

Los aspectos epidemiológicos en el retinoblastoma bilateral

Ricardo Gómez-Martínez,¹ Carlos A. Leal,¹ Roberto Rivera-Luna,^{1,3}
Rocio S. Cárdenas,² Armando B. Martínez,¹ Alfredo Medina³

Resumen

El retinoblastoma (RB), constituye el tumor sólido más frecuente que presentan los pacientes que acuden al Instituto Nacional de Pediatría (INP) para atenderse. La presentación bilateral ocupa el 25% de los pacientes con RB. Se presentan algunas de las características epidemiológicas de la enfermedad bilateral con la intención de conocer las variables epidemiológicas más frecuentes en nuestra institución.

Se revisaron los expedientes de 22 años del INP, en búsqueda de pacientes con RB bilateral investigando: sexo, edad, sincronía de la enfermedad bilateral, presencia de antecedentes familiares, etapa clínica de la enfermedad además de la presencia de segundas neoplasias.

Existe predominio del sexo masculino 1.6:1.0 $p=0.04$ versus femenino. La distribución por estadio clínico quirúrgico fue: estadio retiniano 9/102 (9%), ocular 58/102 (57%), orbitario 26/102 (25%) y 9/102 (9%) no clasificables ($p<0.00001$). La forma asincrónica es rara en nuestra serie 16/105 (15%) $p=0.00001$. Los antecedentes heredo-familiares fueron positivos en 16/105 (15%). La frecuencia de segundas neoplasias encontradas fue 2/105 (0.01%).

Por último, la forma asincrónica es inexistente en nuestra serie. No tenemos explicación etiológica posible para el número de casos tan elevados. La frecuencia de segundas neoplasias es inferior a las series reportadas aunque el seguimiento de estos casos deberá continuarse.

Palabras clave: Retinoblastoma bilateral, epidemiología, segundas neoplasias

Summary

Retinoblastoma (RB) is the most frequent solid tumor in the Instituto Nacional de Pediatría, México (INP). The bilateral presentation occurs in 25% of all patients. We present some epidemiological data of this form of the disease, in learn the epidemiological variables in our series.

We reviewed the clinical charts from 1972 to 1994. We analyzed age, sex, timing of presentation of the second affected eye, positive family history, clinical staging, and the development of secondary malignancies.

A total of 105 cases were detected from 412 RB total cases (25%). We observed a male predominance 1.6:1.0 $p=0.04$ versus females. The clinical staging showed: retinal stage 9/102, ocular stage 58/102, orbital stage 26/102 and non classified 9/102 $p<0.00001$. The asynchronic form is a rare presentation in our experience: 16/105 cases $p=0.00001$ (15%). Only 16/105 patients had a positive family history of RB (15%). We found 2 of 105 cases with secondary malignancies (0.01%).

The asynchronic form constitutes a rare presentation. We cannot explain the etiology for the high prevalence of bilateral disease. The frequency of secondary malignancies is lower than that reported in the literature.

Key words: Bilateral retinoblastoma, epidemiology, second malignancies.

1. Departamento de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría

2. Servicio de Radioterapia. Instituto Nacional de Pediatría

3. Académico numerario. Academia Nacional de Medicina

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos A. Leal, Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Oncología Insurgentes Sur 3700-c Cuicuilco, México 04530 D. F.

Introducción

El retinoblastoma (RB) es un tumor maligno congénito originado en el tejido embrionario neural de la retina.¹ Constituye el tumor ocular maligno más frecuente en la población pediátrica,² presentándose en dos formas: hereditaria y no hereditaria. La primera de éstas puede ser transmitida por uno de los padres o puede surgir de una mutación de *novo* en las células germinales, mientras que la forma no hereditaria surge de una mutación espontánea sobre las células somáticas (retinoblastos).³ En el 5% de los pacientes con RB hereditario, el cariotipo de las células somáticas muestra deleciones visibles del cromosoma 13 q 14.4. Entre el 20-30% de los casos esporádicos (sin historia familiar positiva) son bilaterales, considerándose que la forma bilateral siempre es hereditaria, mientras que sólo el 10% de los RB con presentación esporádica unilateral, mantienen un patrón de herencia.³

La frecuencia del RB varía según el país estudiado, que va desde 5.8 casos por millón de habitantes menores de 15 años en Australia,⁵ hasta 11 por millón en los Estados Unidos de Norteamérica;^{6,7} en la mayoría de los países en vías de desarrollo, no existen estadísticas confiables, sin embargo en Perú, Bolivia y México existe alta frecuencia de presentación.^{8,9} La experiencia del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP SS), muestra que es la neoplasia sólida maligna más frecuentemente observada,¹⁰ sólo precedida de las leucemias.

