



**Universidad del sureste
Campus Comitán**

Licenciatura en Medicina Humana

**Título: “Investigación sobre
retinoblastoma”**

Carlos Rodrigo Velasco Vázquez

PASIÓN POR EDUCAR

Grupo “B”

Séptimo Semestre

Materia:

**Docente: Dr. Carlos Omar Pineda
Gutiérrez**

Comitán de Domínguez Chiapas a 23 de febrero de 2025

Retinosblastoma

Una base genética



Investigación sobre las
bases Genéticas, Clínicas y
Diagnósticas del
Retinoblastoma

Contenido

Introducción	3
Base molecular - Genética	4
Patogenia del Retinoblastoma	6
Distribución	7
Fisiología del Retinoblastoma.....	8
Fisiopatología del retinoblastoma (bases moleculares)	9
Clínica	11
Diagnóstico	12
Tratamiento	16
Referencias	20

Introducción

El retinoblastoma es el tumor ocular maligno más frecuente en los niños, producido por una mutación en el gen supresor de tumores Retinoblastoma 1 (RB1) del genoma de células retinianas. Se ha señalado que el retinoblastoma se origina en la capa nuclear interna de la retina, sin embargo, al estudiar morfológicamente algunos ejemplares se han hallado características de células fotorreceptoras, por lo que aún existe controversia sobre el tipo de célula que origina la tumoración. El retinoblastoma es considerado una enfermedad autosómica dominante, en donde generalmente ambos alelos del gen RB1 se encuentran mutados, produciendo que pRb se inactive y genere alteraciones en el ciclo celular. Puede afectar uno o ambos ojos, siendo el signo más común la leucocoria. Tras la sospecha clínica, un oftalmólogo experimentado debe realizar una oftalmoscopia indirecta con midriasis completa para localizar el tumor. Además, se pueden aplicar técnicas de imagen como el ultrasonido b-scan, la tomografía computarizada, o la imagen por resonancia magnética para confirmar el diagnóstico y explorar la naturaleza del tumor. Recientemente, se ha establecido que la quimiorreducción seguida por la consolidación focal adyuvante, en combinación con la detección temprana, han contribuido al aumento de la supervivencia global y a una disminución de la morbilidad. La evolución del conocimiento de esta entidad tanto en los aspectos moleculares, clínicos, diagnósticos y terapéuticos han brindado - en los últimos años- un mejor manejo de los pacientes afectados con esta grave condición.

Es considerado la malignidad intraocular primaria más frecuente en la infancia, y constituye un serio problema de salud pública en ascenso que en la actualidad afecta a una gran cantidad de infantes en países desarrollados y en vías de desarrollo. (Enrique Machin, Valmore Bermúdez, Carlos Gariciano, & Ortega, 2017)



Base molecular - Genética

Paisaje genético y epigenético del retinoblastoma: una visión de los aspectos moleculares

Origen y diseminación del retinoblastoma

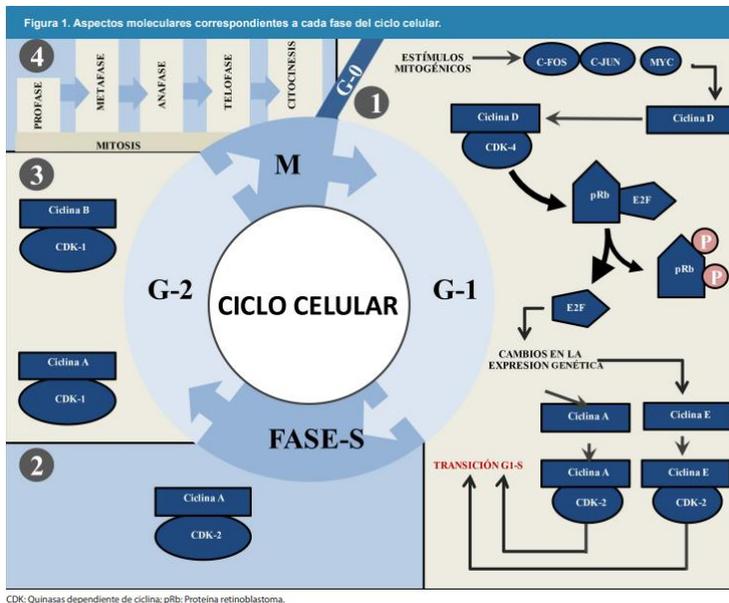
Pese a que la completa inactivación del gen RB1 en las células de la retina lleva a la formación tumoral, aún existe controversia acerca de la célula de origen del retinoblastoma y de por qué se produce este cáncer en la retina como resultado de la mutación de un gen que es importante en todas las células del cuerpo. Se ha estipulado que los tumores del retinoblastoma se originan en la capa nuclear interna de la retina, en donde se encuentran los cuerpos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y las células gliales de Müller, sin embargo, la morfología de ciertos tumores ha demostrado tener características asociadas a la célula fotorreceptora: el cono retiniano. En este sentido, está descrito que los genes Orthodenticle Homeobox 2 (OTX2) y Cone-Rod Homeobox (CRX), quienes participan en la determinación, diferenciación y mantenimiento de las células fotorreceptoras, están altamente expresados en las líneas celulares de los retinoblastomas, por lo que cualquier célula capaz de expresar estos genes, como las células precursoras bipolares, células gliales de Müller-like o células fotorreceptoras, pueden originar este tipo de neoplasia.

Una vez formado, el retinoblastoma tiene la capacidad de diseminarse invadiendo el nervio óptico dentro del quiasma, o de propagarse a través del espacio subaracnoideo, en donde las células tumorales pueden esparcirse al cerebro y médula espinal. Asimismo, puede invadir el tracto uveal, la esclerótica, la conjuntiva, o trascender por vía hematogena al hueso y médula ósea.

El guardián del genoma: RB1 y su papel en el ciclo celular

El ciclo celular es un conjunto de sucesos coordinados por la expresión de grupos de genes específicos que codifican una larga red de proteínas encargadas de permitir el crecimiento de la célula y su división. Para comprender la fisiopatología que rodea al retinoblastoma, es necesario tener claros ciertos aspectos que se llevan a cabo en el ciclo celular, así como los papeles que juegan tanto el gen supresor de tumores, RB1, llamado guardián del genoma, como la proteína codificada por este, pRb, en la regulación del mismo.

Es importante acotar que a pesar de que el gen RB1 ha sido ampliamente estudiado a lo largo de las últimas décadas, todavía no se han dilucidado por completo todas sus funciones en el organismo. En la actualidad, diversos estudios moleculares, celulares y citogenéticos han destacado la importancia que éste parece tener en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica.



