

Aparición de segundo tumor en paciente afectado por retinoblastoma

Appearance of a second tumor in patient affected by retinoblastoma

Vanessa E. Mendez-Mathey^{1,a}

RESUMEN

El retinoblastoma es un tumor intraocular maligno que se origina en las células fotorreceptoras de la retina y se presenta principalmente durante la infancia, supone el 1 a 3% de todos los tumores pediátricos. Se origina de la retina neural y puede afectar uno o ambos ojos, siendo la leucocoria el síntoma más frecuente. Su incidencia es baja afectando a 1 de cada 15 000 - 20 000 nacidos vivos. Es una neoplasia de alta malignidad si no se trata; su etiopatogenia puede ser hereditaria (40% de los casos) o esporádica (60%). El paciente con retinoblastoma tiene 5% de posibilidad de desarrollar otra neoplasia durante los primeros 10 años de vida. Se reporta el caso de paciente femenina de 17 años de edad, con tumoración prominente en cavidad ocular izquierda debida a exeresis por retinoblastoma que presento a los 18 meses de edad, el cual fue tratado con radioterapia y quimioterapia tras enucleación.

Palabras clave: Retinoblastoma, cáncer ocular, enucleación, segundo cáncer. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Retinoblastoma is a malignant intraocular tumor originating in photoreceptor cell of the retina and it occurs mainly in childhood, accounting for 1 to 3% of all pediatric tumors. It originates from the neural retina and can affect one or both eyes, leucocoria being the most frequent symptom. Its low incidence affecting 1 in 15 000 - 20 000 live births. Is a highly malignant neoplasia if untreated. The patient with retinoblastoma have 5% chance of developing another tumor during the first 10 years of life. For female patient of 17 years old it is reported, with prominent tumor in the left eye socket due to extirpation by retinoblastoma present at 18 months of age, which was treated with radiotherapy and chemotherapy after enucleation.

Keywords: Retinoblastoma, eye cancer, enucleation, second cancer (Source: DeCS-TBIREME).

INTRODUCCION

El retinoblastoma es un tumor embrionario de origen retiniano, que compromete las membranas oculares y el nervio óptico, posteriormente afecta la esclerótica y la órbita, pudiendo ser unilateral o bilateral y más raramente trilateral⁽¹⁾; representa entre 1 al 3% de los tumores pediátricos, generalmente aparece antes de los 2 años de edad⁽²⁾. En el Perú solo se tienen cifras de

su frecuencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, cuya incidencia en relación a grupos etarios de 0 a 5 años representa un 6,4%⁽³⁾. Se manifiesta clínicamente con leucocoria, estrabismo, proptosis, disminución de la agudeza visual, midriasis unilateral, hemorragia vítrea siendo menos frecuente la aparición de glaucoma, heterocromía de iris y uveítis⁽⁴⁾. Esta neoplasia se presenta con una incidencia de 1 cada 15 000 - 20 000 nacidos vivos⁽⁵⁾. El tumor resulta de la mutación o deleción del gen RB1, localizado en el cromosoma 13 en la región q14,1. posee un patrón hereditario autosómico dominante de penetración variable; dos mutaciones son necesarias para su manifestación, germinal en el hereditario (40%), y somática en el esporádico (60%), siendo esta última necesaria en las dos presentaciones para manifestarse; puede asociarse a traslocaciones parciales, monosomias y mosaicismo⁽⁶⁾. El retinoblastoma constituye en sí una neoplasia con consecuencias nefastas para la vida, pérdida del globo ocular y por ende la visión.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 17 años de edad, natural de Lima, con retardo mental leve y antecedentes previos de cirugía por retinoblastoma en órbita ocular izquierda, sometida a enucleación a los 18 meses de edad, en el cual recibió en ese tiempo quimioterapia y radioterapia por espacio de un año. Sin antecedentes familiares, con un tiempo de enfermedad actual de 10 meses de evolución, caracterizado por tumoración extraocular