Los objetivos de este trabajo son: conocer las características epidemiológicas del RB bilateral en niños que acuden a este Instituto.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con RB bilateral diagnosticados por el departamento de Patología del INP, desde enero de 1972 a diciembre de 1994. Se analizaron: registro, edad al diagnóstico en meses, sexo, forma de presentación (asincrónico o sincrónico), definiendo como asincrónico la presencia del segundo tumor, en un lapso mayor a cuatro semanas con respecto al diagnóstico del primer ojo afecta-

do. En la forma asincrónica, el tiempo de presentación del segundo ojo con respecto del primero en meses, antecedentes heredo-familiares de RB, definiendo a familiares de primera línea a padres y hermanos.

Otras entidades malignas o predisponentes de RB, tipo de cirugía realizada, etapa del o de los ojos enucleados de acuerdo a la clasificación clínico quirúrgica de Pratt,¹¹ estadio I enfermedad retiniana, estadio II enfermedad ocular, estadio III enfermedad orbitaria y estadio IV enfermedad metastásica. Se documentó el desarrollo de segundas neoplasias, su tipo y localización de éstas, además del estado clínico del paciente en la última consulta.

Se realizaron curvas de distribución simple además de prueba exacta de Fisher.

Resultados

Se presentaron 105 casos de RB bilateral en un período de 22 años. La frecuencia anual de casos nuevos fue de 4.7 casos/año. En la distribución por sexo se observó predominio del sexo masculino (66/39) relación M:F 1.6:1.0 $p = 0.04$. El margen de edad de presentación fue desde un mes de vida hasta los 72 meses, con un promedio de 20 meses, presentándose el 70% del total de los casos antes de los dos años de edad (Figura 1). La forma de presentación sincrónica fue la predominante con un total de 89/105 (84%) *versus* la forma asincrónica que se presentó 16/105 (16%) $p < 0.00001$. La forma sincrónica se presentó en un promedio de edad menor que los casos asincrónicos 21 meses contra 17 meses $p = 0.5$. En cuanto al sitio geográfico de origen se observó un predominio de los pacientes del Valle de México con sus zonas conurbadas, los cuales aportaron el 40% del total de los casos.

No se presentó ninguna zona específica de la república donde se observó producción de RB.

Se obtuvo el antecedente positivo en algún familiar en el 15% de los casos (16/105), de los cuales 14/16 (87%) fueron en familiares de primera línea. Se realizó cariotipo en cuatro pacientes con técnica de bandeado, encontrándose deleción del cromosoma 13q 14 en tres casos.

El 97% de los pacientes fueron sometidos a cirugía radical del ojo más afectado, 86 con enu-

deleción y 16 casos con exenteración. La cirugía radical de ambos ojos fue practicada en 24/105 pacientes (22.8%). La distribución clínicocirúrgica del primer ojo se muestra en la figura 2. La etapificación no fue posible realizarla en 12 casos (11%) debido a que nueve de ellos fueron intervenidos fuera del INP y en los tres restantes, el tratamiento no fue aceptado por los familiares.

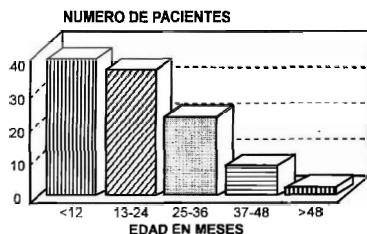


Figura 1. Distribución por grupos de edad en meses de pacientes con retinoblastoma bilateral.



Figura 2. Estadificación clínicocirúrgica del primer ojo enucleado. No clasif. = No clasificado.