Bases genéticas del retinoblastoma: RB1 como enemigo

Los fundamentos del componente genético de esta enfermedad surgieron de la propuesta de Alfred Knudson en 1974, quien en base a la forma de transmisión del retinoblastoma, formuló la teoría de “doble golpe”, realizando estudios con el gen supresor de tumores, RB1. A raíz de dichos estudios, la propuso como

una teoría en la que se requiere de al menos 2 eventos mutacionales para la proliferación del tumor. En ese mismo sentido, estipuló que, si en un par de cromosomas de una célula existe una con uno de estos genes mutados, hay un 50% de susceptibilidad ante el desarrollo de un tumor cancerígeno o “primer golpe”, sin embargo, esto no quiere decir que se vaya a desarrollar la enfermedad. Para que esto suceda, es necesario poseer otro cromosoma con este mismo gen mutado. Al encontrarse este otro gen mutado, se recibe el “segundo golpe” o el 100% de susceptibilidad ante el cáncer.

El gen RB1, es un gen de 200 kilobases, formado por 27 exones, localizado en el cromosoma 13 en la región q14.2 que se encarga de codificar una fosfoproteína nuclear (pRb) constituida por 928 aminoácidos. El retinoblastoma es considerado una enfermedad autosómica dominante, en donde generalmente ambos alelos del gen RB1 se encuentran mutados, produciendo que pRb se inactive y resulte en el desarrollo de la enfermedad. Se han reportado múltiples tipos de mutaciones que pueden dar inicio al padecimiento como: deleciones, inserciones, duplicaciones, inversiones, transiciones en regiones CpG y mutaciones puntuales, siendo estas últimas las más frecuentes. Asimismo, recientemente se ha reportado que las diversas mutaciones podrían contribuir a generar inestabilidad cromosómica^{38,39}. Por lo general, en los casos bilaterales el golpe inicial es causado por una mutación de la línea germinal y por lo tanto una segunda mutación en cualquier célula somática causará tumores. En casos unilaterales, Knudson postuló que se necesitan 2 mutaciones estocásticas en la misma célula (en este caso somática) para que se desarrolle el retinoblastoma, por ello, en estas situaciones el tumor suele surgir en una edad más avanzada. (Enrique Machin, Valmore Bermúdez, Carlos Gariciano, & Ortega, 2017)

A pesar de que la mutación del gen RB1 es la principal causa de desarrollo del tumor en la mayoría de los casos de retinoblastoma, en los últimos años se han reportado un gran número de genes que parecen jugar un rol en la tumorigenesis, destacando MYCN, que es un oncogén que ha sido relacionado con la vía RB/CDK55. En este sentido, Rushlow y Cols, recientemente estudiaron 1038 retinoblastomas unilaterales, de los cuales 29 (2,7%) no poseían mutaciones en el gen RB1, y sorprendentemente 15 (1,4%) de los 29, poseían altos niveles de MYCN, incrementando la hipótesis de que MYCN podría poseer un rol en el progreso del retinoblastoma incluso cuando no existe la presencia de mutaciones en el gen RB156. Otro proto-oncogén que parece participar en el progreso de retinoblastoma es C-kit, este ha ganado importancia en la actualidad por el desarrollo de imatinib, medicamento que inhibe los receptores de Bcr-Abl, C-kit y factor de crecimiento derivado de plaquetas, lo que ha hecho que emerja como posible nuevo blanco terapéutico.

Patogenia del Retinoblastoma

El concepto más extendido sobre la histogénesis del retinoblastoma sostiene que, por lo general, surge de una célula precursora multipotencial (mutación en el brazo largo del cromosoma 13, banda 13q14) que podría convertirse en casi cualquier tipo de célula retiniana interna o externa. En el interior del ojo, presenta una variedad de patrones de crecimiento:

Crecimiento endofítico

El crecimiento endofítico se produce cuando el tumor atraviesa la membrana limitante interna y tiene una apariencia oftálmica de una masa de color blanco a crema que no muestra vasos superficiales o que muestra pequeños vasos tumorales irregulares. Este patrón de crecimiento se asocia típicamente con la diseminación vítrea, en la que pequeños fragmentos de tejido se separan del tumor principal. En algunos casos, la diseminación vítrea puede ser extensa y permitir que las células tumorales sean visibles como masas esferoides que flotan en el vítreo y la cámara anterior, simulando endoftalmitis o iridociclitis y ocultando la masa primaria. Los depósitos secundarios o la diseminación de células tumorales en otras áreas de la retina pueden confundirse con tumores multicéntricos.

Crecimiento exofítico

El crecimiento exofítico se produce en el espacio subretinal. Este patrón de crecimiento suele estar asociado a la acumulación de líquido subretinal y al desprendimiento de retina. Las células tumorales pueden infiltrarse a través de la membrana de Bruch hacia la coroides y luego invadir los vasos sanguíneos o los

nervios o vasos ciliares. Se observa que los vasos retinianos aumentan de calibre y tortuosidad a medida que se superponen a la masa.

Crecimiento infiltrante difuso

Se trata de un subtipo poco frecuente que comprende el 1,5% de todos los retinoblastomas. Se caracteriza por una infiltración relativamente plana de la retina por células tumorales, pero sin una masa tumoral discreta. La masa blanca evidente que se observa en el retinoblastoma típico rara vez se presenta. Crece lentamente en comparación con el retinoblastoma típico. (Marichelle Aventura Isidro, 2024)

Distribución

Frecuencia

Estados Unidos

Se estima que cada año se producen en Estados Unidos entre 250 y 500 casos nuevos de retinoblastoma.

Internacional

A nivel mundial, se registra una incidencia de retinoblastoma de aproximadamente 11 casos por millón de niños menores de 5 años. Una estimación más común es la de 1 caso de retinoblastoma por cada 18.000-30.000 nacidos vivos, según el país.

En Filipinas, informes no publicados han estimado la incidencia en más de 1 caso de retinoblastoma por cada 18.000 nacidos vivos. (Marichelle Aventura Isidro, 2024)

Representa del 10% al 15% de los cánceres que se producen dentro del primer año de vida. Aproximadamente cerca de 9.000 casos nuevos al año se han reportado en Estados Unidos y Europa, estimándose una incidencia de 1 caso por cada 15.000-20.000 nacimientos. Su presentación unilateral es la más común y representa el 75% de los casos⁷, además se presenta por igual en niños y niñas y en diferentes razas y grupos étnicos^{8,9}. En los últimos años se ha reportado cierto fenómeno epidemiológico en países en vías de desarrollo, observándose una alta mortalidad en países de los continentes asiático y africano; y una incidencia relativamente alta en países de América Latina como México, Argentina y Brasil, generalmente asociándose a diagnósticos tardíos de la enfermedad y por ende, a un peor pronóstico. (Enrique Machin, Valmore Bermúdez, Carlos Gariciano, & Ortega, 2017)

El retinoblastoma (Rb) es un tumor maligno de la retina, afecta a niños de edades comprendidas entre 0-4 años en los Estados Unidos y países europeos, tiene una incidencia ajustada de 11.8 casos por millón de niños y se ha mantenido estable



durante los últimos 30 años. Suele presentarse en los dos primeros años de vida y el 30%-40% de ellos tienen afectación bilateral. No existe variación de la incidencia entre las razas o entre sexos. Los casos unilaterales son más frecuentes con 71.9% comparados con los bilaterales 26,7%. (Diagnóstico y Manejo del Retinoblastoma, México: Secretaría de Salud, 2013).