1. Facultad de Medicina Humana. Universidad Privada San Juan Bautista. (UPSJB) Lima-Perú.
a. Estudiante de Medicina.

de crecimiento rápido, de aproximadamente 18 cm. de diámetro a nivel de orbita izquierda que compromete hemisferio, voluminoso, de aspecto multilobulado y consistencia pétreo, presenta lesión ulcerada de 2 cm. de diámetro a nivel de arco cigomático; ingresa al servicio de emergencia de un Hospital nivel II por presentar fiebre, malestar general, afasia y compromiso neurológico. Actualmente recibe terapia del dolor mediante bomba de infusión externa.

En la exploración clínica: se observa paciente adelgazada, piel y mucosas pálidas, hipoactiva, MEG (mal estado general), MEH (mal estado de hidratación), llenado capilar > 2". Aparato Cardiovascular: RCR (ruidos cardiacos rítmicos) de regular intensidad, no soplos. Aparato respiratorio: se auscultan crepitos y subcrepitos en ambos campos pulmonares. Abdomen: blando, depresible, ruidos hidroaéreos presentes, no doloroso a la palpación profunda, F.C. 116 lpm., F.R. 26 x', Sat O2 ambiental 96% mediante pulsioximetría, T° 38,8° C, PA 100/65 mmHg., escala de Glasgow: 11 pts. EKG: ritmo sinusal, taquicardia sinusal, peso 46 Kg.; no se palpan adenopatías cervicales. Los estudios complementarios a su ingreso destacan, Analítica: Hb. 9 mg/dl., Leucocitos 12,400, Plaquetas: 235,000 mm/m3, Glucosa: 82 mg/dl. AGA de ingreso: pH 7.37, PCO2 40 mmHg, PO2 85 mmHg, HCO3 22 mEq/L.

Se solicito radiografía de tórax en AP en donde se aprecia patrón broncoalveolar difuso. (Figura N°1).



Figura N°1: Placa de Tórax en AP, muestra patrón broncoalveolar difuso, opacidad en la base derecha con broncograma aéreo y aumento de la trama bronquial en ACP, sugestivo de neumonía.

Se hospitalizo a la paciente en el servicio de Especialidades Medicas e instauró tratamiento antimicrobiano para foco punto de partida respiratorio; en su estancia hospitalaria presento cuadro de convulsiones tónico- clónicas en dos oportunidades; agregándose tratamiento anticonvulsivante. Se le solicito TAC cerebral sin contraste. (Figura N°2A-D).

