

GUÍA DE MANEJO DE RETINOBLASTOMA

*Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología
Médica (S.E.O.M.)*

INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma (RB) es un tumor embrionario de origen retiniano que se presenta generalmente en niños menores de 5 años. Su incidencia es de 1:15-20.000 recién nacidos vivos y su etiología esporádica en el 60% de los casos o hereditaria, en el 40%. Dejado a su evolución, el retinoblastoma es casi siempre fatal y un retraso en su tratamiento suele suponer un pronóstico visual precario, de ahí la trascendencia del diagnóstico precoz. El gen responsable, el RB1, está localizado en el cromosoma 13 y actúa de forma dominante; es decir, en células donde las dos copias del gen estén dañadas. El 35-40% de los pacientes corresponden a casos hereditarios que son portadores de una mutación germinal. De ellos, más de dos tercios representan nuevas mutaciones (“mutación de novo”) sin historia familiar previa.

MANIFESTACIONES CLINICAS

1. El retinoblastoma se presenta clínicamente con leucocoria y estrabismo y más raramente con glaucoma, celulitis orbital, uveitis y hemorragia vítrea. El 60% de los RB son unilaterales con una edad media al diagnóstico de 24 meses, mientras que los RB bilaterales son menos frecuentes, suelen ser multifocales y de más temprana edad de comienzo (15 meses). En la mayoría de los niños con tumores bilaterales, ambos ojos están afectados al diagnóstico. Sólo en algunos casos de RB unilateral se desarrolla un tumor contralateral más tarde.

Las características de inicio precoz, bilateralidad y multifocalidad apuntan a un probable origen hereditario del proceso.

2.- Los retinocitomas o retinomas son tumores benignos resultantes de la regresión espontánea de retinoblastoma y que raramente pueden ser descubiertos en la edad adulta como lesión residual de un RB que cursó de forma subclínica en la infancia.

3.- Otros tumores asociados: Los portadores de la mutación germinal en RB1 tienen un exceso de riesgo de desarrollar otros tumores (Tabla 1). La presencia de tumores extraoculares llamados segundos tumores primarios, se manifiesta en la adolescencia o al inicio de la edad adulta, siendo el tiempo medio de aparición del segundo tumor 10,4-13 años (fig 1). El riesgo de padecerlos se incrementa en más de un 50% en pacientes que han recibido radiación externa.

Tabla 1

Tumores extraoculares

- Pinealomas
- Osteosarcomas
- Sarcomas de tejido blando
- Melanomas

Probabilidad de tumores extraoculares en portadores RB1

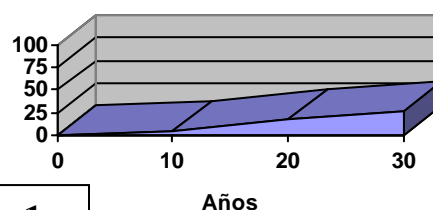


Fig.1

GENÉTICA DEL RETINOBLASTOMA.

El retinoblastoma está causado por mutaciones en el gen RB1. La mayoría de las familias con RB hereditario presentan un patrón de transmisión autosómico dominante con penetrancia casi completa y alta expresividad. Sin embargo, existen algunas familias con característica baja penetrancia en las que se sugiere que las mutaciones en RB1 dan lugar a menor cantidad de una proteína normal (mutaciones Clase I) o a una proteína mutante parcialmente funcional (mutaciones Clase II).

La carcinogénesis del retinoblastoma sigue el modelo de las dos mutaciones o *hipótesis de Knudson*, enunciado por primera vez para explicar la alta tasa de mutaciones de esta enfermedad y según el cual los casos esporádicos son debidos a dos mutaciones somáticas en una misma célula, mientras que los heredados ocurren en personas susceptibles que ya son portadoras de la primera mutación o mutación germinal.

El gen RB1, que se comporta como dominante, es en realidad recesivo. Es decir, sólo se produce la enfermedad cuando está en homo o hemicigosis. Este tipo de genes son denominados genes reguladores o supresores de tumor porque, al contrario de los oncogenes, su acción es necesaria para que el tumor no se desarrolle. Es por este motivo por el que reciben el nombre de antioncogenes. La alta incidencia de segundos tumores primarios en esta patología sugiere que este gen juega un papel importante en la etiología de otros tumores primarios.