Cuadro N°1. Manifestaciones clínicas más frecuentes del retinoblastoma en países desarrollados y en vías de desarrollo.						
Pais	Año	N° de pacientes	Leucocoria(%)	Estrabismo(%)	Proptosis(%)	Referencia
Estados Unidos	1998	1265	56,1	23,6	0,5	(74)
Egipto	2015	262	73,8	13,1	1,2	(80)
Australia	2007	142	73	23	-	(81)
Honduras	2007	59	54	7	8	(82)
Brasil	2016	140	73,6	20,7	2,9	(83)
Argentina	1999	95	81	14,3	-	(84)
Guatemala	2007	113	59,3	8,8	13,4	(85)
Perú	2013	220	56,36	-	10,45	(86)
México	2007	42	36	5	-	(87)
Chile	2008	41	51,2	24,4	4,9	(88)
Nepal	2005	43	29,7	-	40,4	(89)
Mali	2009	55	38,2	5,5	-	(90)
Nigeria	2006	20	62	-	85	(91)
Turquía	2006	141	82,3	9,9	7,8	(92)
Malasia	2009	105	61	-	22	(93)
India	2005	355	74,6	6,2	1,1	(94)
China	2011	470	73	12	-	(95)
Pakistán	2009	53	22,6	5,6	52,8	(96)
Irán	2009	105	64,8	28,2	1,1	(97)
Mongolia	2014	64	78,1	37,5	4,6	(98)

(Enrique Machin, Valmore Bermúdez, Carlos Gariciano, & Ortega, 2017)

Fisiología del Retinoblastoma

La presentación clínica del retinoblastoma varía y depende de múltiples factores, como el patrón de crecimiento del tumor, tiempo transcurrido desde su aparición, el grado de vascularización del tumor, y la presencia o ausencia de calcificaciones, siembra vítrea, desprendimiento de retina o hemorragias.

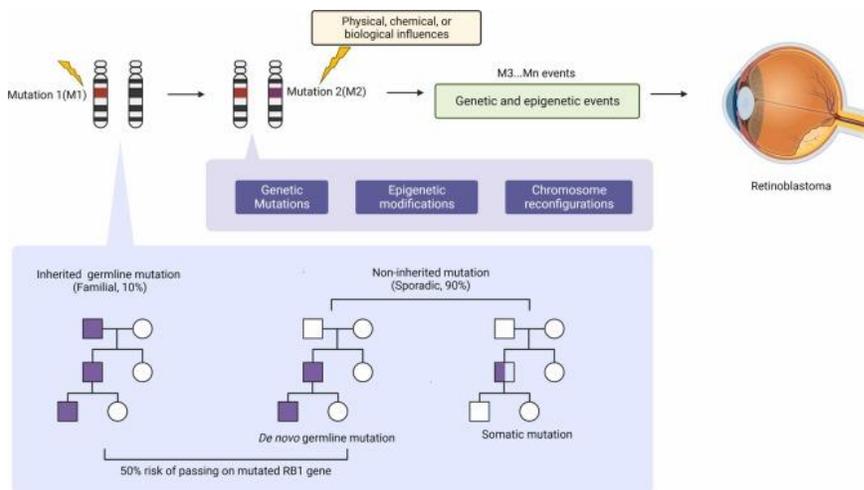
La división celular tumoral inicial puede ocurrir en cualquiera de las diferentes capas de la retina y a partir de esta podemos clasificar al retinoblastoma en; a) endofítico (60%), cuando la división celular ocurre en las capas internas de la retina y muestra un crecimiento hacia la cavidad vítrea, su ubicación es dependiente de la edad, produciéndose el desarrollo de tumores cerca del polo posterior más frecuentemente en edades tempranas, mientras que el surgimiento de tumores

anteriores son más comunes en edades más avanzadas⁶⁸, b) exofítico (39%), en donde hay desarrollo del tumor desde las capas externas, invadiendo el espacio subretinal, generalmente causando desprendimiento de retina⁶⁹, este ha sido relacionado con glaucoma e invasión coroidea, y c) infiltrado difuso (1%), en donde el tumor adopta un patrón de crecimiento difuso e insidioso y es por lo general asociado a manifestaciones inflamatorias.

Es importante destacar que la presencia de algunas manifestaciones, y, por ende, la evolución de la enfermedad puede variar entre países debido principalmente a variaciones geográficas, el grado de conciencia de la enfermedad entre la población y la disponibilidad de servicios médicos.

Fisiopatología del retinoblastoma (bases moleculares)

El retinoblastoma, a pesar de su poca frecuencia, tiene una importancia sustancial para la investigación en el campo de la oncología, ya que ha allanado el camino para dilucidar la interacción entre la genética y la tumorigénesis. El gen RB1, responsable de la iniciación del retinoblastoma, se reconoce como el primer gen supresor de tumores en ser caracterizado molecularmente y clonado. La investigación de la patogénesis del retinoblastoma condujo al desarrollo del famoso modelo de "dos golpes" propuesto por Knudson en 1971. Basándose en el análisis estadístico que involucraba a 48 pacientes, Knudson planteó la hipótesis de que el retinoblastoma es causado por dos eventos mutacionales, entre los cuales uno se