Se encontraron dos casos con osteosarcoma (0.01%), ambos localizados fuera del campo de radiación (1/3 proximal de tibia y 1/3 proximal de húmero), ocurriendo a los 17 y seis años del diagnóstico de RB. bilateral respectivamente. En el primero de los casos se documentó deleción del

cromosoma 13q14. En la presentación asincrónica, cuatro de los casos se presentaron con afectación del segundo ojo a los 48 meses (2 casos), 60 y 104 meses del diagnóstico del primer ojo (Figura 3)

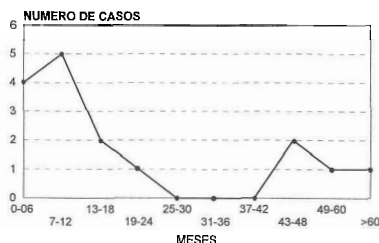


Figura 3. Distribución de la aparición en el segundo ojo afectado en meses con respecto al primero (RB asincrónico).

La asociación de anomalías congénitas fue asociado en un 2% (2/105). Un paciente con pie equino varo derecho y un paciente con Síndrome de Lowe, más persistencia de conducto arterioso y craneosinostosis. En ningún caso existían antecedentes hereditarios positivos. Otros antecedentes familiares que se presentaron en tres pacientes: dos hermanos con RB bilateral, su padre y tío paterno presentaron retinosis pigmenti. En otro paciente la madre refirió hipoacusia bilateral congénita.

Discusión

En las series publicadas en la literatura^{13,14,15} además de nuestra revisión, existe una mayor frecuencia del sexo masculino. La edad promedio de nuestros pacientes con enfermedad bilateral fue de 20 meses, contrastando con 30 meses para el grupo total de pacientes con RB $p = 0.002$. Sin embargo, Salamanca y cols., en una serie mexicana¹⁶ reportan que la edad de presentación para el RB bilateral es antes de los 12 meses. En nuestro grupo estudiado sólo el 36% se presentó antes del año de edad. Esto puede explicarse debido a que

nuestros pacientes tardan en llegar, desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, hasta nueve meses. La forma de presentación asincrónica es prácticamente inexistente respecto a la forma sincrónica, llama la atención que cuatro de los casos descritos presentaron afectación del segundo ojo dos o más años después de haber sido diagnosticado el primer tumor.

Al analizar el lugar de procedencia de nuestros pacientes, observamos un claro predominio de aquellos originarios del área metropolitana y zonas aledañas, sin observarse casos provenientes del Noroeste y Sureste. Esto es debido al área de influencia del INP, más que a los sitios específicos de producción del RB, debido a que el INP no es representativo del país, ni tampoco lo es en el Distrito Federal, ya que existen otros dos hospitales de alta concentración en esta ciudad. La observación de antecedentes heredo-familiares específicos en nuestra población estudiada, fue sólo del 15%, en concordancia con la serie de Bedford,¹⁸ el cual reporta hasta el 22% de los pacientes. La concordancia de múltiples anomalías congénitas en asociación con RB es rara, calculándose en una frecuencia aproximada del 0.05% del total de los casos reportados. Los defectos congénitos que han sido reportados son: cardiovasculares, síndrome de Bloch-Suizberguer, paladar hendido, hiperostosis infantil cortical, odontogénesis imperfecta, incontinencia pigmenti y catarata congénita familiar.¹

Además, los pacientes con RB hereditario tienen un riesgo sustancial de desarrollar un segundo tumor maligno, principalmente neoplasias del tipo del osteosarcoma, ya que comparten el mismo gen.⁵ Abramson¹² reportó que el 13% de los niños con RB hereditario, desarrollaron osteosarcoma con un período de latencia de 10.4 años.

Únicamente observamos dos casos de RB bilateral asociado con anomalías congénitas. En el primero de los casos las malformaciones que presentó el paciente ya han sido reportadas con anterioridad.⁹ En otro de los casos que cursó con pie equino varo derecho, parece tratarse de una situación aleatoria más que a una asociación establecida.

El 23% de los casos se sometieron a cirugía radical de ambos ojos, llamando la atención que el 25% de los pacientes presentaba enfermedad en

etapa orbitaria al diagnóstico y sólo el 8% lo hacía de forma circunscrita a la retina. Esta tendencia ya es conocida en países subdesarrollados, constituyendo la principal causa de la mortalidad observada en este padecimiento.⁶

Únicamente encontramos dos segundas neoplasias para el 0.01% de la serie. Ambos osteosarcomas localizados fuera del campo de irradiación.