El RB1 contiene 27 exones transcritos en un ARN de 4,7 kb. Codifica para una proteína nuclear que controla la división de las células de la retina, regulando la transición de G1 a S. Se han descrito más de 200 mutaciones distintas. El 80-85% de ellas resultan en una prematura terminación del codón. El 80% de las mutaciones de novo son de origen paterno, sugiriéndose que la mutación del RB1 es más frecuente en la espermatogénesis.

DIAGNÓSTICO

1.- Diagnóstico Clínico

El diagnóstico de RB se establece mediante oftalmoscopia indirecta. La CT, MRI y ecografía sirven para confirmación del diagnóstico y estadio tumoral. En base a la focalidad tamaño y localización de los tumores existe un estadiaje de Reese-Ellsworth que evalúa el pronóstico (tabla 2):

TABLA 2

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V
A	• Unifocal, < 4 x Ø papilares y detrás del ecuador	• Unifocal, 4-10 x Ø papilares y detrás del ecuador	• Anterior al ecuador	• Múltiple, > 10 x Ø papilares	• Grandes tumores que ocupen más de la mitad de la retina
B	• Múltiple, < 4 x Ø papilares y detrás del ecuador	• Múltiple, 4-10 x Ø papilares y detrás del ecuador	• Unifocal, > 10 x Ø papilares y detrás del ecuador	• Anterior a la Ora Serrata	• Extensión vítrea

2. Estudio genético

A. ANALISIS CROMOSÓMICO.

El estudio citogenético de alta resolución en linfocitos de sangre periférica detecta deleciones o reordenamientos en la región q14 del cromosoma 13 en aproximadamente el 5% de los pacientes con RB unilateral y el 7,5% de los bilaterales. En un 1% de los casos aparecen alteraciones en mosaico.

B. ANALISIS MOLECULAR

Este estudio se realiza en los casos con diagnóstico establecido y cariotipo normal, para establecer el riesgo de sus familiares.

Puede detectar hasta un 85% de las mutaciones. Las técnicas empleadas incluyen el screening de mutaciones para mutaciones puntuales en regiones codificantes y análisis de ligamiento mediante microsatélites y Southern para el estudio de deleciones parciales del gen o determinar el cromosoma alterado en casos de mutaciones desconocidas.

En los casos con baja probabilidad de que exista mutación germinal (Tabla 3) el análisis se realiza preferentemente sobre ADN tumoral para facilitar la búsqueda de la mutación germinal, posteriormente.

<i>Unilateral</i>			
Unifocal		Multifocal	
No familiar	Familiar	No familiar	Familiar
15%	100%	15-90%	100%

<i>Bilateral</i>			
No familiar	Familiar	No familiar	Familiar
15%	100%	15-90%	100%

Tabla 3. Probabilidad de que exista una mutación germinal según la presentación clínica. Posteriormente, el estudio de ADN detectará el 80% de estas mutaciones

El análisis genético es un importante aspecto en el tratamiento del retinoblastoma. La clave es la identificación de los individuos que portan la mutación germinal, ya que estos pacientes tienen una probabilidad del 80-90% de desarrollar un RB y un 50% de transmitirlo a sus futuros hijos.

TRATAMIENTO

La elección de la terapia adecuada depende no solo del estadio del tumor sino de factores tales como la focalidad (unifocal, unilateral multifocal, o bilateral, localización del tumor dentro del ojo y edad del paciente.

Las opciones de tratamiento incluyen:

Enucleación, Aunque este tratamiento es menos frecuente, gracias a la cada vez más temprana detección del RB, está indicado en todos aquellos casos unilaterales que cumplen alguno de los criterios siguientes: (1) Ocupar más de la mitad del ojo. (2) Extensión al humor vítreo. (3) Desprendimiento total de retina. (4) Crecimiento de nuevos vasos en el iris y (5) Implicación del tumor en otras estructuras del ojo

La Radioterapia externa incrementa en un 50% la aparición de otros tumores. Sin embargo, está indicado en RB bilaterales no susceptibles de tratamiento local. Este método se aplica en tumores mayores de 16 mm que se extienden a la órbita, cercanos a la fovea, múltiples o cuando se extienden al humor vítreo.

La radioterapia local puede ser efectiva en tumores grandes (>16 mm) no susceptibles a la crioterapia o fotocoagulación. Aunque reduce la probabilidad de aparición de tumores inducidos, está asociado a retinopatías y papilopatías.