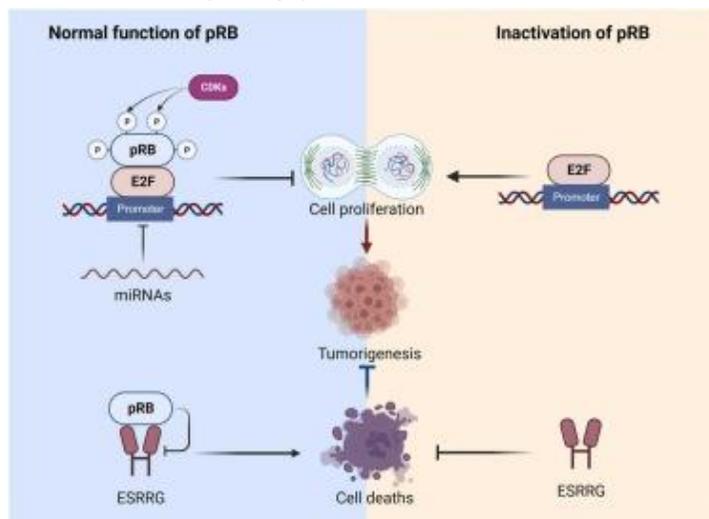
hereda a través de las células germinales (mutación 1, M1) y la segunda mutación (M2) tiene lugar en las células somáticas, lo que indica su característica recesiva. En 1986, se identificaron delecciones en la banda q14 del

cromosoma 13 en 3 de 37 retinoblastomas y Friend et al. descubrió RB1, que se encuentra en el cromosoma humano 13q14 y que se elimina comúnmente en el retinoblastoma y el osteoblastoma. A diferencia de otros oncogenes, se necesitan

dos mutaciones en cada copia homóloga para el inicio del retinoblastoma, lo que impulsa en gran medida la investigación de los genes supresores de tumores.

Teoría de los dos impactos en la tumorigénesis del retinoblastoma y sus patrones hereditarios. El paradigma clásico de la teoría de los “dos impactos” describe la tumorigénesis del retinoblastoma como resultado de dos mutaciones consecutivas en el gen RB1 . La primera mutación (M1) puede ocurrir en la línea germinal o en las células somáticas , y puede ser hereditaria o mutada de novo . Cuando la M1 se hereda de un progenitor, el retinoblastoma presenta una forma familiar que representa el 10 % de los retinoblastomas, mientras que el otro 90 % se presenta esporádicamente. La segunda mutación (M2) puede ocurrir después de influencias físicas, químicas o biológicas, causando la inactivación de RB1 . Estas mutaciones pueden suceder a nivel genético, epigenético o cromosómico. Además, se ha revelado que se necesitan otras alteraciones genéticas o epigenéticas para el inicio del retinoblastoma, enriqueciendo las teorías que subyacen a la tumorigénesis del retinoblastoma.

El gen RB1 está compuesto por 28 exones, y la proteína codificante de RB1 (pRB) está compuesta por 928 aminoácidos . Está bien establecido que pRB interactúa con el factor de transcripción E2F , reprimiendo así la expresión de sus genes diana. En consecuencia, esta interacción dificulta la activación de genes relacionados con la proliferación celular y facilita el cese del ciclo celular. Las quinasas dependientes de ciclina (CDK) desempeñan un papel crucial en la regulación de la actividad de pRB, ya que la hiperfosforilación en la transición G1/S alivia la inhibición mediada por E2F y mejora la progresión del ciclo celular . Marzi et al. descubrieron que los microARN (miARN) se dirigen a la vía pRB/E2F para la inhibición del ciclo celular, por ejemplo, miR-34, miR-365 y Let-7. Aparte del objetivo clásico E2F , el trabajo de Field et al. ilustraron que pRB también se une e inhibe el receptor gamma relacionado con estrógeno (ESRRG), que es responsable de la retinogénesis y la adaptación hipóxica entre las células de retinoblastoma, lo que conduce a la muerte celular 11. Se identificaron correlaciones entre pRB y p27, un inhibidor de CDK, con una expresión disminuida de p27 en líneas celulares con expresión aumentada de pRB. Es más, se propuso evidencia que respalda la conclusión de que la interacción entre pRB y Skp2 permite la regulación de la estabilidad de p27. Además, se encontró que pRB interactúa con proteínas asociadas a la cromatina. (Zhou, Tang, Jiayan, Wen, & Shen, 2024)



Clínica

La manifestación clínica más frecuente en el retinoblastoma es la leucocoria (56,1%), también conocida como “ojo de gato amaurótico” o “pupila blanca”. Esta es una descoloración blanca anormal en una o en ambas pupilas, creada por la reflexión de la luz incidente de la lesión de la retina dentro del área pupilar cuando el fundus es directamente iluminado. Esto se debe a que el retinoblastoma en el polo posterior tiene que ser lo suficientemente grande para que se observe la reflexión blanca y es considerado un signo tardío generalmente asociado con un pobre pronóstico para el globo ocular, sin embargo, tiene un buen rango de supervivencia. Es habitualmente identificado por algún familiar, como resultado de un hallazgo accidental debido a una fotografía con flash, lo que lleva a los padres a buscar atención médica.

La presencia de leucocoria no siempre es indicación de retinoblastoma y por ello es importante establecer el diagnóstico diferencial con otras condiciones como la enfermedad de Coats, cataratas, la toxicariasis ocular y la retinopatía prematura.

El segundo signo más común es el estrabismo (23.6%), condición en donde los ojos no están apropiadamente alineados entre sí, y hay pérdida de la visión central en uno o en ambos globos oculares. Asimismo, tumores en la fovea o en la mácula asociados a fluido subretinal han sido comúnmente relacionados con esta manifestación.

Por otro lado, en el retinoblastoma también se pueden manifestar ciertos signos considerados atípicos como visión pobre (7.7%), irritación (4.3%), anisocoria (1.9%), heterocromía del iris (1.8%) o inflamación (1.8%)^{67,70}. Algunos de ellos como la proptosis (0.5%), celulitis orbital (0.2%), o hemorragia vítrea (0.1%), habitualmente son asociados a una enfermedad más avanzada, pobre rango de supervivencia y a un mal pronóstico para el globo ocular.



Retinoblastoma, etapa intraocular (leucocoria). Historia: NB, varón de 1 año de la provincia de Quezón, Filipinas, con queja principal de opacidad en el ojo izquierdo. Nacido a término por parto vaginal espontáneo (FTSVD) de una mujer de 27 años embarazada de 3, 2 partos (2002) en casa. Cuatro meses antes del ingreso (PTA), se observó opacidad en el ojo izquierdo (sin consulta/medicamentos). Cinco días de PTA, consulta con un oftalmólogo. Exploración: (+) leucocoria con agudeza visual de fijación central, constante y sostenida en el ojo derecho, (-) deslumbramiento en el ojo izquierdo; (+) reflejo de Marcus Gunn (MG). Diagnóstico: Se realizó ecografía ocular, que reveló retinoblastoma intraocular. Manejo: El paciente se sometió a enucleación del ojo izquierdo. Examen bajo anestesia del ojo derecho: retina E/N. Histopatología: Retinoblastoma, etapa intraocular, ojo izquierdo.



