

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**RETINOBLASTOMA. CONSIDERACIONES SOBRE  
SU COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO \***

SADÍ DE BUEN, ‡ § GABRIEL GONZÁLEZ-ALMARAZ § ¶ y  
RICARDO CRUZ-PÉREZ § ¶¶

*En el trabajo se resaltan los aspectos más importantes del comportamiento biológico y curso natural del retinoblastoma.*

*Se hace hincapié en la importancia que tienen para el diagnóstico clínico y el pronóstico las respuestas de algunas estructuras oculares ante la neoplasia, como son el ectropion uveae y la rubeosis iridis. Se señala la relación existente entre la variedad histológica, la existencia de pleomorfismo celular y el grado de invasión a otras túnicas, valorando especialmente el tiempo de su evolución con la invasión masiva a coroides y el grado de afección de la cámara anterior, órbita y nervio óptico.*

\* Trabajo leído el 22 de agosto de 1973 en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina.

‡ Académico numerario.

§ Laboratorio de Patología Ocular. Unidad de Oftalmología. Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

¶ Becado por el CONACYT.

¶¶ Departamento de Oftalmología. Hospital Universitario Ramón Garibay. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más frecuente en México, con un alto índice de mortalidad.

De acuerdo con diversas estadísticas internacionales, su incidencia oscila entre un caso por cada 34 000 nacimientos y un caso por cada 14 000, con tendencia evidente a ir en aumento.<sup>1</sup>

Es un tumor congénito y hereditario, que se manifiesta en los primeros años de edad, transmitido por un gen dominante de penetración incompleta, con 50 por ciento de probabilidad de ser transmitido a la descendencia de los pacientes que sobreviven al mismo. Según diversos autores<sup>2</sup> entre 25 y 40 por ciento de los casos, el tumor se presenta en ambos ojos.

Al hablar del retinoblastoma es de rigor y al mismo tiempo muy placentero para nosotros, señalar, cómo en nuestro medio, el grupo del Hospital Infantil de México, encabezado entonces por el académico doctor Feliciano Palomino Dena<sup>3-6</sup> ha hecho importantes contribuciones al mejor conocimiento del comportamiento clínico y tratamiento de esta neoplasia, habiendo sido realizado el estudio anatomopatológico en forma acuciosa por el también académico doctor Maximiliano Salas.

Los autores, en el Laboratorio de Patología Ocular de la Unidad de Oftalmología del Hospital General de México, se han interesado desde hace ya varios años en el estudio de esta neoplasia, enfocando sus investigaciones a partir del análisis de material anatomopatológico, pero siempre con la inquietud de relacionarlas con su comportamiento clínico, para tratar de obtener información que permita contribuir a la mejoría de los pacientes.<sup>7-13</sup>

Debido a que los enfermos que acuden al Hospital General de México pertenecen

Cuadro 1 Edad

Años	Casos	%
0 - 1	22	16.79
1 - 2	28	21.37
2 - 3	39	29.77
3 - 4	15	11.44
4 - 5	15	11.44
5 - 6	3	2.29
6 - 7	1	0.76
7 - 8	7	5.34
15	1	0.76
Total:	131*	

\* En 5 casos no se anotó la edad.

a los estratos socioeconómicos y culturales más bajos del país, un gran número de los niños que padecen retinoblastoma llega a consulta en forma tardía.

En el cuadro 1 se observa cómo, en un estudio de 136 casos, 16 por ciento llegaron a consulta antes de los dos años de edad, pero 77 por ciento entre los dos y tres años y 22.48 por ciento entre los