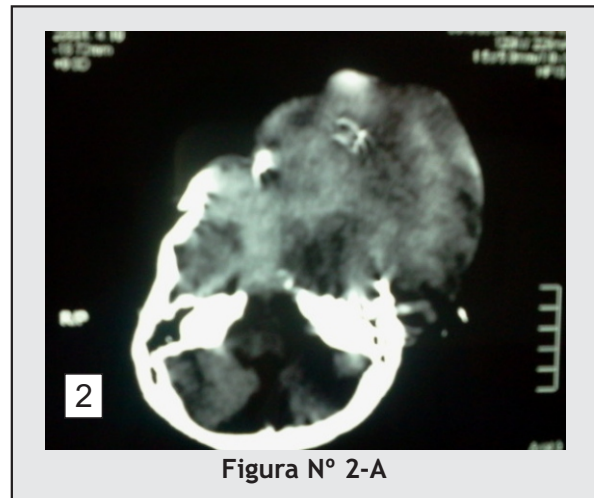


Figura N° 2-A

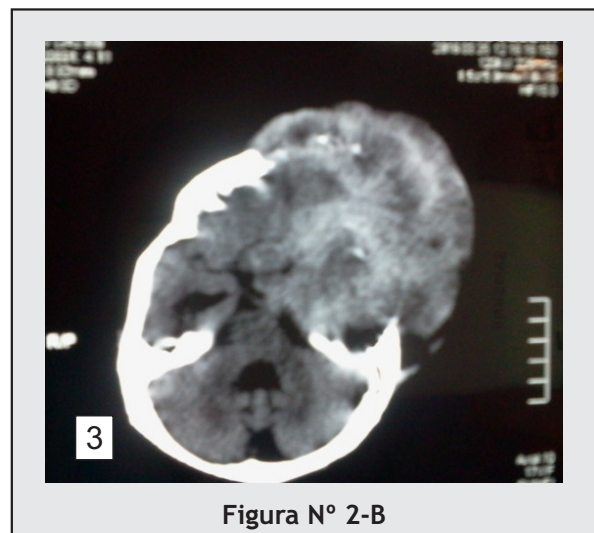


Figura N° 2-B

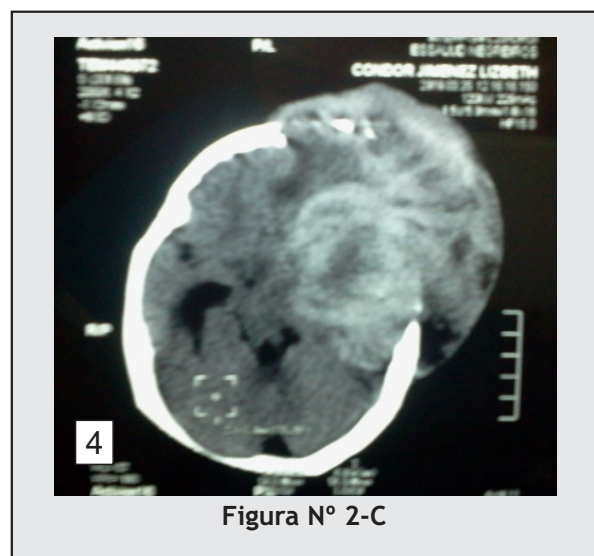


Figura N° 2-C

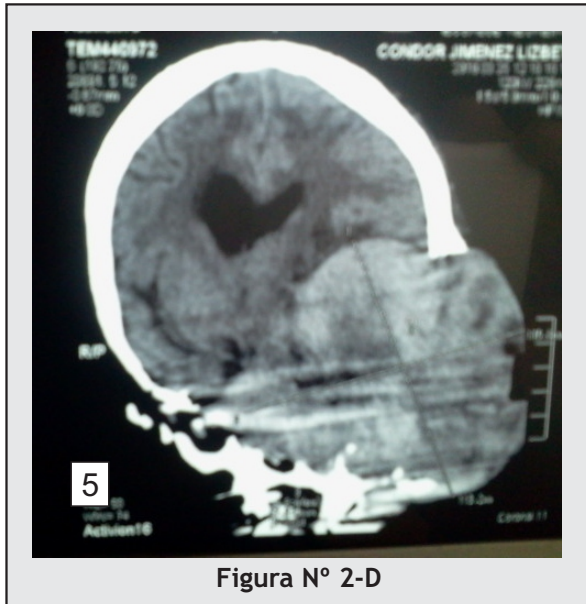


Figura N° 2-D

Figura N° 2A, 2B, 2C, 2D. Se observa gran tumoración fronto temporal izquierda que infiltra tejidos adyacentes, produciendo efecto de masa que desplaza estructuras de la línea media, se aprecia dilatación a nivel de ventrículos laterales y presencia de edema.

Se realizó biopsia con aguja gruesa (Tru-Cut) de la lesión ulcerada, en donde se evidencia fragmentos de epidermis superficial, pleomorfismo celular con mitosis, rodeada de estroma fibroso y presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario. (Figura N° 3A, 3B).