Retinoblastoma, etapa glaucomatosa. Historia: AB, niña de 2 años de Marikina City, Filipinas, cuyo principal motivo de consulta era proptosis en el ojo derecho. La paciente es una niña adoptada. Antes de la admisión (PTA), con una niña de 6 meses (momento de la adopción), la madre sustituta notó una opacidad en el ojo derecho. No hubo consulta médica. Un año después de la PTA, consulta médica; se le dijo a AB que tenía una "masa ocular" y que necesitaba ver a un oftalmólogo. No cumplió. Un mes después de la PTA, se notó proptosis en el ojo derecho.



Cuadro N°1. Manifestaciones clínicas más frecuentes del retinoblastoma en países desarrollados y en vías de desarrollo.						
País	Año	N° de pacientes	Leucocoria(%)	Estrabismo(%)	Proptosis(%)	Referencia
Estados Unidos	1998	1265	56,1	23,6	0,5	(74)
Egipto	2015	262	73,8	13,1	1,2	(80)
Australia	2007	142	73	23	-	(81)
Honduras	2007	59	54	7	8	(82)
Brasil	2016	140	73,6	20,7	2,9	(83)
Argentina	1999	95	81	14,3	-	(84)
Guatemala	2007	113	59,3	8,8	13,4	(85)
Perú	2013	220	56,36	-	10,45	(86)
México	2007	42	36	5	-	(87)
Chile	2008	41	51,2	24,4	4,9	(88)
Nepal	2005	43	29,7	-	40,4	(89)
Mali	2009	55	38,2	5,5	-	(90)
Nigeria	2006	20	62	-	85	(91)
Turquía	2006	141	82,3	9,9	7,8	(92)
Malasia	2009	105	61	-	22	(93)
India	2005	355	74,6	6,2	1,1	(94)
China	2011	470	73	12	-	(95)
Pakistán	2009	53	22,6	5,6	52,8	(96)
Irán	2009	105	64,8	28,2	1,1	(97)
Mongolia	2014	64	78,1	37,5	4,6	(98)

Diagnóstico

Diagnostico posnatal

El diagnóstico del retinoblastoma es fundamentalmente oftalmoscópico, es por ello por lo que, a todo paciente con sospecha, ya sea por presentar antecedentes familiares o por poseer manifestaciones clínicas características de la enfermedad, se le debe evaluar de manera integral para llegar a un posible diagnóstico, realizando una historia clínica completa y un exhaustivo examen físico. Dicho examen será tanto oftalmológico, mediante la realización de un fondo de ojo, como general. Este último no se debe desestimar, ya que existe un pequeño porcentaje de pacientes con rasgos dismórficos asociados al síndrome de delección del cromosoma 13q14, en donde además del retinoblastoma, se encuentran anomalías fenotípicas como orejas rotadas y de implantación baja, pliegue simiesco de las manos, pulgares anchos, hipertelorismo, telecanto, entre otros.

El primer signo de presentación es descubierto por familiares en el 75% de los casos, siendo la leucocoria la manifestación clínica inicial más común. Tras la

sospecha clínica, un oftalmólogo experimentado debe realizar, bajo anestesia general, una oftalmoscopia binocular indirecta con midriasis completa e indentación escleral, en la que debe examinarse tanto la cámara anterior como la posterior del globo ocular y es vital evidenciar la cantidad, localización y tamaño de los tumores, y si hay presencia de desprendimiento de retina, líquido subretiniano, y diseminación subretiniana y vítrea.

Por lo general se observan tumores de color blanco a cremoso, con o sin lesiones satélites en la retina, espacio subretiniano y vítreo. Los tumores satélite ubicados en el espacio subretiniano y vítreo son comúnmente llamados “semillas”, y el desprendimiento de retina es usualmente asociado con tumores grandes y semillas subretinianas. A pesar de que la oftalmoscopia binocular indirecta es la técnica de elección, en algunos casos pueden requerirse exploraciones complementarias para confirmar el diagnóstico y explorar la naturaleza del tumor.

En este sentido, el ultrasonido B-scan, es una técnica no invasiva, rápida y económica, que permite la fácil detección de calcificaciones, hallazgo que se encuentra en más del 95% de retinoblastomas. A través de ella podemos observar masas intraoculares redondeadas o irregulares con numerosos ecos altamente reflectantes dentro de la lesión, produciendo atenuación o ausencia de ecos de tejidos blandos detrás del tumor. Sin embargo, esta técnica posee limitaciones, como la exigencia de especialistas competentes para realizarla y la cooperación de los niños.

Si los ultrasonidos no son capaces de identificar las calcificaciones, y persiste la sospecha, se debe realizar una Tomografía Computarizada (TC), con cortes axiales y coronales de órbita. Ésta es la prueba más sensible para detectar calcificaciones en ojos con complicaciones con una sensibilidad entre 81-96% y permite además delimitar la masa tumoral, estudiar el nervio óptico, la órbita y la posible extensión intracraneal. Sin embargo, la TC suele evitarse en estos casos por la posible exposición de radiación, y las consecuencias que esto acarrea para el niño.

La imagen por Resonancia Magnética (IRM) es menos sensible en la detección de calcificaciones, por ello, su uso en la enfermedad intraocular es limitado, sin embargo, es el método más sensible cuando se quiere evaluar una posible extensión extraocular, superando incluso a la TC. A través de la IRM, es posible determinar el tamaño tumoral con exactitud, evaluar una posible invasión al nervio óptico, valorar la localización de siembras subaracnoideas y explorar la región de la glándula pineal, siendo necesaria para identificar un posible retinoblastoma trilateral¹⁰⁹. Además, no expone al paciente a radiaciones ionizantes, y se le contempla como la técnica más adecuada para estimar la respuesta al tratamiento conservador, dado que detecta con considerable sensibilidad la presencia de tejido tumoral activo.

Por otro lado, la determinación de LDH en humor acuoso usualmente se realiza cuando el diagnóstico clínico y radiológico es muy inexacto y la biopsia solo está

indicada en casos de enfermedad extraocular debido al creciente riesgo de que luego de practicarla se transforme un tumor intraocular, tratable y totalmente curable, en un tumor extraocular, con un pésimo pronóstico.