Cuadro 2 Evolución

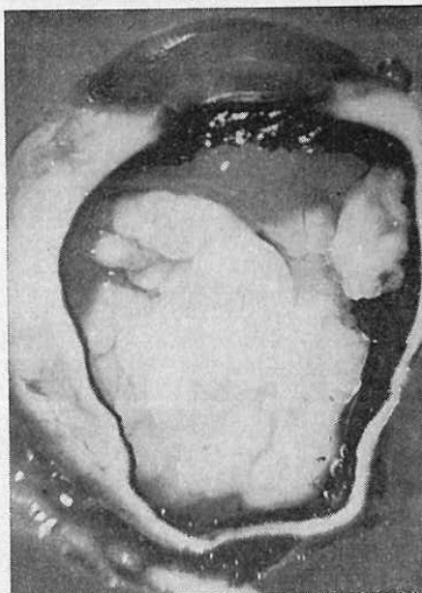
Meses	Número	%
0 - 1	12	8.82
1 - 2	9	6.61
2 - 3	12	8.82
3 - 4	4	2.86
4 - 5	3	2.20
5 - 6	7	5.14
6 - 7	2	1.47
7 - 8	5	3.67
8 - 9	7	5.14
9 - 10	5	3.67
10 - 11	2	1.47
11 - 12	17	12.50
12 ó +	28	20.58

tres y cinco años, que son ya edades altas comparadas con las de otros países.

Por lo tanto el periodo de evolución es muy largo, de 11 o más meses en 33 por ciento de los casos (cuadro 2). Se toma como periodo de evolución el tiempo transcurrido entre el primer síntoma o signo de la enfermedad hasta la consulta, sabiendo que existe un importante margen de error, pues en todos los casos tiene que haber habido un periodo de crecimiento anterior, muy variable e imposible de conocer.

Por lo avanzado del proceso tumoral, en la mayoría de los casos, se ha podido estudiar el comportamiento del tumor, manifestado por su capacidad de extensión a partir de la retina y a través de las diversas estructuras intraoculares, su capacidad de invasión a los tejidos vecinos y los cambios que sufren las células tumorales al reproducirse en ambientes varios.

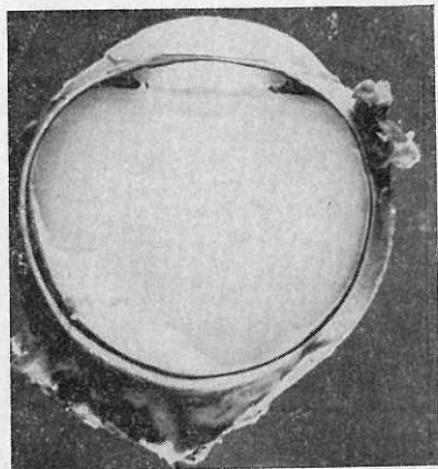
Una vez relacionados estos hallazgos histopatológicos con el tiempo de evolu-



2 (G-69-29) Retinoblastoma.

ción y las manifestaciones clínicas previamente registradas, se han obtenido informaciones valiosas para mejor comprender y en ocasiones predecir el comportamiento biológico del tumor y por ende, poder establecer un pronóstico y a veces normas terapéuticas.

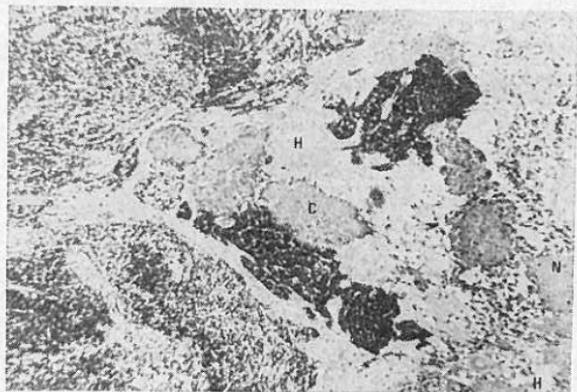
La evolución natural de esta neoplasia de origen retiniano, las más de las veces



1 (860-G) Retinoblastoma.



3 (G-71-70) Leucocoria en retinoblastoma, O.D.