Fotocoagulación, este tratamiento se aplica en tumores pequeños (menos de 3 mm de diámetro y 2 de grosor) que no implican el disco óptico o la mácula. Llega a ser muy efectivo en tumores muy pequeños, con localización anterior al ecuador y en tumores donde la altura es igual o menor que la mitad del diámetro de la base.

Crioterapia, es efectiva para el tratamiento de tumores de 5mm de diámetro y 3mm de grosor. Habitualmente son necesarias varias sesiones.

Es de creciente interés el empleo de la Quimioterapia sistémica como terapia coadyuvante en niños previamente candidatos a enucleación o external beam radiation bilateral. El empleo de agentes alquilantes puede incrementar la incidencia de segundos tumores y está asociado al desarrollo de leucemia no linfoblástica e infertilidad.

CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético debe hacerse en base al mecanismo genético más probable tras la realización de los estudios moleculares y clínicos de acuerdo a la siguiente tabla:

H ^a familiar	Mutaciones ADN Tumoral	Mutación ADN sangre	Mutación ADN padres	Estudio clínico padres	Mecanismo genético
Positiva		NO		Sin hallazgos	Mosaico o mutación germinal no detectada
				Retinoma	Mutación germinal no detectada
		SI	SI NO		Mutación germinal identificada Mosaico
Negativa	2	NO			Doble mutación somática
		SI	SI NO		Mutación germinal identificada Mutación germinal de novo
	1	SI	SI NO		Mutación germinal identificada Mutación germinal de novo
		NO			Probable mutación somática no identificada
	0				Probable mutación somática no identificada

MANEJO

1.- Sujetos índice

Detección del segundo tumor ocular

Examen ocular cada 3 meses hasta los 5 años. Todos los pacientes con RB unilateral están en riesgo, incluso pacientes con una mutación somática y sin evidencia de la germinal (mosaicismo RB),.

Detección de tumores no oculares.

Debido al alto riesgo de sarcomas se debe prestar atención a los síntomas relacionados con dolores óseos. No existen protocolos específicos.

2.- Familiares de primer grado

Oftalmoscopia indirecta. Sirve para determinar existencia de historia familiar. En los padres con retinoma además es necesario un seguimiento para descartar la aparición de tumores.

BIBLIOGRAFÍA

Alonso, J.; Garcia-Miguel, P.; Abelairas, J.; Mendiola, M.; Sarret, E.; Vendrell, M. T.; Navajas, A.; Pestana, A. : Spectrum of germline RB1 gene mutations in Spanish retinoblastoma patients: phenotypic and molecular epidemiological implications. *Hum. Mutat.* 17: 412-422, 2001.

Brantley MA Jr, Harbour JW. The molecular biology of retinoblastoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001 Mar;9(1):1-8.

Cohen JG, Dryja TP, Davis KB, Diller LR, Li FP. RB1 genetic testing as a clinical service: a follow-up study. *Med Pediatr Oncol.* 2001 Oct;37(4):372-8.

Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA [Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol.* 2002 Jul-Aug;47(1):1-16.

Girardet, A.; McPeck, M. S.; Leeflang, E. P.; Munier, F.; Arnheim, N.; Claustres, M.; Pellestor, F. : Meiotic segregation analysis of RB1 alleles in retinoblastoma pedigrees by use of single-sperm typing. *Am. J. Hum. Genet.* 66: 167-175, 2000

Harbour JW. Molecular basis of low-penetrance retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2001 Nov;119(11):1699-704.

Knudson, A. G., Jr.; Hethcote, H. W.; Brown, B. W. : Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 72: 5116-5120, 1975

Najera C, Sanchez F, Mateu E, Prieto F, Beneyto M. Early diagnosis of retinoblastoma: usefulness of searching for RB1 gene mutations] *Med Clin (Barc).* 2001 Mar 17;116(10):365-72.

Zheng L, Lee WH. The retinoblastoma gene: a prototypic and multifunctional tumor suppressor. *Exp Cell Res.* 2001 Mar 10;264(1):2-18.

Direcciones de interés en la red

OncoLink: Retinoblastoma oncolink.upenn.edu

Retinoblastoma www.djo.harvard.edu 2

GeneReviews www.geneclinics.org

CancerNet: Retinoblastoma cancernet.nci.nih.gov

Retinoblastoma www.ncbi.nlm.nih.gov