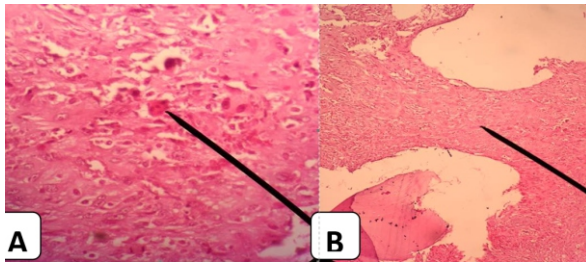


Figura N°3A

Figura N°3B

A: Tinción HE 100x, B: 40 x.

Figura N°3A 3B: Se observa gran cantidad de células fusiformes con abundante mitosis sobre estroma fibroso con infiltrado inflamatorio linfocitario. Compatible con Sarcoma de partes blandas.

Anatomopatológica informo biopsia compatible con sarcoma de partes blandas.

A pesar del tratamiento instaurado la paciente evoluciono desfavorablemente falleciendo a las 72

horas de su ingreso.

DISCUSIÓN

El retinoblastoma es un tumor intraocular primario de la retina de tipo neuroectodermico y carácter maligno, se presenta a edades muy tempranas de la vida, no presentando predilección en cuanto a la raza y el sexo. En 1971 Knudson⁽⁷⁾ propuso la hipótesis que señala que se requieren dos mutaciones para el desarrollo de retinoblastoma. La proteína codificada por el gen del retinoblastoma (Rb) es una fosfoproteína nuclear de 105 kDaltos, no solo se expresa en retinoblastos sino que además se expresa en otros tejidos; la pérdida de esta proteína ya sea por mutación o por inactivación de su función puede llevar al desarrollo de distintos tipos de tumores. En su forma hereditaria la primera mutación es germinal, el gen RB1 se hereda a la progenie y la segunda mutación es somática. El gen del retinoblastoma está implicado en el desarrollo de otros cánceres como el osteosarcoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, sarcoma de partes blandas, cáncer de mama; pero para el desarrollo de la mayoría de ellas es necesaria la presencia de otras alteraciones genéticas⁽¹⁾.

Se sabe que el gen viral E7 del Papiloma virus humano (HPV) tipo 18 actúa como oncogén⁽²⁸⁾; E7 purificada se une específicamente a la proteína retinoblastoma (Rb) se cree que esta interacción de E7 con Rb sea un paso para la carcinogénesis⁽²⁹⁾, ya que esta inhibe la unión de Rb con el DNA bloqueando la acción supresora de Rb predisponiendo de esta manera la aparición de neoplasias.

Histológicamente el retinoblastoma está compuesto de células anaplasicas indiferenciadas originadas en la capa nuclear de la retina, siendo característico el hallazgo de las rosetas de Flexner - Wintersteiner. Los retinoblastomas menores de 2 mm. Son lesiones pequeñas transparentes que pueden pasar desapercibidas al examen; a medida que el tumor crece adopta una tonalidad blanca, desarrollando una arteria nutricia y una vena de drenaje con focos de calcificación⁽¹⁰⁾. Mientras que el retinoblastoma cavitario, variante poco frecuente del retinoblastoma, tiene cavidades translucidas oftalmoscópicamente visibles dentro del tumor; estos en ecografía se ven como cavidades huecas y en angiografía hipofluorescentes⁽¹¹⁾.

Los niños con retinoblastoma están en riesgo de sufrir tres situaciones patológicas: metástasis, tumor intracraneal neuroblastico y cáncer secundario. Esta metástasis se desarrolla dentro del primer año del diagnóstico⁽¹²⁾. Alrededor del 60% de los pacientes con cáncer recibe radioterapia durante el curso de su enfermedad⁽¹³⁾; años después del tratamiento es posible el desarrollo de una segunda neoplasia (70% en área

radiada y 30% fuera del área)⁽¹⁴⁾. Los factores de riesgo para el desarrollo de una segunda neoplasia en territorio irradiado son: el tratamiento a edad temprana y la administración simultánea de quimioterapia con agentes alquilantes^(15,16).