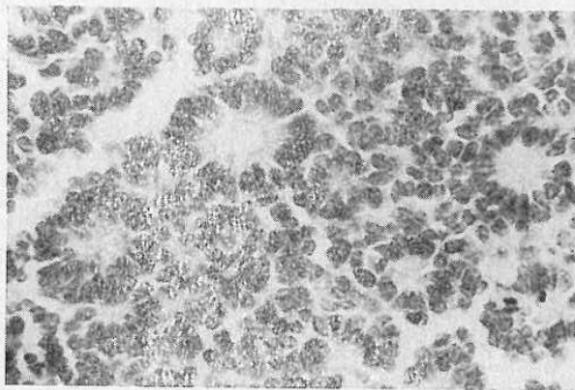
4 (G - 68 - 81) Retinoblastoma, calcificaciones (C), hemorragias (H) y necrosis (N). H-E. x 99.

multicéntrica, es como sigue. Se extiende inicialmente a través de las capas de la retina, pasa después al espacio subhialoideo e invade el vítreo, donde origina una masa tumoral blanquecina y de aspecto encefaloide (figs. 1 y 2) que refleja la luz, proporcionando el signo más frecuente en la clínica, conocido como leucocoria (fig. 3), o se extiende al espacio subretiniano desprendiendo la retina y originando también leucocoria.

La neovascularización en el tumor no satisface las demandas celulares, condi-

cionando los fenómenos involutivos que llevan a la aparición de necrosis y hemorragias, dando un terreno propicio para la precipitación de sales de calcio en el espesor de la neoplasia y en las paredes vasculares (fig. 4). En el material revisado, las necrosis y hemorragias se presentaron en 99.27 por ciento y las calcificaciones en 90.44 por ciento.

Histológicamente, este tumor está constituido por células redondas o poliédricas, de escaso citoplasma y núcleos hipercromáticos que muestran clara tendencia a



5 (418) Retinoblastoma, rosetas. H-E. x 151.

Cuadro 3 Variedad histológica

	No.	%
Con rosetas	41	30.14
Sin rosetas	95	69.85
Pleomorfismo	81	59.55

localizarse alrededor de los vasos. Otras veces, cuando el tumor está más diferenciado, las células se ordenan formando conglomerados en corona denominados rosetas (fig. 5). Estas están constituidas por células dispuestas alrededor de una cavidad; su citoplasma es más abundante hacia la luz y aparece una condensación que recuerda a la membrana limitante interna. En ocasiones es posible observar prolongaciones citoplásmicas que remedan a los elementos fotorreceptores. La presencia de las rosetas indica mayor diferenciación de la neoplasia y por lo tanto, un crecimiento menos agresivo.<sup>10, 13, 14</sup> En los casos de esta serie, las rosetas aparecieron en 30.14 por ciento (cuadro 3). En el cuadro 4 puede observarse cómo la mayor invasión a las estructuras oculares corresponde a las neoplasias sin rosetas. Otras

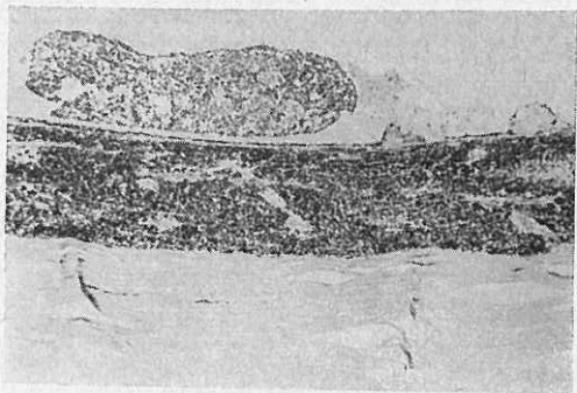
Cuadro 4 Invasión

Estructuras invadidas	Con rosetas		Sin rosetas	
	No.	%	No.	%
Iris	2	6.89	27	93.10
Cuerpo ciliar	0	0	27	100.00
Coroides	23	22.33	80	77.66
Uvea	25	15.72	134	84.27
Orbita	2	3.77	51	96.98
Cámara anterior	6	9.52	57	90.48
Meninges	1	2.77	35	97.23

