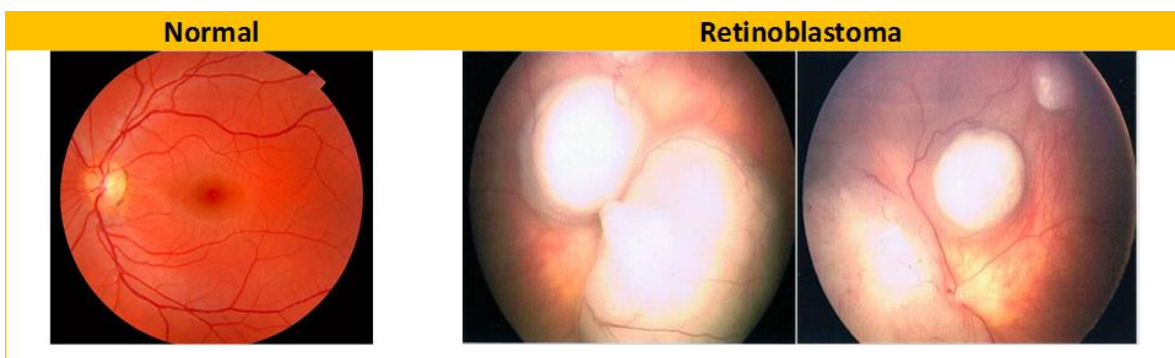
Los esquemas con platino protegen de invasión al SNC, por lo que posponer la enucleación no representa riesgo al paciente cuando recibe este tipo de tratamiento. Lo racional debe ser recurrir a la menor cantidad de fármacos inductores de segundas neoplasias dado que estos pacientes tienen alteración en el gen Rb.

El pronóstico para la vida no es diferente entre la presentación unilateral y bilateral, y en realidad el mayor peso radica en el estadio en el que se encuentre el paciente al momento del diagnóstico.

El diagnóstico de RTB es clínica. La leucocoria en un paciente menor de 4 años es un dato suficiente para sospechar la enfermedad y realizar al menos un ultrasonido ocular que permita hacer un diagnóstico de mayor precisión. La exploración del fondo del ojo bajo sedación con dilatación pupilar es un método importante para poder emitir un diagnóstico. Para fines de diagnóstico temprano, siempre que un paciente menor de 4 años presente estrabismo, debe descartarse RTB de manera razonable.

El tratamiento se dirige a preservar la función y proteger la vida, por tanto, se puede hablar de dos tipos de factores pronósticos. Primero, los factores pronósticos para la preservación del ojo afectado, entre los que se encuentra la localización del tumor en zonas extrafoveales, así como la presencia de tumores pequeños, localizados detrás del ecuador y sin siembras vítreas, todos los cuales son factores favorables para la preservación del órgano.

Los factores pronósticos para la vida del paciente, entre los cuales se considera que la afectación del nervio óptico al corte es el factor pronóstico negativo más importante y aceptado de manera universal. La afectación aislada de la coroides, no es un factor pronóstico desfavorable. Igual suerte tiene la afectación a la lámina cribosa, dado que en series controladas no ha mostrado ser de significancia estadística como variable pronóstica. La enfermedad



metastásica, con la excepción de un solo ganglio afectado como sitio de metástasis, es incurable a reserva de tratarla con megadosis de quimioterapia y rescate con células madre. La afección ganglionar es susceptible de tratarse con radioterapia y dosis convencionales de quimioterapia.

El tratamiento local para la preservación del ojo afectado depende del tamaño del tumor. La fotocoagulación con láser¹³ puede utilizarse para tratar la enfermedad limitada a la retina con pequeños tumores mediante el uso de un láser de argón o xenón. El uso de esta modalidad sólo se recomienda para la enfermedad primaria con dimensiones menores, sin evidencia de siembras vítreas. El tratamiento se dirige a coagular los vasos que nutren la zona afectada. Las sesiones se aplican con una periodicidad mensual.

La crioterapia se utiliza para el tratamiento de la enfermedad ecuatorial o de lesiones periféricas menores. Ésta se lleva a cabo a través del congelamiento de la lesión en sesiones mensuales, con repetición hasta en tres ocasiones. Está contraindicada si existen siembras vítreas. La principal complicación es el desprendimiento de retina. La termoterapia utiliza ultrasonido, microondas o radiación infrarroja para calentar la zona afectada del ojo. La energía calórica puede administrarse a todo el ojo o a zonas específicas con la intención de alcanzar temperaturas hasta de 60°C en la zona de enfermedad. Aunada a esta modalidad se puede utilizar termoquimioterapia, la que consiste en incrementar la absorción de la quimioterapia por las células malignas mediante la generación de calor local. El carboplatino administrado en forma sistémica puede aumentar el efecto citotóxico.

La quimioterapia subconjuntival¹⁹ se administra en un intento por preservar la función del ojo afectado. Los protocolos actuales del Oncology Cancer Group (OCG) la incluyen como parte del arsenal de rescate del ojo(s) afectado(s).

La radioterapia externa con cobalto 60 es una medida que se emplea en etapas intraoculares avanzadas en un intento por rescatar ojos en Reese-Ellsworth IV-V. La dosis utilizada para niños mayores a 2 años es de 35-40 Gys en 19 sesiones.



La experiencia de los investigadores en años recientes se basa en el uso de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida, con resultados iguales o superiores a lo que se informa en la literatura internacional (70% de supervivencia global a 5 años).

El impacto en la sobrevida del retinoblastoma depende del estadio, donde las etapas tempranas, retiniana y ocular, con o sin infiltración de la coroides, presentan un pronóstico de curación cercano a 100%, lo que no sucede con los estadios orbitarios no metastásicos que, a pesar de recibir radioterapia a la órbita más quimioterapia, no alcanzan 80% de sobrevida.

La supervivencia con enfermedad metastásica extraorbitaria alcanza apenas 20% en la serie del Grupo Mexicano de Retinoblastoma, en especial si es ganglionar, ya que cuando compromete el SNC o la médula ósea el pronóstico es fatal a corto plazo.

En esta entidad, el diagnóstico temprano a través de una sencilla exploración (búsqueda del reflejo de ojo rojo) puede evitar un número importante de enfermos enucleados, así como disminuir la toxicidad del tratamiento farmacológico.

La importancia de los estudio de las neoplasias radica en que nos ha permitido extraer algunas conclusiones generales acerca de sus características clínicas y biológicas. Así, entre los aspectos clínicos, cabe destacar la manifestación de la enfermedad en diversos miembros de las familias afectas, el diagnóstico a edades tempranas y el desarrollo de múltiples tumores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

Farreras, V. P., & España, E. (2012). Genes, herencia y cancer. En *Medicina Interna 1–2* (17.^a ed., Vols. 1–2, p. 1181). Elsevier.

Instituto Nacional de Cancerología, García, M. G., Gómez, A. H., (2006). Retinoblastoma. En *Manual de oncología* (4.^a ed., Vol. 1, pp. 383–392). McGraw-Hill Education.