Recientemente se ha descrito un nuevo y prometedor marcador para el diagnóstico de la enfermedad extraocular; el factor de transcripción CRX. Importante en la diferenciación de células fotorreceptoras, fue encontrado en tejidos extraoculares, como en el estudio de Torbidoni y cols. quienes analizaron muestras de líquido céfalo-raquídeo (LCR), médula ósea y sangre periférica al momento del diagnóstico de retinoblastoma diseminado, después de realizada la quimioterapia y durante el seguimiento para determinar los niveles de ARNm de CRX. Se utilizó como grupo control pacientes con otro tipo de tumores y se determinó la especificidad de este marcador para retinoblastoma diseminado, el cual además de ser utilizado como método diagnóstico, también podría ser utilizado como método pronóstico ya que podría reaparecer en LCR en un paciente aparentemente en remisión antes de su recaída. Por otra parte, Laurent y cols. en un estudio realizado con una cohorte de mayor tamaño, hallaron que los pacientes clasificados específicamente en el grupo E de la Clasificación Internacional de Retinoblastoma Ocular fueron los que presentaron ARNm de CRX en LCR y médula ósea al momento del diagnóstico, por lo cual es necesario continuar estas investigaciones en grupos más grandes con el objetivo de determinar exactamente en qué pacientes este marcador podría ser utilizado.

Finalmente, durante la evaluación del paciente, siempre hay que tener en cuenta un gran número de patologías con las que se debe establecer el diagnóstico diferencial, debido a que estas pueden presentar hallazgos radiológicos, o manifestaciones clínicas como la leucocoria, característicos del retinoblastoma⁹⁹. En este sentido, Shields y cols. examinaron de manera retrospectiva a 500 pacientes referidos con un posible diagnóstico de retinoblastoma, en donde 58% de los pacientes resultaron ciertamente poseer retinoblastoma, y un 42% poseían lesiones que simulaban al retinoblastoma, dentro de las cuales se encontraron un total de 23 condiciones diferentes, siendo las más comunes el:

- Vítreo hiperplásico primario (28%),
- La enfermedad de Coats (16%), y
- La toxocariasis ocular (16%), y
- Otras como la catarata congénita, la retinopatía del prematuro, la vitreorretinopatía exudativa familiar, la enfermedad de Norrie, e incontinentia pigmenti.

Diagnóstico genético prenatal

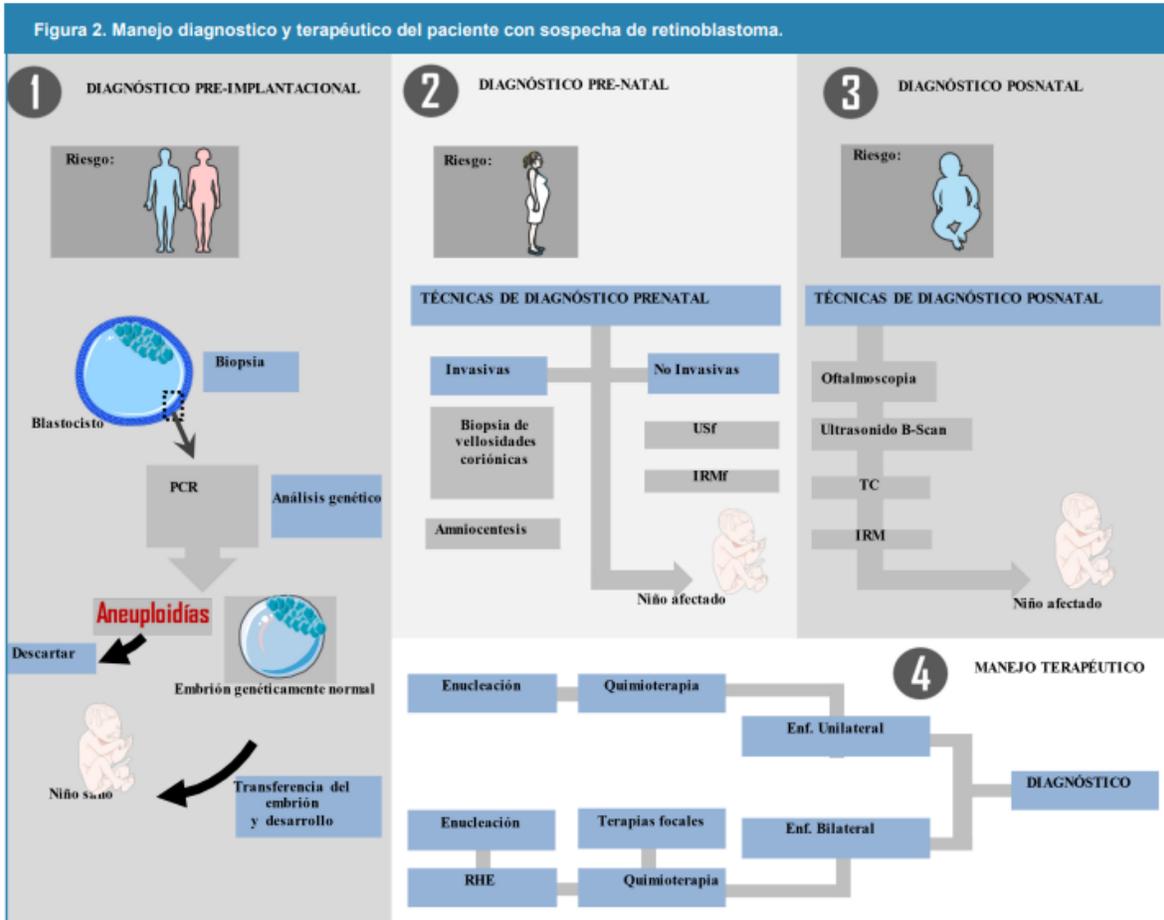
A un paciente con riesgo de una enfermedad tan letal como lo puede ser el retinoblastoma se le debe abordar desde el primer momento, por ello, el asesoramiento genético es un paso muy importante a la hora de tratar a un paciente



potencial. En cuanto al retinoblastoma, generalmente la pareja acude a una asesoría genética preconcepcional con un especialista, ya sea porque está informada de historia familiar de mutaciones en el gen RB1, porque uno de los padres o ambos padres esté afectado, o por haber concebido previamente un hijo afectado. Sea cual fuese el caso, en ella se le proporciona información sobre los mecanismos hereditarios y posibles opciones reproductivas a la pareja.