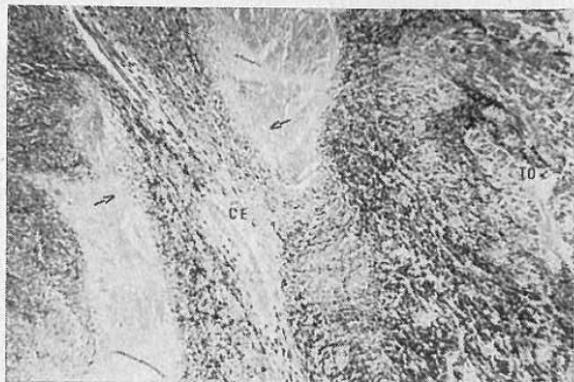
veces, especialmente cuando no hay rosetas, las células muestran imágenes atípicas, grotescas y monstruosas, con claro pleomorfismo que se hace más manifiesto cuando la neoplasia se ha extendido a otras tunicas oculares<sup>12, 16</sup> y se encontró en 59.55 por ciento de la casuística.

Durante su crecimiento el retinoblastoma puede infiltrar la coroides, en un principio dando siembras en su superficie interna; después se insinúa entre el epitelio pigmentado y la membrana de Bruch para romperla y diseminarse en el estroma corioideo, donde por la profusa vascularización encuentra un medio para desarrollarse, infiltrándolo masivamente (fig. 6). Cuando así sucede, el riesgo de metástasis es aún mayor, al igual que la extensión a lo largo de los canales esclerales a la órbita (fig. 7), dando lugar inicialmente a masas tumorales epibulbares y después a diseminación masiva en los tejidos orbitarios (fig. 7), condicionando en esta fase un exoftalmos cuya magnitud está en relación con el grado de invasión.

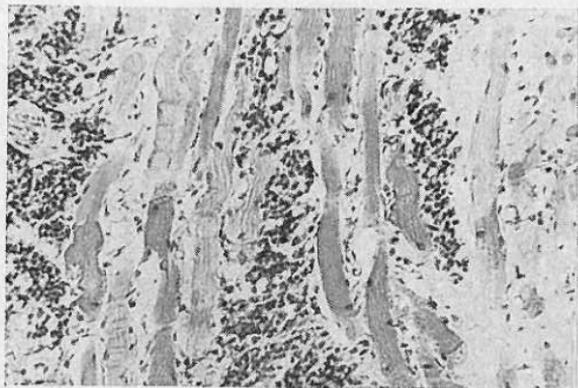
La neoplasia puede también alcanzar la cámara anterior, ya sea por diseminación de las células tumorales a través de la cámara posterior y la pupila o por invasión y destrucción del cuerpo ciliar e iris, dando lugar en el primer caso a siembras en la superficie anterior del iris (fig. 9) y a obstrucción del ángulo camerular por células neoplásicas viables y necrosadas arrastradas por el humor acuoso, alteraciones que suelen reconocerse fácilmente en la clínica. Cuando están invadidos el iris y cuerpo ciliar, la imagen clínica es más aparente y difiere considerablemente de la primera eventualidad. Es posible encontrar entonces cambios relacionados a la invasión de estas estructuras, como son la *rubeosis iridis* en 50.43 por ciento



6 (G-69-66) Retinoblastoma. Siembras sobre la superficie interna del epitelio pigmentado de la retina e invasión masiva a coroides. Nótese abajo la esclerótica. H-E. x 80.

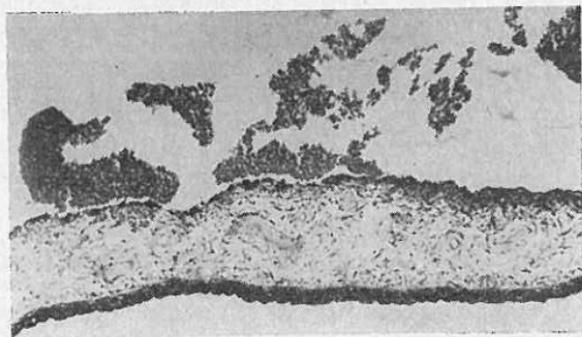


7 (G-68-86) Retinoblastoma. Nótese el tumor extendiéndose a los tejidos orbitarios (TO) a lo largo de un canal escleral (CE). Las flechas indican la esclerótica perforada. H-E. x 39.



8 (G-68-36) Retinoblastoma. Células tumorales disociando los fascículos de un músculo extrínseco. H-E. x 150.