En su estudio Antillon y Esponda publicaron dos casos de sarcoma secundario a radiación en sobrevivientes de retinoblastoma⁽¹⁷⁾; Mientras que Moll y col. evaluaron la ocurrencia de segundos tumores en una serie de 263 pacientes con retinoblastoma hereditario, encontrando que el retinoblastoma hereditario confería un mayor riesgo de desarrollar segundos tumores, particularmente en pacientes cuya neoplasia aparecieron fuera del campo de radiación o no fueron tratados con ella⁽¹⁸⁾. Los sarcomas en territorio irradiado, son tumores agresivos y se considera que su pronóstico es peor que el de los sarcomas de partes blandas convencionales; su incidencia oscila entre un 0,03 y un 0,2%⁽¹⁴⁾. La supervivencia a los 5 años es de apenas 30%, debido a las escasas posibilidades quirúrgicas, limitada por el tratamiento anterior del primer cáncer⁽¹⁵⁾. Los sarcomas que se originan en la cabeza o el cuello son neoplasias malignas poco frecuentes. Corresponden al 1% de las neoplasias malignas de esta región⁽¹⁹⁾, con respecto a la localización varía de acuerdo a las series, ocurriendo en la órbita en un 3%^(19,20).

Los criterios que se manejan para el diagnóstico de sarcoma en territorio irradiado o sarcoma radioinducido (SRI), propuestos por Cahan⁽²¹⁾ y modificado por Arlen et al.⁽²²⁾ son:

1. La existencia de tratamiento previo con radioterapia al menos tres años antes del desarrollo del sarcoma.
2. Que el sarcoma se origine dentro del campo de radioterapia.
3. La existencia de una histología diferente entre el sarcoma y el tumor primario que requirió radioterapia.

Solo las segundas neoplasias que ocurren dentro o alrededor de la órbita del ojo irradiado son consideradas inducidas por la radiación. Este riesgo se incrementa cuando los pacientes son irradiados muy temprano siendo el tiempo propuesto de cohorte de 1 año de edad⁽²³⁾. Es importante identificar oportunamente los síntomas iniciales, en concordancia con otros autores, los principales signos que se presentan son leucocoria (62,5%), estrabismo (25%) y disminución de la agudeza visual (3,5%)^(24,25).

Actualmente la quimiorreducción es una técnica que consiste en aplicar quimioterapia de forma directa y localizada mediante cateterización súper selectiva de la arteria oftálmica, reduciendo de esta manera el área tratada; así como también la braquiterapia episcleral, que es una forma de radioterapia que suministra la dosis prescrita en el tumor preservando al máximo los

órganos adyacentes mediante aplicadores cargados con isotopos radioactivos⁽²⁶⁾.

En una revisión de 360 historias de pacientes atendidos en el INEN, Pérez et al. encontró que el 73,3% tenían retinoblastoma unilateral y el 26,7% bilateral; siendo 97% de presentación esporádica. La aparición de segundos primarios lo reporto en pacientes sobrevivientes de más de 10 años no teniendo ninguno de ellos historia familiar positiva⁽²⁷⁾; Como es el caso de nuestra paciente. El presente trabajo tiene la finalidad de reportar un caso de segundo tumor en paciente afectado por retinoblastoma.

Conflictos de interés: La autora, niega conflictos de interés.