Si a pesar del posible riesgo la pareja decide concebir, se debe realizar durante el embarazo una asesoría genética prediagnóstico prenatal, con el objetivo de informar las condiciones de riesgo de este, y todas las posibles ventajas, limitaciones, y complicaciones de las técnicas a utilizar para establecer el diagnóstico genético prenatal. En este sentido, este método permite disminuir considerablemente la ansiedad de la pareja y el establecerlo puede prevenir posibles complicaciones de la enfermedad o incluso descartar la presencia de esta. Esto puede realizarse a través ciertas técnicas:

- **Diagnóstico genético preimplantacional (DGPI):** Consiste en el diagnóstico del genotipo del embrión considerando la presencia del alelo causante de una enfermedad, en este caso la mutación del gen Rb, con el objetivo de asegurar una descendencia sana.
- **Técnicas no invasivas:** Generalmente son poco efectivas en la detección del retinoblastoma, sin embargo, en los últimos años se han producido avances en la tecnología por imágenes que han permitido que la evaluación del feto sea más accesible y la información obtenida más detallada. En la actualidad una técnica que se ha realizado para tratar de llegar al diagnóstico es el ultrasonido fetal (USF), a través del cual se han reportado varios casos de retinoblastoma en la literatura, por otro lado, las imágenes por resonancia magnética fetal (IRMf) han sido recientemente relacionadas con la detección de anomalías extraoculares, como lesiones pineales asociadas con retinoblastomas trilaterales.
- **Técnicas invasivas:** son mucho más efectivas a la hora de establecer el diagnóstico prenatal, entre ellas destacan; la amniocentesis, en donde se obtiene una muestra de líquido amniótico por vía transabdominal, generalmente a partir de la semana 15 de gestación, y la biopsia de las vellosidades coriónicas (BVC) que consiste en la obtención de una muestra de vellosidades terciarias procedentes del corion frondoso por vía transcervical o transabdominal, que se realiza entre las semanas 10-13 de gestación. A la amniocentesis se le ha asociado con un riesgo de 1/1600 de pérdida fetal, en caso de que se necesite un diagnóstico temprano se ha reportado como opción más segura para el feto la BVC transabdominal. El análisis del DNA de la muestra de vellosidades coriónicas y células del líquido amniótico obtenidas por estas técnicas han demostrado ser capaces de detectar la mutación del gen RB1 y por ende de establecer el diagnóstico de prenatal.



PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; USf: Ultrasonido fetal; IRMF: Imagen por resonancia magnética fetal; TC: Tomografía computerizada; IRM: Imagen por resonancia magnética; RHE: Radioterapia de haz externo.

Tratamiento

Aspectos terapéuticos del retinoblastoma

La evaluación de los casos requiere de un equipo multidisciplinario constituido por oftalmólogos, oncólogos pediátricos, patólogos, oncólogos de radiación pediátrica, médicos genetistas, enfermeras y trabajadores sociales antes del tratamiento con el fin de salvar la vida del paciente y preservar la visión tanto como sea posible. El retinoblastoma para propósito de tratamiento se categoriza en la enfermedad intraocular y extraocular.

Manejo de la enfermedad intraocular

La estadificación de la enfermedad ha facilitado la evaluación de los tratamientos y la medición de los resultados. Para el retinoblastoma intraocular se utiliza la clasificación Reese-Ellsworth (R-E), sistema que estadifica con peor pronóstico aquellos retinoblastomas con invasión y extensión tumoral. La clasificación R-E consta de cinco estadios y considera el grado de invasión retiniana y la probabilidad de éxito del tratamiento con radioterapia.

Dicha clasificación se creó en el auge de la radioterapia de haz externo (RHE) la cual se basó en la localización, tamaño y multifocalidad de los tumores. Sin embargo, la invención de nuevas técnicas terapéuticas basadas en la capacidad de preservar el ojo con quimioterapia y tratamientos focales hizo de ella una herramienta limitada y poco útil.

Recientemente, Chantada y cols. proponen el Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System – IRSS) donde se toman en cuenta todas las formas posibles de presentación, incluyendo la afectación extraocular y las características anatomopatológicas que no son incluidas en la clasificación de RE (Cuadro 3).

Cuadro N°3. Sistema Internacional de Estadificación de Retinoblastoma		
ESTADIO	CARACTERÍSTICA	PRONÓSTICO
0	Pacientes con tratamiento conservador	Muy favorable
I	Ojo enucleado, resección histológica completa	Favorable
II	Ojo enucleado, tumor microscópico residual	
III	Extensión regional: a. Afectación de los tejidos blandos orbitarios b. Extensión ganglionar preauricular o cervical	Dudoso
IV	Enfermedad metastásica: a. Metástasis hematógenas, sin afectación del SNC 1. Lesión única 2. Múltiples lesiones b. Metástasis del sistema nervioso central con o sin otra afectación locoregional o metastásica 1. Lesión prequiasmática 2. Masa en sistema nervioso central 3. Enfermedad leptomenígea	Desfavorable
		Muy desfavorable

Tomado de: Chantada G, Doz F, Antonelli C, Grundy R, Stannard F, Dunkel I et al. A Proposal for an International Retinoblastoma Staging System. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:801–805.

Muchas opciones terapéuticas están disponibles y las indicaciones dependen de cada paciente. (Cuadro 4). mayoría de los niños con enfermedad unilateral presentan la enfermedad intraocular avanzada y suelen someterse a enucleación, mientras que aquellos con afectación de ambos ojos por lo general requieren terapia multimodal donde se incluyen la quimioterapia y las terapias focales. Con respecto a la enucleación, consiste en la remoción del ojo con un segmento del nervio óptico para su estudio, se indica en niños ubicados en el estadio V de la clasificación de R-E con retinoblastoma unilateral en etapa avanzada, en el ojo más afectado presente en la enfermedad bilateral que no responde a quimioterapia u otra terapia, cuando hay presencia de tumor en el globo ocular disfuncional, en invasión de la cámara anterior o de haber glaucoma por neovascularización.

Otro procedimiento utilizado es la RHE, indicada en los infantes con retinoblastoma bilateral que han cumplido con las quimioterapias y terapias locales, pero aun así continúan con la enfermedad activa o presentan recurrencia en un ojo. Para la terapia incluye toda la zona alrededor del tumor incluyendo al menos 1 cm del nervio óptico, con una dosis que varía de 35-46 Gray (Gy)¹. Por otra parte, la braquiterapia consiste en la colocación de un implante radioactivo en la esclera sobre la base del tumor el cual es de tamaño mediano < 4 mm de diámetro ubicados en la parte anterior de la retina como terapia primaria o en conjunto con quimioterapia, basada en la aplicación de una sonda criogénica que induce rápidamente el congelamiento

del tejido tumoral provocando daños en el endotelio vascular con trombosis secundaria e infarto. Con respecto a la fotocoagulación con láser, se aplica láser de argón, diodo o arco de xenón para tumores de pequeño tamaño ubicados en la parte posterior que requiere 2 a 3 sesiones con intervalos mensuales, con el fin de impedir el riego sanguíneo del tumor al coagular la sangre. Se encuentra contraindicada si hay invasión coroidea, siembra vítrea, compromiso de la fovea o disco óptico. Por último, la termoterapia consiste en la aplicación de calor directamente al tumor en forma de radiación infrarroja a una temperatura entre los 45-60°C y está indicada en retinoblastomas <3mm sin semillas vítreas o subretineales.