9 (G - 72 - 4) Retinoblastoma.  
Siembras en la superficie anterior  
del iris. H-E. x 80.



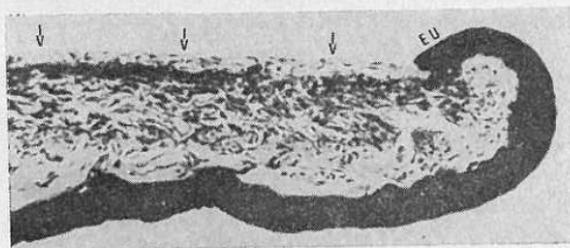
de estos casos y el *ectropion uveae* en 55 por ciento (fig. 10), datos clínicamente observables y que quizás puedan ser de utilidad para el diagnóstico y el pronóstico. La obstrucción del ángulo de la cámara anterior por células tumorales, restos necróticos y hemorragias da lugar a un glaucoma secundario. El tumor en su crecimiento puede llegar a ocupar toda la cámara anterior, invadir después la córnea y finalmente perforarla y dar origen a una masa fungoide, necrótica y hemorrágica, que hace protrusión entre los párpados.

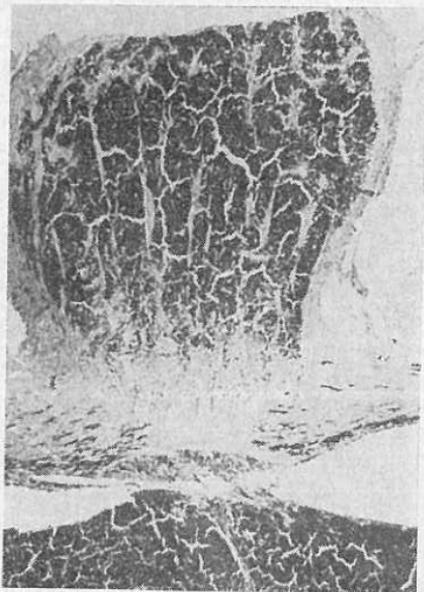
Otra de las formas de extensión extraocular, ampliamente conocida, es por vía del nervio óptico y sus meninges (fig. 11), la cual se ha encontrado relacionada con la invasión a otras estructuras, en especial a la coroides cuando es en forma masiva. En los 136 casos revisados, la

invasión a nervio óptico alcanzó 72 por ciento y subió a 82.19 por ciento de los casos con invasión masiva a coroides.

La invasión a nervio óptico suele acontecer en forma inicial sin que estén afectadas otras estructuras. Cuando esta invasión es masiva, produce aumento del diámetro del nervio óptico y además le confiere rigidez, datos que pueden reconocerse en el acto quirúrgico y ayudar a valorar la amplitud de la resección, que en todo caso deberá hacerse de 10 a 12 mm. de longitud, para prevenir que el corte pase a través del tumor, pues cuando esto sucede se propicia la diseminación orbitaria del retinoblastoma y su recidiva ulterior (fig. 11). El 84 por ciento de los casos con invasión a nervio óptico presentaron actividad tumoral en el plano de sección quirúrgica. En su evolución natural, el retinoblastoma, después de invadir

10 (G - 69 - 10) Retinoblastoma.  
*Rubeosis iridis* (flechas); *Ectropion uveae* (EU). H-E. x 150.

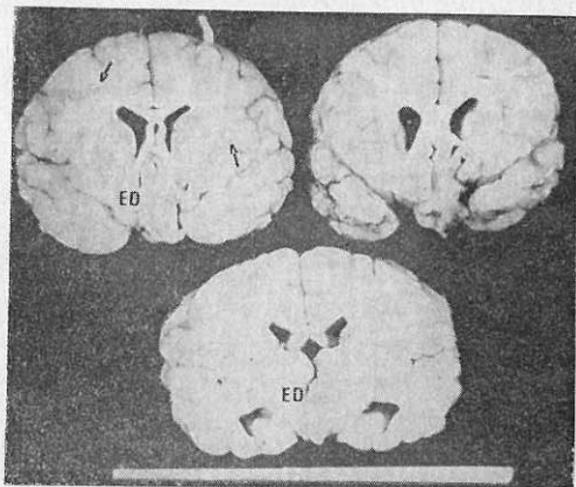




11 (G-68-61) Retinoblastoma. Invasión al nervio óptico hasta el plano de sección quirúrgica. H-E. x 39.