Aspectos Éticos y Legales: En cuanto a la confidencialidad y publicación de los datos, la autora del presente artículo, declara seguir los protocolos sobre la difusión de datos y reproducción de imágenes

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gonzales-Almaraz G, Pineda-Cardenas Ma AA. Retinoblastoma: Histopatología y su correlación clínica. *Rev Med Hosp Gral Mex* 1983; 46: 10-24.
2. Smith JH, Hasenyager J, Murray TG, O'Brien JM. Siblings of retinoblastoma patients: Are we underestimating their risk? *AM J Ophthalmol* 2000; 129(3):396.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) Datos Epidemiológicos Perú 2014.
4. Newsham IF, Hadjistilianou T, Cavenee WK. Retinoblastoma. In Scriver CH, Beaudet A, Sly W, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Cap 11. 7TH Ed. New York, USA: Mc Graw - Hill, Inc.; 1995, p. 613-42.
5. Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivela T: Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantage of birth cohort analysis. *Ophthalmology* 2004; 111: 1228-32.
6. National Cancer Institute- U.S. National Institutes of Health. Ultimo actualización. Mayo de 2004.
7. Knudson A. Mutation and Cancer : Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 1971; 68: 820-3.
8. Hausen H, VillierS EM. 1994. Human papilloma virus. *AR Microbiol* 48(1): 427-477.
9. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow ED. 1989. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 243;934-937.
10. Yanoff M, Sassani JW. *Ocular Pathology*, 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009: 197-199.
11. Palamar M, Pirondini C, Shields CL, et al. Cavitary retinoblastoma: ultrasonographic and fluorescein

- angiographic findings in 3 cases. Arch Ophthalmol 126 (11): 1596-600, 2008. (PUDMED Abstract).
12. Arevalo J. Fernando, et al. Retina Medica temas selectos primera edición. Caracas Venezuela, Amolca 2007, capítulo 6: 114-116.
 13. Halperin EC, P. C ., Brady LW. Principles and practice of radiation oncology, 5Th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
 14. Hall, E. J. and Wu, C. S. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 56: 83-88, 2003.
 15. Virtanen, A., Pukkala, E., and Auvinen, A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: a cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. Int J Cancer, 118: 1017-1021, 2006.
 16. Hawkins, M. M., Wilson, L. M., Burton, H. S., Potok, M. H., Winter, D. L., Marsden, H. B., and Stovall, M. A. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. J Natl Cancer Inst, 88: 270-278, 1996.
 17. Antillon F, Esponda JC. Sarcomas por irradiación de retinoblastomas. An Soc Mex Oftal 1977; 51: 67-74.
 18. Moll AC, Imhof SM, Schouten- Van Meeteren AYN y col. Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a register based study, 1945-1997. Is there an age effect on radiation- related risk? Ophthalmology 2001; 108: 1109-1114.
 19. Farhood A, Hadju S, Shiu M et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adults. Am J Surg 1990; 160: 365-369.
 20. Kraus D, Dubner S, Harrison L et al. Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. Cancer 1994; 74: 697-702.
 21. Cahan, W. G., Woodard, H. Q., and et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. Cancer, 1: 3-29, 1948.
 22. Arlen, M., Higinbotham, N. L., Huvos, A. G., Marcove, R. C., Miller, T., and Shah, I. C. Radiation-induced sarcoma of bone. Cancer, 28: 1087-1099, 1971.
 23. Smith JM et al. Agresive management of second primary tumors in survivors of hereditary retinoblastoma. International Journal Radiation Oncology Biology Physic 1989; 17: 499-505.
 24. Abramsom DH, Frank ChM, Susman M, Whalen MP. Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastom. JPediatr 1998; 132: 505-8.
 25. Canzano JC, Handa JT. Utility of papillary dilation for detecting leucocoria in patients with retinoblastoma. Pediatrics 1999; 104.
 26. Ausburger JJ, Oehlschlager U, Manzitti JE. Multinational clinical and pathologic registry of retinoblastoma. Retinoblastoma International Collaborative Study report 2°. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 233: 469-475.
 27. Perez C. Tesis Doctoral Retinoblastoma entre los años 1952-1986.

Correspondencia

Vanessa Elizabeth Méndez Mathey
Correo: vmmatthey@hotmail.com

Revisión de pares

Recibido: 5/05/2017

Aceptado: 20/05/2017