Finalmente, la quimioterapia es el tipo de terapia utilizada de forma sistémica (intravenosa), quimioterapia periocular o subtenoniana, quimioterapia intravítrea y quimioterapia intraarterial para reducir el tamaño de los tumores hasta ser adecuados para la aplicación de crioterapia, termoterapia y de láser (quimiorreducción) para así evitar la RHE o la enucleación. Es eficaz en enfermedades vítreas, subretinianas y la metástasis extraocular, aplicado a tumores intraoculares bilaterales de gran tamaño y en enfermedad unilateral cuando son pequeños pero resistentes a otras terapias¹⁵⁸. La quimioterapia es muy eficaz para el grupo de la clasificación R-E del I-III mientras que su éxito es menor con ojos ubicados en el grupo IV o V de dicha clasificación. El régimen común de quimioterapia consiste en carboplatina, etopósido y vincristina, los cuales son bien tolerados con efectos secundarios de mielosupresión, infecciones bacterianas invasivas, ototoxicidad y nefrotoxicidad poco frecuentes. Con respecto a la quimioterapia intravenosa consiste en un régimen que involucra de 2 a 4 drogas mediante un catéter intravenoso, las clases de agentes utilizadas varían desde agentes de reticulación de ADN, alcaloides Vinca e inhibidores de ADN topoisomerasa 2. Está indicada como terapia inicial para la enfermedad bilateral avanzada con el fin de salvar ambos ojos, para prevenir metástasis, reducir la probabilidad de desarrollar pineoblastoma y riesgo de recurrencia.

La búsqueda de la administración local de quimioterápicos tiene el propósito de mejorar la penetración intraocular de fármacos y al mismo tiempo minimizar la toxicidad sistémica¹⁶². En la quimioterapia intraarterial (IAC) inicialmente se realiza una cateterización vía transfemoral hasta la arteria oftálmica, en la cual se aplica lentamente y de manera pulsátil carboplatino, melfalán o topotecan sin ocluir el vaso sanguíneo¹⁶³. La mayoría de los pacientes reciben 3 sesiones mensuales siendo el agente más usado el melfalán. Generalmente la IAC es empleada para retinoblastoma unilateral, tumores recurrentes previo uso de quimioterapia sistémica o braquiterapia, semillas subretinianas recurrentes que implican al menos 2 cuadrantes y semillas vítreas recurrentes.

Cuadro N°4. Principales tratamientos del retinoblastoma.					
Tratamiento	Indicación	Número de procedimientos	Tasa de éxito	Complicaciones	Referencia
Enucleación	Retinoblastoma unilateral en etapa avanzada, en el ojo más afectado de la enfermedad bilateral el cual no responde a quimioterapia u otra terapia, invasión de la cámara anterior o glaucoma por neovascularización.	1 cirugía	Cuando un paciente presenta retinoblastoma intraocular, la enucleación primaria ofrece tasas de curación de 90- 95% .	Hemorragias intraoperatorias e infecciones.	Kim et Al ¹⁴⁴
Radioterapia de haz externo	Retinoblastoma bilateral que no mejora con quimioterapias y terapias locales.	Dosis de 45– 50 Gy fraccionada en terapias de 1.5-2 Gy	Tasas de control locales de 41-56%, con tasas de supervivencia ocular mayor de 85%.	Catarata (38,1%), hemorragia vítrea (20,6%), glaucoma (4,8%) y retinopatía por radiación (1,6%)	Kim et Al ¹⁴⁵
Quimioterapia	Aplicado a tumores intraoculares bilaterales de gran tamaño y en enfermedad unilateral cuando son pequeños pero resistentes a otras terapias.	IVC: administrado por 6 ciclos, con 28 días de intermedio. IAC: administrado una vez al mes, con un total de tres ciclos.	IVC: Puede lograrse reducciones del 35% en el diámetro de la base del tumor y del 50% del grosor, después de los ciclos. IAC: se observan reducciones medias del 33% en la circunferencia de la base del tumor y del 46% en el grosor del tumor, a partir de la primera aplicación.	IVC: neurotoxicidad, nefrotoxicidad, ototoxicidad, hiponatremia y leucemia secundaria. IAC: edema o rojez periocular (28.5%), neutropenia (11.9%), disminución de la saturación de oxígeno durante la terapia (11.6%), broncoespasmo (10.9%), ptosis (5.6%), pérdida de las pestañas (4.8%), hemorragia vítrea (3.3%), eritema periocular (3%), coriorretinopatía (2.8%), alergia al contraste (2.5%) y rash dermatológico (2.5%).	Yanik et Al ¹⁴⁶

Manejo de la enfermedad extraocular

Incluye pacientes con enfermedad de la órbita y preauricular y pacientes con tumores ubicados en el margen quirúrgico del nervio óptico. Suelen ser infantes con pronóstico muy pobre en términos de supervivencia, pueden beneficiarse con la combinación de la quimioterapia y RHE mientras que, en aquellos con metástasis a distancia, el basamento de su terapia es la quimioterapia a altas dosis y la RHE con el trasplante de células madre de médula ósea. Estos individuos suelen tener un mal pronóstico cuando son tratados con regímenes de dosis convencionales de quimioterapia. En este sentido, Sethi y cols. realizaron un estudio donde 97 ojos fueron diagnosticados con retinoblastoma, de los cuales 36 ojos (37,1%) tenían diseminación extraocular. La estadificación utilizada fue de acuerdo con el IRSS. Para los pacientes se siguió el protocolo recomendado de 12 ciclos de vincristina, etopósido y carboplatina con posterior enucleación luego de completar de 3 a 6 ciclos junto con radioterapia con adyuvante externa. Sin embargo, en el estudio no se encuentra información sobre la supervivencia a largo plazo de estos niños.

Referencias

- Enrique Machin, M., Valmore Bermúdez, M., Carlos Gariciano, M., & Ortega, Á. (2017). Retinoblastoma: un enfoque molecular, clínico y terapéutico. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 36(5), 155.
- Marichelle Aventura Isidro, M. (6 de Diciembre de 2024). *Medscape*. (M. Donny W Suh, Editor) Obtenido de Medicamentos y Enfermedades>Oftalmología.
- Zhou, M., Tang, J., Jiayan, V., Wen, X., & Shen, J. (2024). Avances recientes en el tratamiento del retinoblastoma; patogenia, presentación, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Oftalmología de Asia y el Pacífico*, 13(13).
- Diagnóstico y Manejo del Retinoblastoma, México: Secretaría de Salud, 2013.
- 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.
- Rushlow D, Mol B, Kennett J, Yee S, Pajovic S, Thériault B y cols. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *The Lancet Oncology*. 2013;14(4):327-334