el nervio óptico, suele extenderse al espacio subaracnoideo y desde allí puede invadir al encéfalo y dar metástasis por vía del líquido cefalorraquídeo (fig. 12) o hematógenas, o como sucede menos frecuentemente, extenderse al ojo contralateral por vía del nervio óptico o sus meninges.<sup>7, 16-19</sup> El estadio final es la destrucción total del globo ocular con invasión masiva a la órbita, fondos de saco conjuntivales (respetando casi siempre los párpados) y dando metástasis a los ganglios regionales (fig. 13) y a diferentes partes del organismo.<sup>16, 17, 20</sup>

Del presente estudio (cuadro 5) cabe hacer resaltar, por considerarlo importante, que se haya encontrado una relación entre el tiempo de evolución y la invasión masiva a coroides con invasión a otras estructuras, muy notoria a partir de los tres meses de evolución, lo que permite aconsejar desde el principio la exenteración de la órbita en búsqueda de mejores resultados terapéuticos, pues de acuerdo



12 (G-72-41) Retinoblastoma. Cortes coronales de ambos hemisferios cerebrales que muestran invasión a estructuras diencefálicas y tercer ventrículo (ED) y metástasis hematógenas en la formación oval (flechas).



13 Retinoblastoma. Metástasis a ganglios de la cadena carotídea.

con Brini y col.<sup>21</sup> y Meigham,<sup>22</sup> entre otros autores, y comprobado por nosotros, cuando existe invasión masiva a coroides es muy frecuente la invasión a órbita, con la consiguiente reproducción del tumor en esta cavidad si sólo se hace la enucleación del ojo afectado.

Véase que entre los 9 y 12 meses declinan los porcentajes de invasión a coroides, lo cual podría traducir que estos casos fueran de crecimiento y expansión lentos y por eso se manifestaron más tar-

Cuadro 5 Relación de la invasión masiva a coroides con la invasión a otras estructuras

	Evolución en meses (por ciento)				
	0-3	3-6	6-9	9-12	> 12
Coroides	38.70	42.85	64.28	50.00	82.13
Cámara anterior	50.00	100.00	55.55	91.66	65.21
Órbita	58.35	85.71	33.33	75.00	65.21
Nervio óptico	58.33	100.00	88.88	78.34	78.34

Cuadro 6 Invasión a cámara anterior

	Casos	No.	%
Invasión a coroides	103	57	54.30
Invasión masiva a coroides	73	56	76.70

díamente. Sin embargo, de los 12 meses en adelante suben de nuevo los porcentajes (cuadro 5).

En el cuadro 6 se ve que cuando la invasión a coroides fue masiva, 76 por ciento de los casos presentó extensión de células tumorales a la cámara anterior. Dicho de otra manera, es probable que cuando el clínico vea invasión a cámara anterior deberá pensar en la posibilidad de una invasión masiva a coroides en 76 por ciento de los casos.

Si se relaciona este hallazgo con los datos presentados en el cuadro 5, se podrá predecir que después de tres meses de evolución, cuando clínicamente se compruebe la presencia de células tumorales en cámara anterior, en un porcentaje muy elevado deberá esperarse la invasión masiva a coroides, paralelamente a un número muy elevado de casos con invasión a nervio óptico y algo menor a órbita, datos que demuestran aún mejor su gran malignidad. Por lo tanto, son estos datos adicionales para aconsejar la exenteración orbitaria, en lugar de la enucleación, seguida de radioterapia de la órbita y quimioterapia.

Los autores no desean concluir sin recalcar nuevamente la necesidad de una íntima colaboración entre el clínico y el patólogo, para proseguir en la búsqueda de nuevos datos que permitan afinar los conocimientos sobre este tumor tan maligno, que todavía representa un reto para la ciencia médica.