Sólo se pudo documentar en uno de los dos casos la delección 13q14. Sin embargo consideramos un seguimiento más prolongado de los pacientes para poder determinar la frecuencia real a largo plazo, ya que la misma aumenta con los años hasta en un 13% de los casos¹² y puede verse modificada por las modalidades terapéuticas utilizadas, así como los agentes quimioterápicos empleados sin olvidar el daño genético *per se* que algunos pacientes con RB bilateral presentan. Sin embargo, creemos que muchos casos de RB bilateral en nuestro medio sean de etiología no genética y relacionados a factores ambientales.

Nuestro grupo de estudio mostró características como: predominio en el sexo masculino, edades de presentación mayor que lo reportado. La forma asincrónica es prácticamente inexistente en nuestra serie. Sólo algunos casos se han presentado hasta cuatro años después del diagnóstico del primer ojo afectado. El sitio geográfico de origen no tiene relación directa con sitios geográficos específicos de producción del RB. La casuística de casos revisados no muestra un patrón geográfico de distribución, sino sólo el área de influencia de esta institución de atención. La presencia de segundas neoplasias es inferior a lo reportado, probablemente debido a que no tiene daño genético establecido o al seguimiento corto de estos enfermos.

Se requiere de estudios multicéntricos en nuestro país para tener un panorama más concreto de esta entidad que en nuestro medio ocupa la neoplasia sólida más frecuente de la infancia. No descartamos la posibilidad de llevar a cabo grupos cooperativos de estudio tal y como se lleva a cabo en los países desarrollados.

Agradecimientos

Al Servicio de Genética del INP por la colaboración prestada para la realización de este trabajo.

Referencias

1. **Green DM.** Diagnosis and management of malignant solid tumors in Infants and children. Boston: Martinus Nijhoff, 1985:90-128.
2. **International Union Against Cancer:** Cancer in Children. Germany: Springer-Verlag, 1975:207-225.
3. **Donaldson SS, Egbert PR, Lee WH.** Retinoblastoma. En Pizzo PA, Poplack DG, eds: Principles and Practice of Pediatric Oncology: 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993:683-711.
4. **Yunis JJ, Ramsay N.** Retinoblastoma and Subband deletion of Chromosome 13. Am J. Dis Child 1978; 132:161-163.
5. **Mc Whirther WR, Bacon JE.** Incidence of Childhood Tumors in Queensland. Br J Cancer 1981; 44:6376-642.
6. **Gallie LB, Dunn MJ.** Aspectos genéticos del retinoblastoma. En Horowitz ME, Pizzo P.A., Eds: Clinicas Pediátricas de Norteamérica. México. Interamericana, 1991: vol 2:307-324.
7. **Young JL, Ries LG.** Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986; 58:598-602.
8. **Perez C, Travesan R, Salem E.** Delayed diagnosis and treatment in retinoblastoma. Peruvian reality. Proceedings ASCO Meeting 1994 Vol 13: pag 417.
9. **Leal C, Rivera R.** Advanced stages in Retinoblastoma. ASPHO Proceedings 1994, pag 66: (Abstracts) 67. Chicago Illinois.
10. **Leal C.** Retinoblastoma. En: Rivera LR. ed: Diagnóstico del niño con Cancer. Madrid: Mosby Doyma, 1994:201-209.
11. **Pratt EB.** Management of malignant solid tumors in children. Pediatr.
12. **Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD et al.** Second nonocular tumors in retinoblastoma Survivors: Are they radiation induced?. Opht. 1984; 91:1351-1355.
13. **Carlson EA, Letson RD, Ramsay NKC, Desnick RJ.** Factors for Improved genetic Counseling for retinoblastoma based on a survey of 55 families. Am J. Opht 1979; 87:449-459.
14. **Macklin MT.** A Study of Retinoblastoma in Ohio. Am J Human Genet. 1960; 12:1-43. f
15. **Bedford MA, Bedotto C, MacFaul PA.** Retinoblastoma. A Study of 139 cases. Br J Opht 1971; 55:19-27.
16. **Salamanca-Gómez F, Luengas F, Antillón F.** Genetic and cytogenetic studies in children with retinoblastoma. Cancer Genet Cytogenet 1984; 13(2):129-38.