Los autores agradecen a los Laboratorios Sophia la ayuda económica que ha contribuido en parte a la elaboración de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. François, J. y Matton-Van Leuven, M. T.: *Recent data of the heredity of retinoblastoma*. En: Boniuk, M.: *Ocular and adnexal tumors. New and controversial aspects*. Boniuk, M. (Ed.). St. Louis, C. V. Mosby Co. 1964, p. 123.
2. Reese, A. B.: *Tumors of the eye*. Nueva York, H. B. Hoeber Inc. 1951, p. 67.
3. Palomino Dena, F.: *Retinoblastoma*. GAC. Méd. Méx. 82:219, 1952.
4. Palomino Dena, F.; Villegas León, L.; Murillo Fajardo, R. y Silva Zerón, S.: *Retinoblastoma*. IV Congreso Panamericano de Oftalmología, México, 1952.
5. Palomino Dena, F.; Villegas León, L.; Murillo Fajardo, R.; Silva Zerón, S.; Salas, M. y Vargas, L.: *Estado actual del problema del retinoblastoma*. An. Soc. Mex. Oftal. 28:117 y 228, 1954.
6. Salas, M.: *Las neoplasias en los niños. Retinoblastoma*. Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx.) 10:499, 1953.
7. De Buen, S.: *Retinoblastoma with spread by direct continuity to the contralateral optic nerve. Report of a case*. Amer. J. Ophth. 49:815, 1960.
8. De Buen, S.: *Cisticercosis ocular y pseudoglioma de la retina*. Rev. Lat. Pat. 7:77, 1963.
9. De Buen, S. y Fenton, R. H.: *Coloboma of the optic disk mistaken clinically for retinoblastoma*. 10:7, 1965.
10. Cárdenas Ramírez, L. y De Buen, S.: *Hallazgos anatomoclínicos en 49 casos de retinoblastoma*. An. Soc. Mex. Oftal. 40:115, 1967.
11. Cárdenas Ramírez, L. y De Buen, S.: *Retinoblastoma infiltrante difuso en un paciente de 15 años de edad*. An. Soc. Mex. Oftal. 41:101, 1968.
12. De Buen, S.: *Variaciones celulares en el retinoblastoma*. An. Soc. Mex. Oftal. 42:139, 1969.
13. Cárdenas Ramírez, L. y De Buen, S.: *Clinical and pathologic findings in 100 retinoblastoma patients*. J. Ped. Ophthal. 10:12, 1973.
14. Agugini, G.; Stecchi, G. y Talamazzi, F.: *Considerazioni clinico staische ed anatomopatologiche su 20 casi di retinoblastoma*. Att. Soc. Oftal. Lombarda 2:439, 1967.
15. Weizenblatt, S.: *Diferential diagnostic difficulties in atypical retinoblastoma. Report of a case*. Arch. Ophth. 58:699, 1957.
16. Merriam, J. R.: *Retinoblastoma. Analysis of seventeen autopsies*. Arch. Ophth. 44:71, 1950.
17. Carbajal, U. M.: *Metastasis in retinoblastoma*. Amer. J. Ophth. 48:47, 1959.
18. Dekaban, A. y Drager, G.: *Metastases of the retinoblastoma to the central nervous system*. Arch. Ophth. 61:239, 1959.
19. Murillo Fajardo, R.: *Un caso de retinoblastoma con metástasis y sobrevida de más de cinco años*. An. Soc. Mex. Oftal. 43:151, 1970.
20. Frank, R. M.; Brini, A. y Nicolás P.: *Metastase à la muqueuse buccale du maxillaire inférieur d'un gliome de la rétine*. Rev. Stomatol. 62:21, 1961.
21. Brini, A.; Roth, A. y Walter, J. P.: *Retinoblastome à évolution fatale. Importance de l'envasement de la choroïde*. Bull. Soc. Ophthal. Fr. 1:1, 1960.
22. Meighan, S. y Haye, C.: *A case of glioma retinae with special reference to the mode of spread*. Tr. Ophth. Soc. U. K. 58:208, 1938 (Cit. por Brini 21).